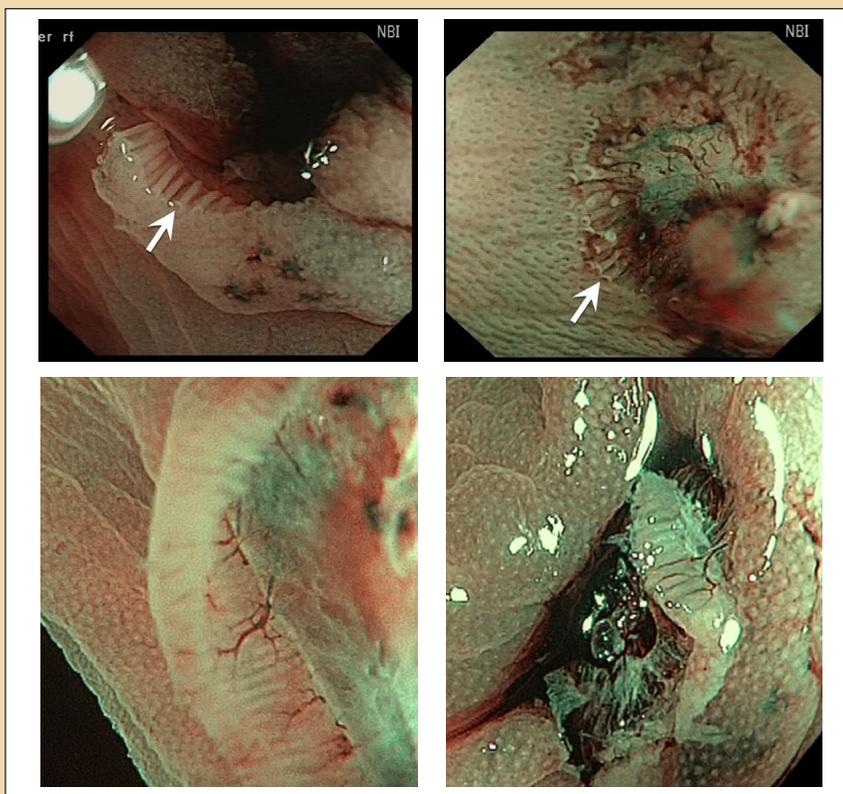




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Эндоскопическая оценка микроструктуры слизистой оболочки в крае пострезекционной раны после иссечения эпителиального новообразования толстой кишки «холодной» петлей через колоноскоп. Пояснения на с. 45–57
Endoscopic analysis of microstructures of the colon mucosa on the edge of the post-resection defect after cold snare polypectomy. See p. 45–57

панкреатин **Пангрол**®

Современный капсулированный ферментный препарат с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}

Eurand Minitabs® Tehnology¹



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВПЖ*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2,32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минущикин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000, Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan_03_2018_Modul Утверждено 01.2019.

ISSN: 1382-4376 (Print)
ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:
Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» (www.gastro.ru)

Издатель: ООО «Гастро»
127282, Москва, а/я 84

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте www.gastro-j.ru

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Материалы журнала
распространяются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии, колопроктологии

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Павлов Чавдар Савов — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Губергриц Наталья Борисовна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Донецкого национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Лиман, Украина

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нурагитович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нересов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики, Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

ISSN: 1382-4376 (Print)
ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association (www.gastro.ru)

Publisher: «Gastro» LLC
127282, Moscow, PO box 84

Frequency: Bi-monthly

Circulation: 3000 copies

Subscription index: 73538

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

E-mail: editorial@gastro-j.ru

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC) of
the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading peer
per-reviewed scientific journals
and periodicals recommended
for publishing the basic
research results of doctor theses

Content is distributed under
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Arkady A. Sheptulin — MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Chavdar S. Pavlov — MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov – MD, PhD, professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan – MD, PhD, professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases of Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Liman, Ukraine

Giovanni Casazza – PhD, Associate Professor, University of Milan, Milan, Italy

Alexey V. Kononov – MD, PhD, professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev – MD, PhD, professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Igor V. Mayev – MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner – MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev – MD, PhD, rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky – MD, PhD, professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov – MD, PhD, professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin – MD, PhD, associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter – MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Valery P. Puzyrev – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov – MD, PhD, professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov – MD, PhD, professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny – MD, PhD, professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov – MD, PhD, professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan – MD, PhD, academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov – MD, PhD, Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev – MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- А.И. Мартынов, А.А. Шептулин, И.В. Маев, А.Н. Казюлин, А.Е. Каратеев, А.В. Мелехов, Л.К. Пальгова, К.Л. Райхельсон*
Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резюльция Экспертного совета и обзор литературы) 7
- О.Ю. Кьтикова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, Д.А. Ковалевский*
Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени 15

Оригинальные исследования

- О.А. Карпович, Т.Т. Штабинская, В.И. Шишко, Я.А. Колодзейский*
Особенности экспрессии рецепторов мелатонина второго типа эпителиоцитами пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 26
- М.В. Фадеева, А.В. Кудрявцева, Г.С. Краснов, М.Р. Схиртладзе, В.Т. Ивашкин*
Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией 35
- Н.В. Агейкина, Н.А. Олейникова, П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, О.А. Харлова, Ю.М. Королев, Е.Д. Федоров*
Эндоскопическая оценка нормальной микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки в крае пострезекционной раны как мера предупреждения рецидива эпителиального новообразования после «холодной» петлевой эксцизии 45
- М.В. Маевская, М.С. Новрузбеков, И.М. Боровков, Д.Г. Трофимова, М.С. Жаркова, В.Д. Луньков, К.Н. Луцык, О.Д. Олисов*
Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров) 58

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Е.А. Полуэктова, А.Г. Бениашивили, Р.В. Масленников*
Нутрицевтики и «фармацевтики» 68

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Д.И. Абдулганиева, С.А. Алексеенко, Н.Ю. Ивашкина, Н.В. Корочанская, С.Н. Маммаев, Е.А. Полуэктова, А.С. Трухманов, Ю.П. Успенский, В.В. Цуканов, О.С. Шифрин, О.Ю. Зольникова, К.В. Ивашкин, Т.Л. Лапина, Р.В. Масленников, А.И. Ульянов*
Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых 76

Contents

Reviews

- Anatoliy I. Martynov, Arkadiy A. Sheptulin, Igor V. Mayev, Alexander N. Kazyulin, Andrey Ye. Karateev, Alexander V. Melekhov, Ludmila K. Pal'gova, Karina L. Raikhel'son*
New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review)7
- Oksana Yu. Kytikova, Tatyana P. Novgorodtseva, Yulia K. Denisenko, Daniil A. Kovalevsky*
Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease15

Original articles

- Olesya A. Karpovich, Tatyana T. Shtabinskaya, Vitaliy I. Shishko, Yaroslav A. Kolodzeysky*
Features of the Expression of Second-Type Melatonin Receptors by Esophagus Epitheliocytes in Gastroesophageal Reflux Disease26
- Maria V. Fadeeva, Anna V. Kudryavtseva, George S. Krasnov, Manana R. Skhirtladze, Vladimir T. Ivashkin*
Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction35
- Natalia V. Ageykina, Nina A. Oleynikova, Pavel G. Malkov, Natalia V. Danilova, Olga A. Kharlova, Yury M. Korolev, Evgeny D. Fedorov*
Endoscopic Analysis of Microstructures of the Colon Mucosa on the Edge of the Post-Resection Defect as a Measure of Preventing Recurrence of Polyps after a Cold Polypectomy45
- Marina V. Mayevskaya, Murad S. Novruzbekov, Ivan M. Borovkov, Darya G. Trofimova, Maria S. Zharkova, Valery D. Lunkov, Konstantin N. Lutsyk, Oleg D. Olisov*
Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres)58

National college of gastroenterology, hepatology

- Elena A. Poluektova, Allan G. Beniashvili, Roman V. Maslennikov*
Nutraceuticals and Pharmaceuticals68

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Diana I. Abdulganieva, Sergey A. Alekseenko, Natalya Yu. Ivashkina, Natalya V. Koroehanskaya, Suleyman N. Mammaev, Elena A. Poluektova, Alexander S. Trukhmanov, Yury P. Uspensky, Vladislav V. Tsukanov, Oleg S. Shifrin, Oxana Yu. Zolnikova, Konstantin V. Ivashkin, Tatiana L. Lapina, Roman V. Maslennikov, Anatoly I. Ulyanin*
Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults76



ВЕБИНАРЫ РГА.

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии.

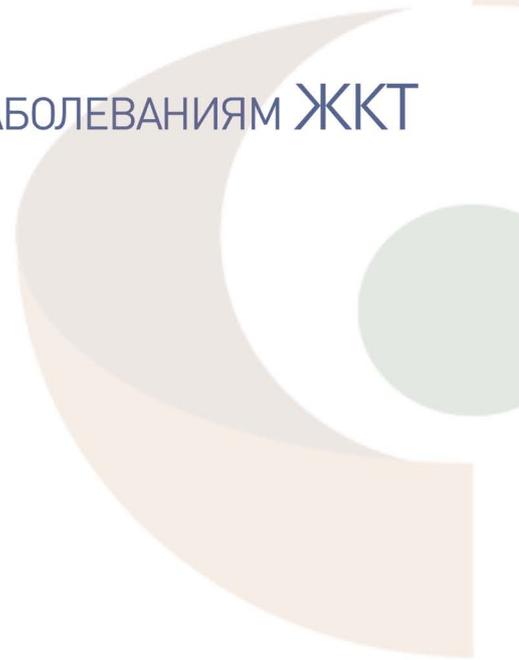
Онлайн. Регулярно.

Присоединяйтесь к нам и вы сможете:

- получить актуальную информацию по заболеваниям ЖКТ
- задать свой вопрос специалисту
- получить запись вебинара РГА

Расписание и регистрация:

www.gastro.ru

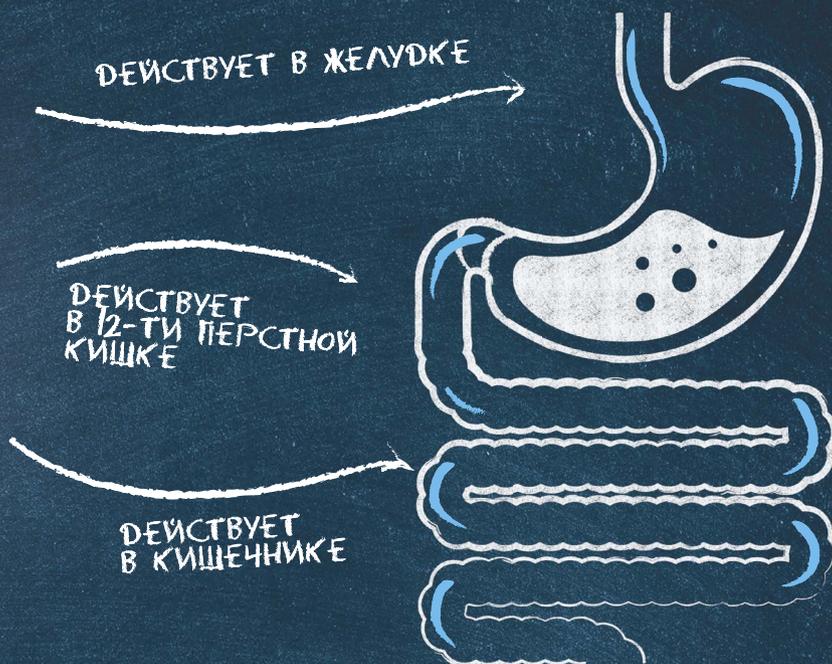


Гастростат®

НОВИНКА!

МНН РЕБАМИПИД

ДОСТУПНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ НА ВСЁМ ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ¹



1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
МОЛЕКУЛЫ ПОДТВЕРЖДЕНЫ ИССЛЕДОВАНИЯМИ²

2

ДЕЙСТВУЕТ НА ВСЕ СЛОИ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ЖКТ^{1,3,4,5}

3

ВОХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ⁶⁻¹⁰

4

ДОКАЗАННАЯ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ¹¹

5

ВЫГОДА ДЛЯ ПОКУПАТЕЛЯ ДО 20%¹³

Фармакологическая группа: гастропротекторное средство¹²

Фармакодинамика: ребамипид повышает содержание простагландина E2 (PGE2)

в слизистой желудка и повышает содержание PGE2 и PGI2 в содержимом желудочного сока

Показания к применению:

- язвенная болезнь желудка
- хронический гастрит с повышенной кислотообразующей функцией желудка в фазе обострения
- эрозивный гастрит
- предотвращение возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема НПВП
- также может использоваться в составе комбинированной терапии

Способ применения и дозы: внутрь, по 1 таблетке 3 раза в сутки, курс лечения составляет 2-4 недели, может быть продлен до 8 недель

Условия отпуска: отпускают по рецепту

Возраст: 18+

alium

1. Matsiyak-Budnik et al., Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. AlimentPharmacolTher 2003; 18 (Suppl. 1): 55-62. 2. Е.Ю.Плотникова, Т.Ю.Гранчева. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт. Справочник поликлинического врача 2016; 04: 32-37. 3. Iijima K., Ichikawa T., Okada S. et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test // Dig Dis Sci. 2009. Vol. 54. № 7. P.1500-1507. 4. Suzuki T et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. JPharmacol Sci 2008; 106: 469-77. 5. Tamawski, A S & Chai, J & Pai, R & Chiu, S K (2004). Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Digestive diseases and sciences, 49. 6. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с НВ Р/оп заболеваний (VI Московские съезды). 7. Ивашкин В. Т., Шестулин А. А., Маев И. В. Клинические рекомендации. Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):40-54. 8. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации «Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации». «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2017;16 (6). 9. Ассоциация ревматологов России, РГА. Российское общество по изучению боли «Национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП». «Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии» №5 том 27, 2017; 10. XII Национальный конгресс терапевтов, XIII Съезд Научного общества гастроэнтерологов России «Рекомендации по профилактике и лечению гастропатии, индуцированной НПВП». Москва, ноябрь 2017г. 11. Отчет о результатах клинического исследования по протоколу No 2806/17 версия 1.0 от 21.06.2017 г. «Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гастростат и препарата сравнения Ребагит». 12. Инструкция по медицинскому применению препарата Гастростат, РУ № ЛП-005676 от 29.07.2019г. 13. По данным сайта Artek.ru на 26.12.2019 г. GASTR-03-012020. РУ № ЛП-005676 от 29.07.2019г.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.



Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы)

А.И. Мартынов¹, А.А. Шептулин^{2,*}, И.В. Маев¹, А.Н. Казюлин¹, А.Е. Каратеев³, А.В. Мелехов⁴, Л.К. Пальгова⁵, К.Л. Райхельсон⁵

¹ ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель — представить данные о возможностях цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника и материалы Экспертного совета, состоявшегося 8 февраля 2020 г. в Москве при поддержке компании «Алиум».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета было обсуждено значение повышения цитопротективных свойств слизистой оболочки желудка и кишечника при лечении ее поражений. Показана способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь за счет стимулирующего действия на выработку простагландинов, играющих ключевую роль в поддержании цитопротективных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Продемонстрированы возможности применения ребамипида для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и антитромботическими лекарственными средствами. Наиболее обоснованным при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни представляется назначение ребамипида больным, рефрактерным к терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), а также пациентам с некислотным характером рефлюктата. Доказана эффективность ребамипида в лечении инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), а также функциональной диспепсии и хронического гастрита.

Выводы. Ребамипид является высокоэффективным препаратом, оказывающим положительное влияние на различные звенья цитопротекции, и может с успехом применяться для лечения и профилактики эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, а также других гастроэнтерологических заболеваний различной этиологии.

Ключевые слова: слизистая оболочка желудка и кишечника, цитопротекция, ребамипид

Конфликт интересов: Экспертный совет состоялся при поддержке компании «Алиум».

Для цитирования: Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Каратеев А.Е., Мелехов А.В., Пальгова Л.К., Райхельсон К.Л. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>

New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review)

Anatoliy I. Martynov¹, Arkadiy A. Sheptulin^{2,*}, Igor V. Mayev¹, Alexander N. Kazyulin¹, Andrey Ye. Karateev³, Alexander V. Melekhov⁴, Ludmila K. Pal'gova⁵, Karina L. Raikhel'son⁵

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. To generalize up-to-date information on the possibilities of cytoprotection in the treatment and prevention of gastric and intestinal diseases, as well as to present the materials of an Expert Council meeting held on February 8, 2020 in Moscow under the support of the *Alium* company.

General provisions. The conducted Expert Council meeting was aimed at discussing the importance of improving the cytoprotective properties of the gastric and intestinal mucous membrane in the treatment of its lesions. It was shown that *Rebamipide* exhibits positive effects on various parts of the protective barrier of the gastrointestinal tract (GIT), primarily due to its stimulating action on the production of prostaglandins playing a key role in maintaining the cytoprotective properties of the gastrointestinal mucosa. The possibilities of applying *Rebamipide* for the treatment and prevention of erosive and ulcerative gastrointestinal lesions caused by non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs) and antithrombotic drugs were demonstrated. In the treatment of gastroesophageal reflux disease, *Rebamipide* is recommended for patients refractory to therapy with proton pump inhibitors (PPIs) and for those with non-acid reflux. The efficacy of *Rebamipide* in the treatment of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, as well as functional dyspepsia and chronic gastritis, was confirmed.

Conclusions. *Rebamipid* is a highly effective drug positively affecting various cytoprotection links, thus being suitable for the treatment and prevention of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract, as well as gastroenterological diseases of various etiologies.

Keywords: gastric and intestinal mucosa, cytoprotection, rebamipid

Conflict of interest: The Expert Council meeting was supported by the *Alium* company.

For citation: Martynov A.I., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Kazyulin A.N., Karateev A.E., Melekhov A.V., Pal'gova L.K., Raikhel'son K.L. New Prospects of Cytoprotection in the Treatment and Prevention of Gastric and Intestinal Diseases (Resolution of an Expert Council and Literature Review). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-7-14>

8 февраля 2020 г. в Москве под председательством академика РАН А.И. Мартынова и профессора А.А. Шептулина состоялся Экспертный совет, посвященный обсуждению значения цитопротективных механизмов, обеспечивающих защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и возможностей применения цитопротективного препарата ребамипида для предупреждения и лечения его эрозивно-язвенных поражений, возникающих под действием различных этиологических факторов. Академик РАН А.И. Мартынов и профессор А.А. Шептулин, открывшие работу Экспертного совета, отметили его актуальность, связанную с растущей частотой поражений слизистой оболочки желудка и кишечника, обусловленной все более широким применением лекарственных средств (в частности, нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] и антитромботических средств), оказывающих повреждающее действие на защитный барьер слизистой оболочки ЖКТ, и подчеркнули важность обсуждения вопросов профилактики и лечения таких поражений представителями различных специальностей (гастроэнтерологами, ревматологами, кардиологами).

Профессор А.А. Шептулин (Москва) в своем докладе отметил, что в развитии эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника важную роль играет не только усиление влияния на слизистую оболочку ЖКТ агрессивных факторов, но и ослабление ее защитных свойств, в связи с чем большое значение приобретает применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом. Докладчик остановился на механизмах цитопротективного действия ребамипида, представляющего собой по химической структуре N-(4-хлорбензил)-3-(20оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил)

аланин. Было отмечено, что ребамипид оказывает положительное влияние на различные компоненты защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника. Оно включает в себя стимулирующее действие на *выработку простагландинов*, играющих ключевую роль в поддержании цитопротективных свойств слизистой оболочки ЖКТ [1, 2].

Ребамипид обладает способностью усиливать секрецию желудочной слизи. Было обнаружено, что у *H. pylori*-негативных здоровых добровольцев 4-недельный курс ребамипида приводил к увеличению продукции желудочной слизи, стимулированной гастрином, на 53 % [3]. Этот эффект может быть связан не только с увеличением продукции простагландинов, но и с прямым влиянием на секрецию желудочной слизи, поскольку повышение ее продукции сохранялось и после предварительного подавления выработки слизи индометацином [4].

В экспериментальных исследованиях на крысах ребамипид усиливал *продукцию эпидермального фактора* роста и экспрессию его рецепторов как в нормальной слизистой оболочке желудка, так и в случаях язв, вызванных уксусной кислотой, что способствовало ускорению их заживления [5].

Еще один механизм цитопротективного действия ребамипида обусловлен его стимулирующим влиянием на *кровоток в слизистой оболочке желудка* [6]. Ребамипид обладает способностью *улавливать кислородные радикалы*, образующиеся при окислительном стрессе и повреждающие слизистую оболочку желудка [7, 8]. Наконец, цитопротективный эффект ребамипида связан и с его влиянием на *проницаемость слизистой оболочки* тонкой кишки. В экспериментальных исследованиях на мышах было продемонстрировано, что ребамипид предупреждал развитие повреждений тонкой кишки, вызванных диклофенаком,

препятствуя повышению проницаемости ее защитного барьера за счет укрепления межклеточных плотных контактов [9].

Таким образом, способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ позволяет использовать его с целью предупреждения и лечения поражений слизистой оболочки ЖКТ различной этиологии.

Академик РАН И.В. Маев и профессор А.Н. Казюлин (Москва) осветили в своем докладе возможности использования ребамипида при кислотозависимых заболеваниях. Одной из проблем лечения *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) является ее рефрактерность к применению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Было показано, что комбинация ребамипида с лансопразолом существенно повышает эффективность поддерживающей терапии ГЭРБ [10]. Комбинация ребамипида и эзопрезола значительно лучше устраняла клинические симптомы рефлюкс-эзофагита по сравнению с монотерапией эзопрезолом [11]. Наиболее обоснованным представляется назначение ребамипида больным, рефрактерным к терапии ИПП, а также пациентам с некислотным характером рефлюксата.

Оправдало себя включение ребамипида в схемы *эрадикационной терапии H. pylori*. Как показали 2 метаанализа (соответственно 6 и 11 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 611 и 1227 пациентов), добавление ребамипида к стандартным схемам эрадикации достоверно повышало ее эффективность [12, 13].

Ряд работ был посвящен применению ребамипида у больных *функциональной диспепсией*. Метаанализ 5 исследований подтвердил, что ребамипид достоверно лучше купировал симптомы функциональной диспепсии по сравнению с плацебо [14].

Ребамипид применяется также в качестве препарата базисной терапии у больных *язвенной болезнью*. Так, было показано, что продолжение лечения больных с язвами желудка ребамипидом в суточной дозе 300 мг в течение 7 недель после эрадикации приводило к заживлению язв желудка у 80,0 % пациентов, тогда как рубцевание язв за этот период при применении плацебо произошло лишь у 66,1 % больных ($p = 0,013$) [15].

Большой интерес представляет возможное использование ребамипида с целью *профилактики рака желудка*. Было установлено, что ребамипид снижал риск развития рака желудка при действии на слизистую оболочку N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина [16]. Ребамипид оказался также способным подавлять пролиферацию клеток рака желудка [17]. Возможно, этот эффект связан с тем, что он подавляет экспрессию фосфолипазы D, которая является важным фактором канцерогенеза при раке желудка [18]. По мнению И.В. Маева и А.Н. Казюлина, продолжительность приема ребамипида с целью профилактики рака желудка

должна составлять не менее 26 недель и может увеличиваться до 1 года [19].

Ребамипид широко применяется в странах Юго-Восточной Азии для лечения *артифициальных (ятрогенных) язв желудка, возникающих после эндоскопической подслизистой диссекции*, проводимой при аденомах желудка с высокой или низкой степенью интраэпителиальной неоплазии или умеренно дифференцированной карциноме желудка, локализованной в слизистой оболочке. При этом ребамипид назначается обычно в комбинации с ИПП [20]. Несколько проведенных метаанализов сравнительных исследований, включавших в себя соответственно 371, 724 и 1160 больных с язвами желудка, возникшими вследствие эндоскопической подслизистой диссекции новообразований слизистой оболочки желудка, показали, что частота заживления в группе больных, получавших комбинированную терапию ИПП и ребамипидом, было существенно выше, чем в группе пациентов, получавших лечение только ИПП [21–23].

Доктор мед. наук А.В. Мелехов (Москва) остановился в своем докладе на профилактике эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, возникающих при проведении антитромботической терапии, которая получила в настоящее время широкое распространение для предупреждения тромбоэмболических осложнений у больных кардиологического профиля. С этой целью обычно применяются 2 класса лекарственных препаратов: *антиагреганты* и *антикоагулянты*. И антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), и *антикоагулянты* (как варфарин, так и пероральные антикоагулянты нового поколения [ПОАК]) повышают частоту возникновения *эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки* с последующим риском развития *желудочно-кишечных кровотечений* (ЖКК).

Обследование больных с применением капсульной эндоскопии показало, что повреждающее воздействие антитромботических препаратов не ограничивается слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, а затрагивает и *слизистую оболочку тонкой и толстой кишки* [24, 25]. Некоторые представители класса ПОАК (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан), в целом являющиеся более безопасными, чем антагонисты витамина К, приводят к увеличению риска ЖКК, в том числе из нижних отделов [26, 27].

Хорошо известна способность ИПП предупреждать развитие поражений слизистой оболочки при применении ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Однако препараты этой группы не могут предотвратить поражения нижних отделов ЖКТ при применении антикоагулянтов и антиагрегантов. Поэтому большой интерес вызывают возможности применения с этой целью мукопротекторов, имеющих другой механизм действия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании

у 38 пациентов, получавших 100 мг кишечнорастворимой АСК более трех месяцев и имевших >3 повреждений слизистой оболочки тонкой кишки, выявленных при капсульной эндоскопии, применяли ребамипид в дозе 300 мг 3 раза в день или плацебо в течение 8 недель. Повторная капсульная эндоскопия показала, что количество повреждений слизистой статистически значимо снизилось только в группе больных, принимавших ребамипид. При этом лечение ребамипидом, назначавшимся в утроенной дозе, хорошо переносилось пациентами [28].

Таким образом, применение ребамипида с целью снижения риска повреждения слизистой оболочки ЖКТ и ЖКК в кардиологической практике является перспективным и предполагает проведение дальнейших исследований.

Профессор А.Е. Каратеев (Москва) представил современные возможности применения ребамипида при лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), получивших название *НПВП-гастропатии*.

В одном из исследований больные, страдавшие ревматоидным артритом, остеоартритом и болями в области крестца, получали в течение 3 месяцев либо монотерапию целекоксибом в дозе 100 мг 2 раза в сутки, либо терапию целекоксибом в комбинации с ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза в сутки. При этом гастроинтестинальные язвы и выраженные клинические симптомы со стороны ЖКТ были отмечены у 17,6 % больных, получавших монотерапию целекоксибом, и не были зарегистрированы ни у одного пациента, находившегося на комбинированной терапии [29].

Эффект ребамипида в отношении предупреждения НПВП-гастропатии оказался сопоставимым с таковым при применении ИПП, H₂-блокаторов и мизопростол [30]. Метаанализ 15 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что по эффективности ребамипид не уступает традиционным препаратам (ИПП, H₂-блокаторы, мизопростол), применяющимся для профилактики НПВП-гастропатии [31].

Ж.Н. Kim и соавт. [32] сопоставили эффективность и приверженность к лечению в группах больных, получавших в течение 12 недель ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки (242 человека) и мизопростол в дозе 200 мкг в сутки (237 человек). Больные, леченные мизопростолом, самостоятельно прекращали принимать препарат достоверно чаще (в 18,6 % случаев), чем пациенты, получавшие ребамипид (10,3 %). При этом выраженность гастроинтестинальных симптомов после лечения у больных, принимавших ребамипид, оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, получавших мизопростол. Ребамипид также эффективно предупреждал *НПВП-индуцированные поражения тонкой кишки* [33].

Совместный проект Национальных клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению боли рассматривает назначение ребамипида как эффективный метод профилактики осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов [34].

Л.К. Пальгова и К.Л. Райхельсон (Санкт-Петербург) рассмотрели в своем докладе вопросы лечения *портальной гастропатии* у больных циррозами печени, которая — наряду с *варикозно расширенными венами пищевода* — нередко является у таких пациентов причиной желудочных и пищеводных кровотечений. Назначение с этой целью ИПП бывает не всегда показанным из-за повышенного риска развития осложнений при их применении на фоне цирроза печени [35, 36]. Это обуславливает целесообразность изучения возможности применения у данной категории больных ребамипида с целью лечения портальной гастропатии и профилактики желудочных и пищеводных кровотечений, тем более что назначение ребамипида, в отличие от других препаратов, не является противопоказанным при наличии печеночной недостаточности.

Экспериментальные исследования, проведенные на крысах с портальной гастропатией, продемонстрировали, что ребамипид, улавливая свободные кислородные радикалы, уменьшает окислительный стресс, снижает выраженность повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных этанолом, и способствует их заживлению [37].

Проведенные клинические исследования показали эффективность ребамипида при портальной гастропатии и варикозном расширении вен пищевода у больных циррозом печени, особенно при его комбинации с пропранололом [38].

В плацебо-контролируемом исследовании применение ребамипида при портальной гастропатии приводило к достоверному повышению экспрессии PCNA (proliferating cell nuclear antigen) в слизистой оболочке желудка, что свидетельствовало об активизации процессов регенерации в слизистой оболочке. При этом лечение ребамипидом сопровождалось положительной динамикой заживления язв желудка. [39]. Применение ребамипида в течение 2 недель после проведения эндоскопического лигирования вен пищевода приводило к более значимому снижению числа имевшихся язв по сравнению с приемом сукральфата и пантопразола [40].

Заслуживают внимания экспериментальные данные о потенциальном *гепатопротективном действии* ребамипида. Так, при фиброзе печени, вызванном четыреххлористым углеродом, одновременное введение ребамипида приводило к снижению лабораторных маркеров повреждения печени и фиброза, повышалось содержание в печени как PGE₂, так и противовоспалительного IL-10,

снижало показатели окислительного стресса, препятствовало формированию гистологических изменений в печени [41].

При повреждении печени вследствие циркуляторного шока, вызванного бактериальным эндотоксином, предварительное введение ребамипида ингибировало повышение ферментов цитолиза, активность миелопероксидазы и рост уровня ФНО- α [42]. В экспериментальной модели ишемии печени с последующей реперфузией применение ребамипида приводило к уменьшению выраженности гистологических изменений печени, снижению активности трансаминаз, повышению уровня АТФ в печени, общей антиоксидантной способности, что дало основание сделать заключение о наличии у ребамипида противовоспалительного, антиоксидантного и антиапоптотического эффектов в отношении гепатоцитов [43]. Данные результаты свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований, касающихся возможностей применения данного препарата для лечения заболеваний печени.

После детального обсуждения заслушанных докладов, в котором приняли участие все присутствовавшие эксперты, была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

Резолюция Экспертного совета «Новые возможности цитопротекции для лечения и профилактики гастроэнтерологических заболеваний»

1. Лечение и профилактика эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника (в первую очередь, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] и антитромботических лекарственных средств) предполагают не только воздействие на факторы кислотно-пептической агрессии, но и повышение защитных свойств слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [ЖКТ] (цитопротективный эффект).

2. Способность ребамипида оказывать положительное влияние на различные звенья защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника (стимуляция выработки простагландинов, увеличение продукции желудочной слизи, повышение кровотока в слизистой оболочке, способность улавливать кислородные радикалы, нормализация проницаемости слизистой оболочки желудка и кишечника, стимуляция процессов регенерации эпителиальных клеток и др.) обуславливает его выраженное цитопротективное действие и позволяет применять его для лечения и профилактики различных заболеваний ЖКТ.

3. Ребамипид снижает риск развития НПВП-ассоциированного повреждения слизистой оболочки ЖКТ. Совместный проект Национальных клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению боли рассматривает назначение ре-

бамипида как эффективный метод профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП.

4. Анти тромботическая терапия (в том числе с использованием малых доз ацетилсалициловой кислоты и комбинации с другими анти тромботическими агентами, а также прямых антикоагулянтов нового поколения) сопровождается повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений желудка и кишечника с возможными желудочно-кишечными кровотечениями. Применение ребамипида (в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами протонной помпы [ИПП]) эффективно снижает риск и предупреждает возникновение данных поражений и способствует их заживлению.

5. Включение ребамипида в схемы эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* значительно повышает их эффективность. Последующий прием препарата в течение 4–8 недель способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений слизистой оболочки желудка.

6. Ребамипид может применяться в комплексной терапии в комбинации с ИПП для лечения обострений язвенной болезни (особенно с локализацией в желудке) и назначаться в виде 4–8-недельного курса после проведения эрадикационной терапии.

7. Ребамипид приводит к уменьшению выраженности диспепсических жалоб у больных с функциональной диспепсией (в том числе резистентных к терапии ИПП) и может рассматриваться как эффективный препарат для лечения данного заболевания.

8. Применение ребамипида целесообразно у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерных к терапии ИПП, а также при некислотном характере желудочно-пищеводных рефлюксов.

9. Ребамипид может быть использован в лечении портальной гастропатии, а также после лигирования варикозных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, в том числе с выраженной печеночной недостаточностью. Целесообразно проведение дальнейших исследований по изучению его потенциальных гепатопротективных свойств.

10. Ребамипид, назначаемый в виде монотерапии или в комбинации с ИПП, ускоряет заживление язв желудка, возникающих после эндоскопической подслизистой диссекции, проводимой при новообразованиях, локализованных в слизистой оболочке ЖКТ, и может применяться после проведения указанных эндоскопических вмешательств.

11. Заслуживают внимания данные о канцер-превентивном действии ребамипида, выражающемся в уменьшении выраженности кишечной метаплазии при его назначении в течение 26–52 недель. Необходимо продолжение исследований эффективности и безопасности длительного применения ребамипида с целью профилактики рака желудка.

Литература / References

1. *Kleine A., Kluge S., Peskar B.M.* Stimulation of prostaglandine biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Dig Dis Sci.* 1993;38(8):1441–9.
2. *Tanigawa T., Watanabe T., Ohkawa F., Nadatani Y., Otani K., Machida H., Okazaki H., Yamagami H., Watanabe K., Tominaga K., Fujiwara Y., Takeuchi K., Arakawa T.* Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):149–53. <https://doi.org/10.3164/jcbs.10-75>
3. *Iijima K., Ichikawa T., Okada S.* Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig Dis Sci.* 2009;54(7):1500–7.
4. *Ishihara K., Komuro Y., Nishiyama N., Yamasaki K., Hotta K. et al.* Effect of rebamipide on mucus secretion by endogenous prostaglandin-independent mechanism in rat gastric mucosa. *Arzneimittelforschung.* 1992;42(12):1462–6. <https://doi.org/10.1067/mlc.2000.107303>
5. *Tarnawski A., Arakawa T., Kobayashi K.* Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998;43(9):905–98S.
6. *Kim H.K., Kim J.I., Kim J.K., Han J.Y., Park S.H., Choi K.Y., Chung I.S.* Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):1776–82. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9367-y>
7. *Naito Y., Yoshikawa T., Tanigawa T., Sakurai K., Yamasaki K., Uchida M., Kondo M.* Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(1):117–23. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00110-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00110-6)
8. *Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K.* Rebamipide reduces recurrence of experimental gastric ulcers: role of free radicals and neutrophils. *Dig Dis Sci.* 2005;50(suppl.1):S90–6.
9. *Diao L., Mei Q., Xu J.M., Liu X.C., Hu J., Jin J., Yao O., Chen M.L.* Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol.* 2012;18(10):1059–66. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i10.1059>
10. *Yoshida N., Kamada K., Tomatsuri N., Tomatsuri N., Suzuki T., Takagi T., Ichikawa H., Yoshikawa T.* Management of recurrence of symptoms of gastroesophageal reflux disease: synergistic effect of rebamipide with 15 mg lansoprazole. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3393–8. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1166-9>
11. *Hong S.J., Park S.H., Moon J.S., Shin W.G., Kim J.G., Lee Y.C., Lee D.H., Jang J.Y., Kim J.J., Lee H.L., Lee S.W., Hwangbo Y., Xu J., Wang B., Xue Z., Liu F., Yuan Y., Leelakulvong S., Dy F.* The benefits of combination therapy with esomeprazole and rebamipide in symptom improvement in reflux esophagitis: An international multicenter study. *Gut Liver.* 2016;10(6):910–916. <https://doi.org/10.5009/gnl15537>
12. *Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H.* Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(suppl.4):20–4. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>
13. *Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T.* Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Med.* 2019;8(9):pii:E1498.
14. *Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S.* Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–60. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4871-9>
15. *Terano A., Arakawa T., Sugiyama T., Suzuki H., Joh T., Yoshikawa T., Higuchi K., Haruma K., Murakami K., Kobayashi K.* Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori* in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol.* 2007;42(8):690–3. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2076-2>
16. *Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T., Hayashi N., Ozeki K., Ebi M., Shimura T., Mori Y., Tanida S., Kobayashi H., Tsukamoto T., Tatematsu M., Joh T.* Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(3):271–7. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.01.003>
17. *Tanigawa T., Pai R., Arakawa T., Tarnawski A.S.* Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):240–7.
18. *Kang D.W., Min G., Park D.Y., Hong K.W., Min D.S.* Rebamipide-induced down-regulation of phospholipase D inhibits inflammation and proliferation in gastric cancer cells. *Exp Mol Med.* 2010;42(8):555–64. <https://doi.org/10.3858/em.2010.42.8.056>
19. *Maев И.В., Казюлин А.Н.* Новые возможности профилактики рака желудка. *Тер архив* 2017;89(4):101–9. [Mayev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(4):101–9 (In Russ.)].
20. *Yan B., Lu Z., Ge Z., Liu S., Guo X., Tian D., Yang Y., Li X., Gong W., Liu Z., Liu M., Zhou B., Zhao K., Pan F., Yang J., Yang Y.* A multicenter, randomized, controlled trial of rebamipide plus lansoprazole for the treatment of postendoscopic submucosal dissection ulcers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(1):e00008. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000008>
21. *Xiong J., Lai S., Zhang P., Li Q., Wei Y., Yang Y., Wang T., Liu L., Ma X., Chen D.* Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(12):e64. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000064>
22. *Wang J., Guo X., Ye C., Yu S., Zhang J., Song J., Cao Z., Wang J., Liu M., Dong W.* Efficacy and safety of proton pump inhibitors (PPIs) plus rebamipide for endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a meta-analysis. *Intern Med.* 2014;53(12):1243–8. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2160>
23. *Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N.* Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(2):85–90.
24. *Gao F., Chen X., Zhang J.* Prevalence of gastric and small-intestinal mucosal injury in elderly patients taking enteric-coated aspirin by magnetically controlled capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;1582590. <https://doi.org/10.1155/2019/1582590>
25. *Tziatzios G., Gkolfakis P., Papanikolaou I.S., Triantafyllou K.* Antithrombotic treatment is associated with small-bowel video capsule endoscopy positive findings in obscure gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):15–24.
26. *Cheung K.S., Leung W.K.* Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2017;23(11):1954–63.
27. *Fawzy A.M., Yang W.Y., Lip G.Y.* Safety of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: translating the trials to everyday clinical management. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):187–209.

28. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O., Sakata Y., Tanigawa T., Shiba M., Naito Y., Higuchi K., Fujimoto K., Yoshikawa T., Arakawa T. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10(4): e0122330.
29. Hasegawa M., Horiki N., Tanaka K., Wakabayashi H., Tano S., Katsurahara M., Uchida A., Takei Y., Sudo A. The efficacy of rebamipide add-on therapy in arthritic patients with COX-2 selective inhibitor-related gastrointestinal events: a prospective, randomized, open-label blinded-endpoint pilot study by the GLORIA study group. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1172–8. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0819-2>
30. Kim T.J., Kim E.R., Hong S.N., Kim Y.H., Lee Y.C., Kim H.S., Kim K., Chang D.K. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in the reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep*. 2019;9(1):11696. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48173-6>
31. Zhang S., Qing Q., Bai Y., Mao H., Zhu W., Chen Q., Zhang Y., Chen Y. Rebamipide helps defend against non-steroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systemic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(7):1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2606-0>
32. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S., Lee S.T., Yoo W.H., Kim S.K., Kang Y.M., Rew J.S., Park Y.W., Lee S.K., Lee Y.C., Park W., Lee D.H. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8(4):371–9. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.371>
33. Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N., Maeda O., Ando T., Itoh A., Hirooka Y., Goto H. Efficacy of rebamipide for dichlofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Gastroenterol*. 2008;43(4):270–6. <https://doi.org/10.1007/s00535-007-2155-4>
34. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробогатых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017;27(5):69–75. [Nasonov Ye. L., Ivashkin V.T., Yakhno N.N., Martynov A.I., Arutyunov G.P., Karateev A.E., Alexeyeva L.I., Chichasova N.V., Evseyev M.A., Kukushkin M.L., Lila A.M., Rebrov A.P., Novikova D.S., Kopenkin S.S., Abuzarova G.R., Skorobogatikh K.V., Lapina T.L., Popkova T.V. National clinical guidelines (summary) of Association of rheumatologists of Russia, Russian gastroenterological association, Russian Association for the study of pain “Rational treatment by non-steroidal anti-inflammatory drugs”: the draft. (Data of expert board meeting, Moscow, 01.04.2017). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):69–75.
35. Ratelle M., Perreault S., Villeneuve J.P., Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):330–4.
36. Dultz G., Piiper A., Zeuzem S., Kronenberger B., Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(5):459–66.
37. Kinjo N., Kawanaka H., Akahoshi T., Yamaguchi S., Yoshida D., Anegawa G., Konishi K., Tomikawa M., Tanoue K., Tarnawski A., Hashizume M., Maehara Y. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:G1016–G1024. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.90329.2008>
38. Ali S. I. Use of rebamipide and /or propranolol for treatment of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis [dissertation]? Beni-Suef, Beni-Suef University; 2017.
39. Karim A.S.S. Effect of rebamipide on portal hypertensive gastropathy and proliferating cell nuclear antigen in patients with liver cirrhosis. [dissertation]. Alexandria: University of Alexandria; 2012.
40. Soliman G. M. Mostafa, S. Comparative study between the efficacy of rebamipide, sucralfate and pantoprazole in treatment of post banding variceal ulcers. *Al-Azhar Assiut Med*. 2015;13(1)(Suppl 2):28–35.
41. Zakaria S., El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol*. 2016;13(4):453–62.
42. Hong K.W., Kim K.E., Rhim B.Y., Lee W.S., Kim C.D. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9)(Suppl):154S–159S.
43. Gendy A.M., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The potential curative effect of rebamipide in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017;390(7):691–700.

Сведения об авторах

Мартынов Анатолий Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anatmartynov@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org.0000-0002-1395-9566>

Information about the authors

Anatoliy I. Martynov — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician. Prof. of the Department of Hospital Therapy, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: anatmartynov@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 19435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org.0000-0002-1395-9566>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaeв@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Казюлин Александр Нисонович — доктор медицинских наук, академик РАЕН, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: alexander.kazyulin@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Каратеев Андрей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aekarateev@rambler.ru;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а.

Мелехов Александр Всеволодович — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: avmelekhov@gmail.com;
117997, г. Москва, Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета.
Контактная информация: l_palgova@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7096>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета.
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician. Prof., Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaeв@rambler.ru
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Alexander N. Kazyulin — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Propedeutics of Internal Disease and Gastroenterology, A.E. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: alexander.kazyulin@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4280>

Andrey Ye. Karateyev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology.
Contact information: aekarateev@rambler.ru;
115522, Moscow, Kashirskoe highway, 34A.

Alexander V. Melekhov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russia National Research Medical University.
Contact information: avmelekhov@gmail.com;
117997, Moscow, Ostrovityanova, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>

Ludmila K. Palgova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg University, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: l_palgova@mail.ru;
199034, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7096>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg University, Scientific-Clinical and Educational center of Gastroenterology and Hepatology.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199034, 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Поступила: 02.03.2020 Принята: 16.03.2020 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 02.03.2020 Accepted: 16.03.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени

О.Ю. Кытикова*, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, Д.А. Ковалевский

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Российская Федерация

Цель — представить данные литературы о метаболических и генетических механизмах нарушения синтеза жирных кислот (ЖК) в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основное содержание. НАЖБП — широко распространенное заболевание, прогрессирующее от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которое увеличивает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Прогрессирование НАЖБП и развитие НАСГ тесно связаны с нарушениями липидного метаболизма, обусловленными не только недостаточным алиментарным поступлением жирных кислот, но и снижением эффективности процесса их эндогенной переработки. В регуляции метаболизма жирных кислот участвуют ферменты десатуразы (FADS1, FADS2) и элонгазы (ELOVL2 и ELOVL5) жирных кислот. Десатуразы кодируются генами десатураз жирных кислот *FADS1* и *FADS2*. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК. Нарушения активности *FADS1* и *FADS2* и их генов сопровождаются дерегуляцией метаболического пути, участвующего в биосинтезе жирных кислот, и приводят к повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Прогрессирование НАЖБП связывают с мощной токсичностью липидов, высвобождаемых в паренхиме печени при потере целостности биомембран клеток.

Заключение. Дальнейшее изучение генетических механизмов НАЖБП, вовлеченных в регуляцию метаболизма жирных кислот, позволит глубже понять патогенез данного многофакторного заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, десатуразы жирных кислот, гены десатураз жирных кислот

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Ковалевский Д.А. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Oksana Yu. Kytikova*, Tatyana P. Novgorodtseva, Yulia K. Denisenko, Daniil A. Kovalevsky

Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Respiratory Pathology, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Reconstructive Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Aim. To present literature data on the metabolic and genetic mechanisms of impaired fatty acid (FA) synthesis in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

General findings. NAFLD is a widespread disease progressing from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), increasing the risk of cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Progression of NAFLD and the development of NASH are closely related to lipid metabolism disorders caused not only by insufficient alimentary intake of fatty acids, but also by a decrease in the efficiency of their endogenous processing. The regulation of fatty acid metabolism involves enzymes desaturase (FADS1, FADS2) and elongase (ELOVL2 and ELOVL5) fatty acids. Desaturases are encoded by the *FADS1* and *FADS2* genes for fatty acid desaturases. Polymorphisms in the genes of fatty acid desaturases determine the effectiveness of PUFA endogenous processing. Violations in the activity of *FADS1* and *FADS2* and their genes are accompanied by dysregulation of the metabolic pathway involved in the biosynthesis of fatty acids. This leads to the damage of cell membranes, whose main components are represented by phospholipids. The progression of NAFLD is associated with the powerful toxicity of lipids released in the liver parenchyma upon the loss of the cell biomembrane integrity.

Conclusions. Further research into the NAFLD genetic mechanisms regulating the metabolism of fatty acids appears to be promising for a deeper understanding of the pathogenesis of this multifactorial disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fatty acids, fatty acid desaturase, fatty acid desaturase genes

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kovalevsky D.A. Metabolic and Genetic Determinants of Lipid Metabolism Disruption in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):15–25. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) охватывает широкий спектр поражений данного органа, начиная от стеатоза и заканчивая развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза [1]. Данная патология поражает приблизительно 24 % населения мира [2]. В то же время НАЖБП характеризуется различной распространенностью в зависимости от географического района, возраста и наличия других факторов риска, таких как диабет [3, 4]. Например, ее распространенность в США составляет 33,6 % среди взрослого населения и 10–20 % среди детей, в Европе и в Азии – 25 % [5]. Стоит отметить, что в связи с высокой распространенностью НАЖБП и ее ассоциацией с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом II типа (СД II), метаболическим синдромом, дислипидемией это заболевание также является основным фактором сердечно-сосудистого риска в популяции [6]. Кроме того, НАЖБП может быть обнаружена у лиц, не страдающих ожирением, а ее распространенность в этой группе может варьировать от 3,5 до 27 % [7, 8]. НАЖБП также увеличивает тяжесть и прогрессирование других заболеваний печени, таких как гепатит С, гемохроматоз. Считается, что заболеваемость НАЖБП превалирует среди мужчин, однако достаточно часто поражает и женщин [9]. Гендерный фактор развития НАЖБП нуждается в дальнейшем изучении, несмотря на разнообразие причин, определяющих гендерно-специфические реакции на диету с высоким содержанием жиров (гормональный статус, возраст и др.) [10]. Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени не только у взрослых, но и у детей (от 8–17 до 38 % среди тучных детей) [6, 11].

Если простой стеатоз (избыточное накопление жира в форме триглицеридов в печени), наблюдаемый при НАЖБП, имеет доброкачественный характер течения, то прогрессирование заболевания до НАСГ увеличивает риск развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и, соответственно, повышает риск смерти [2]. Ожидается, что к 2030 году НАЖБП и ее прогрессирующая форма НАСГ будут главным показанием к трансплантации печени [12]. Известно, что НАСГ, в дополнение к стеатозу, характеризуется повреждением гепатоцитов и вос-

палением, представляя собой наиболее тяжелую форму НАЖБП [13]. Исследования, описанные в литературе о смертности от НАЖБП и НАСГ, не являются окончательными из-за неопределенности и противоречивости имеющихся данных [13]. Достоверно установлено, что самый высокий риск смерти обнаруживается у пациентов с НАСГ, имеющих прогрессирующий фиброз [14]. Учитывая быстрый рост числа больных НАЖБП и НАСГ и сопутствующих им метаболических заболеваний у детей и взрослых, формирующих тяжелое экономическое бремя для мировой экономики, существует настоятельная необходимость в детальном выяснении этиопатогенеза основного заболевания для поиска методов лечения [15].

В патогенезе НАЖБП и НАСГ участвуют многие составляющие, в частности нарушение питания (высококалорийная диета, избыток насыщенных жиров, рафинированных углеводов) [16, 17], малоподвижный образ жизни, факторы окружающей среды [18]. Важную роль играет микробиом кишечника [19, 20], адаптивный иммунитет [21], инсулинорезистентность [8], гормоны жировой ткани [14] и эпигенетические факторы [22].

Клинические и доклинические исследования показали, что НАЖБП ассоциируется со значительными изменениями в соотношении классов липидов печени. При увеличении содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (ЖК) уменьшается содержание омега 3 ($\omega 3$ или n-3) и омега 6 ($\omega 6$ или n-6) длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и нарушается их соотношение в пользу $\omega 6$ ПНЖК. Известно, что $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК относятся к ключевым липидным компонентам, необходимым для роста и развития организма, которые поступают с пищей [23]. Данные ПНЖК являются биоактивными молекулами мембранных фосфолипидов, субстратами для синтеза эйкозаноидов и проразрешающих липидных медиаторов, играющими ключевую роль в воспалительных процессах, а также модуляторами экспрессии генов [24]. Гипотриглицеридемический, инсулинсенбилизирующий и противовоспалительный эффекты $\omega 3$ ПНЖК активно изучают при терапии различных заболеваний, в частности НАЖБП и НАСГ.

Несмотря на тесную ассоциативную связь НАЖБП и НАСГ с инсулинорезистентностью, ожирением и метаболическим синдромом, не каждый пациент с этой патологией имеет НАЖБП и НАСГ, и не все больные с НАЖБП и НАСГ имеют эти факторы риска. Известно, что на риск

развития НАЖБП и НАСГ влияют не только особенности образа жизни, связанные с липидным обменом, но и генетическая предрасположенность, определяющая индивидуальную восприимчивость к развитию данных и сопутствующих им заболеваний, а также ответу на лечение [25]. В то же время генетическая регуляция эндогенного липидного метаболизма слабо изучена.

Метаболизм $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК контролируется элонгазами жирных кислот 2 и 5 (ELOVL2, ELOVL5) и десатуразами жирных кислот — $\Delta 5$ десатуразой (delta-5 desaturase (D5D) либо FADS1) и $\Delta 6$ десатуразой жирных кислот (delta-6 desaturase (D6D) либо FADS2) [26, 27]. Данные десатуразы кодируются соответствующими генами десатураз жирных кислот 1 и 2 (*FADS1*, *FADS2*) [28]. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК. В этой связи изучение взаимосвязи нарушений липидного метаболизма и генетических факторов, контролирующих метаболизм жирных кислот, может являться крайне важным направлением для разработки эффективного лечения больных с НАЖБП и НАСГ.

В обзоре систематизированы данные литературы о метаболических и генетических механизмах нарушения синтеза ЖК в развитии и прогрессировании НАЖБП. В базах данных PubMed и Elibrary проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «неалкогольная жировая болезнь печени, жирные кислоты, десатуразы жирных кислот, гены десатураз жирных кислот».

Метаболизм жирных кислот

Полиненасыщенные жирные кислоты считают важными регуляторами здоровья и развития человека, а десатуразы ЖК играют ключевую роль в их синтезе [17]. Многие исследования десатураз жирных кислот показали, что гены десатураз жирных кислот тесно связаны с различными физиологическими и патологическими состояниями человека [18]. Таким образом, понимание функций и регулирования метаболизма ПНЖК является крайне важным направлением современных исследований.

Наблюдаемый среди мирового населения высокий уровень потребления $\omega 6$ и недостаточная обеспеченность $\omega 3$ ПНЖК привели к их неблагоприятному соотношению в пользу $\omega 6$ ПНЖК, обладающих провоспалительными свойствами. Эндогенный синтез $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК осуществляется последовательными стадиями элонгации и десатурации незаменимых жирных кислот и их производных. Незаменимыми, или эссенциальными, жирными кислотами, которые должны быть получены из ежедневного рациона, являются α -линоленовая (18:3 $\omega 3$) и линолевая (18:2 $\omega 6$) [29]. Млекопита-

ющие не могут синтезировать данные кислоты ввиду отсутствия ферментов, катализирующих введение двойных связей в цепь жирной кислоты далее 9-го углеродного атома [18, 30]. Линолевая и α -линоленовая кислоты превращаются в ЖК с более длинной цепочкой путем элонгации углеродной цепи жирных кислот и десатурации. Поступающая с пищей линолевая кислота преобразуется последовательно в γ -линоленовую (18:3 $\omega 6$), дигомо- γ -линоленовую (20:3 $\omega 6$), арахидоновую (20:4 $\omega 6$), адреновую (докозотетраеновую) (22:4 $\omega 6$), тетракозатетраеновую (24:4 $\omega 6$), тетракозапентаеновую (24:5 $\omega 6$) и $\omega 6$ докозапентаеновую (22:5 $\omega 6$) кислоты. В свою очередь, α -линоленовая кислота преобразуется в жирные кислоты $\omega 3$ семейства: сториновую (18:4 $\omega 3$), эйкозатетраеновую (20:4 $\omega 3$), эйкозапентаеновую (20:5 $\omega 3$), $\omega 3$ докозапентаеновую (22:5 $\omega 3$), тетракозапентаеновую (24:5 $\omega 3$), тетракозагексаеновую (24:6 $\omega 3$) и докозагексаеновую кислоты (22:6 $\omega 3$) (табл. 1).

Основные метаболические пути, контролирующие метаболизм липидов в печени, включают липогенез *de novo*, окисление жирных кислот, образование липопротеинов очень низкой плотности, катаболизм триглицеридов и поглощение неэтерифицированных жирных кислот, мобилизованных из жировых запасов [30, 31].

Жирнокислотный состав липидов и тканей крови изменяется в зависимости от питания, но чрезвычайно важную роль в поддержании гомеостаза организма играет эндогенный метаболизм жирных кислот, который регулируется генетически [28].

Метаболизм $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК контролируется ферментами, расположенными в эндоплазматическом ретикулуме клетки. К ним относятся ELOVL2, ELOVL5, D5D (*FADS1*) и D6D (*FADS2*) [26, 27].

Схема биосинтеза незаменимых жирных кислот $\omega 6$ и $\omega 3$ семейств представлена на рисунке 1.

При участии *FADS2* из 18:3 $\omega 3$ образуется 18:4 $\omega 3$, которая под действием ELOVL5 превращается в 20:4 $\omega 3$. Далее при участии $\Delta 5$ -десатуразы образуется 20:5 $\omega 3$. Ранее считалось, что дальнейший путь метаболических превращений жирных кислот проходит при участии $\Delta 4$ -десатуразы и 22:6 $\omega 3$ является продукцией данного фермента. Однако позже был описан биосинтез докозагексаеновой кислоты через $\Delta 6$ десатуразный путь, который включает микросомальное элонгирование цепи 22:5 $\omega 3$ до 24:5 $\omega 3$ с последующей десатурацией в позиции 6 до 24:6 $\omega 3$. Далее этот продукт метаболизирует через β -окисление до 22:6 $\omega 3$ в пероксисомах. В соответствии с новым взглядом на биосинтез данной кислоты в клетках печени стало очевидно, что как 18:3 $\omega 3$, так и 24:5 $\omega 3$ могут быть субстратом для десатурации 6-й позиции жирной кислоты [32].

Аналогичный путь через стадию образования 24-углеродного интермедиатора доказан и при биосинтезе $\omega 6$ докозапентаеновой кислоты (22:5 $\omega 6$) в гепатоцитах. На первом этапе при участии *FADS2*

Таблица 1. Жирные кислоты $\omega 3$ и $\omega 6$ семейств, синтезируемые из α -линоленовой и линолевой кислот
 Table 1. Fatty acids of the $\omega 3$ and $\omega 6$ families synthesised from α -linolenic and linoleic acids

Жирные кислоты $\omega 6$ семейства, синтезируемые из 18:2 $\omega 6$ $\omega 6$ fatty acids synthesised from 18:2 $\omega 6$		Жирные кислоты $\omega 3$ семейства, синтезируемые из 18:3 $\omega 3$ $\omega 3$ fatty acids synthesised from 18:3 $\omega 3$	
Название Name	Липидная формула Lipid formula	Название Name	Липидная формула Lipid formula
γ -линоленовая γ -linolenic	18:3 $\omega 6$	стиридовая stioride	18:4 $\omega 3$
дигомо- γ -линоленовая digomo- γ -linolenic	20:3 $\omega 6$	эйкозатетраеновая eicosatetraenic	20:4 $\omega 3$
арахидоновая arachidonic	20:4 $\omega 6$	эйкозапентаеновая eicosapentaenic	20:5 $\omega 3$
адреновая (докозотетраеновая) adrenal (docosotetraenic)	22:4 $\omega 6$	$\omega 3$ докозапентаеновая $\omega 3$ docosapentaenoic	22:5 $\omega 3$
тетракозатетраеновая tetracosatetraenic	24:4 $\omega 6$	тетракозапентаеновая tetracosapentaenoic	24:5 $\omega 3$
тетракозапентаеновая tetracosapentaenoic	24:5 $\omega 6$	тетракозагексаеновая tetracosahexaenoic	24:6 $\omega 3$
$\omega 6$ докозапентаеновая $\omega 6$ docosapentaenoic	22:5 $\omega 6$	докозагексаеновая docosahexaenoic	22:6 $\omega 3$

из 18:2 $\omega 6$ образуется 18:3 $\omega 6$, которая с последующей элонгацией цепи (ELOVL5) метаболизирует в 20:3 $\omega 6$. Далее под действием FADS1 происходит

образование 20:4 $\omega 6$. Дальнейшая элонгация арахидоновой кислоты (ELOVL5 и ELOVL2) в присутствии малонил-СоА и НАДФН приводит к образованию 22:4 $\omega 6$ и 24:4 $\omega 6$. Именно на данном этапе вновь подключается $\Delta 6$ десатураза и 24:4 $\omega 6$ превращается в 24:5 $\omega 6$, а затем в результате β -окисления синтезируется 22:5 $\omega 6$. Итак, 22:4 $\omega 6$ является предшественником 22:5 $\omega 6$, однако данный путь не зависит от ацил-СоА-зависимой $\Delta 4$ десатуразы и требует межклеточного перемещения между эндоплазматическим ретикуломом и центром β -окисления.

На основании представленных данных общепринятое положение о том, что 22:4 $\omega 6$ и 22:5 $\omega 3$ десатурируются в позиции 4 жирной кислоты митохондриальной ацил-СоА-независимой десатуразой было опровергнуто. Синтез 22:6 $\omega 3$ и 22:5 $\omega 6$ включает образование в эндоплазматическом ретикулуме жирных кислот с 24 атомами и их дальнейшее перемещение в центр для β -окисления. Учитывая, что ЖК могут быть субстратом для пероксисомального окисления, они вовлечены в регуляцию состава жирных кислот липидов мембран.

Десатуразы кодируются соответствующими генами десатураз жирных кислот (*FADS1*, *FADS2* и *FADS3*) [28]. Гены *FADS1* и *FADS2* расположены на длинном плече 11-й хромосомы человека и в 19-й хромосоме — у мышей. Со времени разработки методов клонирования было зарегистрировано и клонировано много генов десатураз из разных видов.

Таким образом, для нормального функционирования организма необходимо не только поддержание алиментарного баланса $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК, но и эффективность процесса их эндогенной переработки при участии десатураз и генов, их кодирующих. Экспериментальные исследования под-

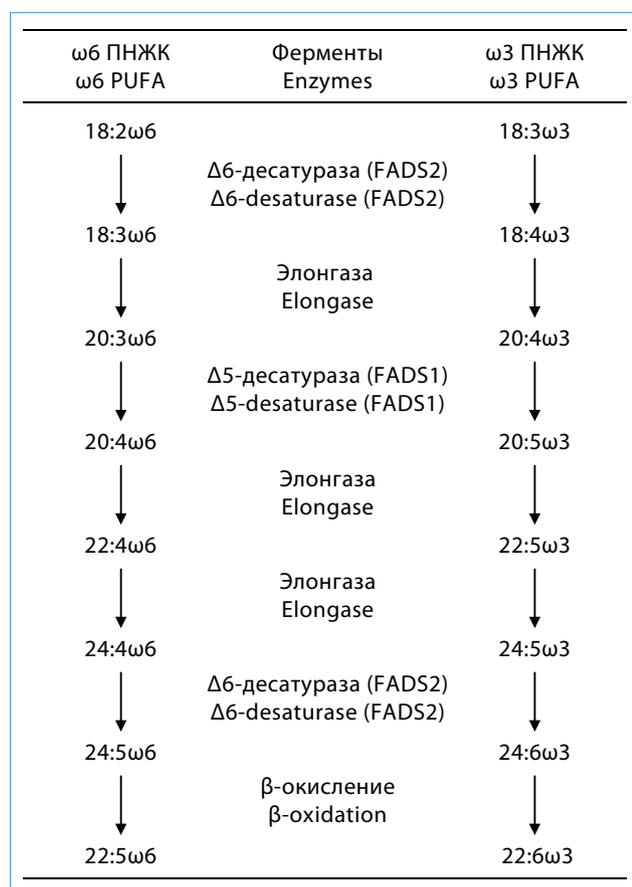


Рис. 1. Схема биосинтеза незаменимых жирных кислот $\omega 6$ и $\omega 3$ семейств

Fig. 1. The biosynthesis of $\omega 6$ and $\omega 3$ essential fatty acids

черкуют их значимость не только для здорового развития организма, но и указывают на вовлеченность в патогенез многих распространенных заболеваний, в частности НАЖБП и НАСГ, с которыми они ассоциированы [26, 33–36]. В этой связи изучение нарушений метаболизма жирных кислот при НАЖБП и НАСГ может являться перспективным направлением для разработки методов эффективного лечения данных заболеваний.

Нарушение метаболизма жирных кислот при неалкогольной жировой болезни печени

Нарушение гомеостатических механизмов, контролирующих липидный обмен, приводит к накоплению жира в печени и развитию патологических процессов в данном органе. Высокожировая диета крыс приводила к снижению уровня ПНЖК в тканях печени [37]. При НАЖБП и НАСГ наблюдались как накопление нейтральных липидов в клетках печени (триглицеридов, эфиров холестерина), так и изменения в гомеостазе длинноцепочечных жирных кислот [35, 38]. Уровни ПНЖК — эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой в общих липидах печени были существенно ниже при прогрессировании НАЖБП, чем при простом стеатозе [39]. В нескольких исследованиях продемонстрирован не только дефицит $\omega 3$ ПНЖК, но и высокое соотношение $\omega 6/\omega 3$ при НАЖБП и НАСГ в липидах печени [20, 34].

Известно, что $\omega 6$ ПНЖК индуцируют развитие воспаления, в то время как $\omega 3$ ПНЖК обладают способностью модулировать его активность [23]. Именно соотношение $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК имеет важное значение для реализации противовоспалительных функций $\omega 3$ ПНЖК. Эффекты ПНЖК опосредуются биологически активными липидными медиаторами. Как арахидоновая кислота, так и докозагексаеновая и эйкозапентаеновая жирные кислоты могут выступать в качестве прекурсоров производства эндогенных специализированных про-разрешающих медиаторов (specialized pro-resolving mediators, SPM), участвующих в разрешении воспаления [40]. Соответственно при нарушении метаболизма $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК не только активируется синтез провоспалительных липидных медиаторов, к которым относят эйкозаноиды (простагландин, циклопентенон, тромбоксан А₂, лейкотриены), но и нарушается процесс переключения синтеза эйкозаноидов на образование SPM (резольвины, протектины, марезины и липоксины), участвующих в разрешении воспаления [24]. В этой связи нарушение соотношения $\omega 6/\omega 3$ ПНЖК обуславливает не только инициацию, но и хронизацию воспаления, влияя на профиль биоактивных липидных медиаторов и доступность жирных кислот в тканях.

Поскольку патогенез НАЖБП начинается с накопления липидов в печени и развития воспаления, прогрессирующего до развития фиброза, считалось, что увеличение уровня эндогенных $\omega 3$ ПНЖК может служить эффективной терапевтической страте-

гией, направленной на купирование воспалительного процесса и облегчение течения НАЖБП, а также предотвращение его прогрессирования до НАСГ [41]. В то же время в литературе существуют довольно противоречивые результаты исследований в отношении терапевтической эффективности $\omega 3$ ПНЖК при стеатозе, НАЖБП и НАСГ. Наряду с сильными сторонами использования добавок $\omega 3$ ПНЖК при данных заболеваниях существует и ряд ограничений, которые необходимо учитывать [31]. Гипотриглицеридемический и противовоспалительный эффекты $\omega 3$ ПНЖК активно изучаются в терапии НАЖБП и НАСГ. Было показано, что $\omega 3$ ПНЖК также оказывают влияние на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR), стерол регуляторный элемент-связывающий белок 1 (SREBP-1c) и углевод-реагирующий элемент-связывающий белок (ChREBP), участвующие в метаболизме липидов печени [42]. Кроме того, $\omega 3$ ПНЖК могут модулировать липидный обмен, усиливая β -окисление жирных кислот и уменьшая липогенез *de novo* [41].

В исследовании К. Musa-Veloso и соавт. показано, что $\omega 3$ ПНЖК играют важную роль в терапии стеатоза и НАЖБП [43]. Применение $\omega 3$ ПНЖК уменьшает проявления стеатоза через год от начала лечения [44]. Влияние $\omega 3$ ПНЖК на НАСГ довольно противоречиво [45]. Недавнее исследование с использованием протеомного подхода и липидомного анализа плазмы показало, что прием $\omega 3$ ПНЖК в течение шести месяцев улучшает маркеры липогенеза, сдвигает энергетический гомеостаз клеток в сторону митохондриального бета-окисления и уменьшает гистологические признаки стеатоза при НАСГ [46]. В работе E. Scorletti и соавт. продемонстрировано, что $\omega 3$ ПНЖК снижают только уровень триглицеридов в печени, но не уменьшают признаки стеатогепатита [47]. Так, мыши с повышенным эндогенным уровнем $\omega 3$ ПНЖК и соотношением $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК не защищены от развития НАСГ, несмотря на отсроченное начало развития заболевания [48]. Эти данные указывают на то, что алиментарные $\omega 3$ ПНЖК обладают ограниченным терапевтическим потенциалом в отношении НАСГ. Известно, что докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты не эквивалентны по своему воздействию на системное воспаление [49, 50] или параметры НАСГ [51]. Доклинические исследования на мышах подтверждают выводы о том, что докозагексаеновая кислота превосходит эйкозапентаеновую в управлении маркерами НАСГ (стеатозом, воспалением и фиброзом) [36]. Дальнейшие крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования необходимы для подтверждения эффективности $\omega 3$ ПНЖК при лечении НАЖБП/НАСГ. Кроме того, внутри популяции наблюдается неоднородность ответной реакции на добавление $\omega 3$ ПНЖК, которая может быть обусловлена генетическим фоном [34, 52]. Генетические факторы могут играть значительную

роль в восприимчивости к заболеваниям на более ранней стадии развития человека по сравнению с другими факторами. Важную роль в патогенезе развития НАЖБП и НАСГ играет и эффективность процесса эндогенной переработки $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК, определяющегося генами десатураз жирных кислот.

Роль десатураз жирных кислот в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Как упоминалось выше, метаболизм ПНЖК контролируется десатуразами жирных кислот.

Снижение активности FADS1 и FADS2 было обнаружено в печени, полученной от мышей или крыс, подвергшихся диете с высоким содержанием жира [37, 53]. Такая же тенденция наблюдалась у пациентов с НАЖБП [54]. По другим данным, активность FADS2 в плазме крови у пациентов с НАЖБП выше, чем у здоровых, в то время как активность FADS1 у пациентов с НАЖБП ниже [55].

Недавние исследования показали, что FADS1 участвует в развитии НАЖБП у взрослых [56]. Снижение функции FADS1 в печени сильно коррелирует не только с НАЖБП, но и с фиброзом и НАСГ [34, 35]. Эта корреляция может быть опосредована измененными молекулярными путями, участвующими в липидном гомеостазе. Возможно, недостаточная функция FADS1 приводит к молекулярным и патологическим изменениям в печени уже на ранних стадиях развития заболевания. Нарушения активности FADS1 приводят к дерегуляции метаболического пути, участвующего в синтезе жирных кислот, и повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Нарушение структуры мембран сопровождается селективным накоплением в паренхиме печени жирных кислот, которые представляют собой высокотоксичную смесь для гепатоцитов [35].

Немаловажная роль в патофизиологических механизмах развития НАЖБП и НАСГ отводится FADS2, так как $\Delta 6$ десатураза вовлечена в процесс синтеза 22:6 $\omega 3$ и 22:5 $\omega 6$ дважды [32]. Кроме ее участия на начальном этапе синтеза незаменимых жирных кислот $\omega 6$ и $\omega 3$ семейств, этап синтеза 22:6 $\omega 3$ из 24:5 $\omega 3$ и 22:5 $\omega 6$ из 22:4 $\omega 6$ также проходит через $\Delta 6$ десатуразный путь. В соответствии с открытием данного пути биосинтеза 22:6 $\omega 3$ установлено, что не только 18:3 $\omega 3$, но и 24:5 $\omega 3$ может быть субстратом для десатурирования 6-й позиции жирной кислоты. Концентрация FADS2 в сыворотке крови положительно коррелировала с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) при НАЖБП [57].

Активность FADS1 связана с низким риском развития СД II, в то время как активность FADS2 — с инсулинорезистентностью и снижением толерантности к глюкозе и повышенным риском развития СД II [58]. Продемонстрирова-

но, что FADS1 может влиять на окисленные производные линолевой кислоты, которые связаны с метаболическим синдромом [59]. Описано влияние FADS на развитие ИБС. Однако в другом метаанализе, изучающем ассоциации между биомаркерами $\omega 3$ ПНЖК и ИБС, не было выявлено значимого взаимодействия, идентифицированного FADS для развития ИБС [60]. Учитывая, что ряд больных НАЖБП и НАСГ демонстрируют тесную связь с СД II и метаболическим синдромом, наблюдаемое у них изменение активности FADS1 свидетельствует о важной роли десатураз жирных кислот в развитии данной ассоциации.

Таким образом, FADS1 и FADS2 играют значимую роль в патогенезе НАЖБП, накоплении токсичных липидов в печени и прогрессировании НАСГ. Необходимо дальнейшее подтверждение потенциальной ценности изучения роли FADS1 и FADS2 в патогенезе, профилактике и лечении НАЖБП и НАСГ, в частности с помощью проспективных клинических исследований. Будущие исследования должны быть нацелены на идентификацию генетических составляющих, участвующих в метаболизме ПНЖК и ответе на лечение, чтобы гарантировать эффективную, персонализированную терапию НАЖБП.

Роль полиморфизма генов десатураз в развитии и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени

Уровни ПНЖК в крови поддерживаются диетой и эндогенным синтезом с помощью десатураз жирных кислот, кодируемых генами FADS1 и FADS2 соответственно.

Генетические локусы, которые влияют на концентрации $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК в плазме, являются общими для разных этнических групп [61]. Устойчивые геномные ассоциации установлены с линоленовой и линолевой, γ -линоленовой, дигомо- γ -линоленовой и арахидоновой кислотами, а также активностью $\Delta 6$ -десатуразы в локусе FADS1/FADS2 [61]. Снижение уровня ПНЖК, эйкозапентаеновой, докозагексаеновой и арахидоновой кислот в общих липидах печени наблюдается как при простом стеатозе, так и при НАЖБП и НАСГ. Однако снижение данных длинноцепочечных ЖК более выражено при НАСГ, чем при простом стеатозе, что может быть связано с гиперэкспрессией генов FADS1, FADS2 [39]. Направление корреляций между уровнем ПНЖК и экспрессией генов также было разным при НАЖБП и НАСГ. Возможно, содержание ПНЖК модулирует экспрессию генов или экспрессия генов влияет на содержание ПНЖК по-разному в зависимости от тяжести заболевания [39].

Исследования геномных ассоциаций выявили связи между полиморфизмами FADS1-FADS2 не только с концентрациями ПНЖК, но и с уровнями холестерина ЛПВП (липопротеины высокой плотности), холестерина ЛПНП (липопротеины

низкой плотности), а также уровнем триглицеридов в плазме [62]. Однако, по данным J. Dumont и соавт., эти ассоциации не были изменены путем приема линоленовой кислоты с пищей. В то время как потребление линоленовой кислоты с пищей может модулировать связь между вариантами генов *FADS* и концентрацией холестерина ЛПВП, окружностью талии и индексом массы тела. Лица, несущие минорный аллель rs174547, могли бы извлечь выгоду при снижении потребления линоленовой кислоты с пищей [63]. Результаты исследования X. Hermant и соавт. позволили идентифицировать *FADS1* rs174546 как вариант, который может объяснить ассоциации между полиморфизмами *FADS1-FADS2* и липидными нарушениями [62].

Гипотриглицеридемический эффект морских $\omega 3$ ПНЖК достаточно хорошо изучен [64]. Тем не менее межиндивидуальная гетерогенность в уровне триглицеридов после приема $\omega 3$ ПНЖК наблюдалась многими исследовательскими группами. Например, у 29 % пациентов не было выявлено снижения концентрации триглицеридов после 6-недельного приема $\omega 3$ ПНЖК [65]. Генетический профиль является важным в прогнозировании снижения концентрации триглицеридов при приеме $\omega 3$ ПНЖК и может быть использован для выявления лиц, которые с наибольшей вероятностью могут получить клиническую пользу [64]. Потребление $\omega 3$ ПНЖК также сопровождается сопутствующим гипотриглицеридемическому эффекту снижением чувствительности к инсулину, но сильно варьирует среди субъектов, что обусловлено различным генетическим фоном [66]. Субъекты, подвергающиеся риску снижения чувствительности к инсулину, могут быть идентифицированы с использованием подходов точного питания на генетической основе.

Снижение в печени транскрипции генов *FADS1* сопровождается повышенным риском развития НАЖБП у детей [34]. Особенно связаны с изменением молекулярных путей, участвующих в НАЖБП, низкофункциональные аллели генов *FADS1*. Кроме того, дети с НАЖБП, которые являются носителями низкофункциональных аллелей генов *FADS1*, демонстрируют лучший ответ на добавление алиментарных $\omega 3$ ПНЖК [34]. В связи с этим генетическая изменчивость метаболизма $\omega 3$ ПНЖК, возможно, играет основную роль в ответе на лечение. Известно, что обогащение диеты $\omega 3$ ПНЖК улучшает клиническое течение НАЖБП у детей [67]. В то же время в ряде других исследований показаны противоречивые результаты применения алиментарных ПНЖК у взрослых. Кроме того, индивидуальный ответ на введение в диету $\omega 3$ ПНЖК был признан ключевым фактором, влияющим на терапевтическую эффективность [68, 69]. Изучение аллелей генов *FADS1* может быть полезным в прогнозировании ответа на лечение $\omega 3$ ПНЖК и у взрослых пациентов. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что снижение активности *FADS1*

не зависит от диеты и ожирения [35, 70]. Однако полиморфизм генов *FADS1* rs174550 модифицирует влияние приема линоленовой кислоты на состав жирных кислот липидов плазмы [71].

Полиморфизм генов *FADS* способен изменять состав жирных кислот плазмы и играть защитную роль в развитии СД II, который ассоциирован с НАЖБП [33]. Уровни сывороточных и эритроцитарных $\omega 3$ ПНЖК не были связаны с риском развития СД II, в то время как диетическое потребление $\omega 3$ ПНЖК коррелировало с данным признаком. Влияние потребления $\omega 3$ ПНЖК на ассоциации между полиморфизмом генов *FADS* и СД II требует изучения. Ишемическая болезнь сердца также ассоциирована с НАЖБП [7, 8]. Продукт экспрессии гена *FADS2* был значительно повышен у пациентов с НАЖБП в сочетании с ИБС, тогда как полиморфизм *FADS2* rs3834458 не демонстрировал данной связи [57].

В последнее время прогрессирование НАЖБП и НАСГ связывают с изменениями эпигенетических механизмов, включая метилирование ДНК [72, 73]. Поскольку изменения в метилировании ДНК влияют на экспрессию генов и регулируются как генетическими факторами, так и факторами питания, метилирование ДНК является потенциальным этапом взаимодействия генома и диетических факторов [74, 75]. НАСГ ассоциируется с повышенной экспрессией мРНК *FADS2* и активностью $\Delta 6$ -десатуразы, кодируемой *FADS2* [70]. Более того, варианты генов в кластере генов *FADS1/2* влияют на активность десатуразы через измененное метилирование ДНК [76]. Высокая активность $\Delta 6$ -десатуразы у пациентов с НАСГ связана с низким метилированием ДНК двух сайтов: cg06781209 и cg07999042. Сайт cg07999042 связан с риском развития СД II у мужчин с низкой массой тела при рождении [77]. Измененное метилирование ДНК нескольких генов, в свою очередь, связано с ожирением, СД II и НАСГ [78].

В исследовании P. Walle и соавт. у больных НАЖБП была обнаружена ассоциация высокой экспрессии мРНК *FADS2* и активности сывороточной $\Delta 6$ -десатуразы с более низкими уровнями метилирования ДНК в сайтах, аннотированных к *FADS2* [79]. Так как уровни метилирования ДНК были связаны с генотипом *FADS2*, это позволяет предположить новый механизм его вклада в патогенез НАЖБП. Более низкие уровни метилирования ДНК cg06781209 и cg07999042 коррелируют с высокой активностью $\Delta 6$ -десатуразы и с высокой экспрессией мРНК *FADS2* в печени. Аналогичные результаты были продемонстрированы для других генов, участвующих в метаболизме жирных кислот у пациентов с НАЖБП [72]. В то же время метилирование ДНК ни в cg06781209, ни в cg07999042 в *FADS2* не коррелировало с фиброзом или воспалением в печени. Это подтверждает предположение P. Walle и соавт. о том, что нарушение метилирования ДНК в *FADS2* способствует в первую

очередь изменению активности десатураз и развитию стеатоза печени, а не воспаления или фиброза [79]. Можно заключить, что *FADS2* может регулировать активность десатураз посредством метилирования ДНК [80, 81].

Таким образом, изменения транскрипции генов *FADS*, регулирующих метаболизм жирных кислот, могут играть определенную роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ.

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени является широко распространенным заболеванием, прогрессирующим до неалкогольного стеатогепатита, который увеличивает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы.

С развитием и прогрессированием НАЖБП связан дефицит $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК. Количество ПНЖК зависит от экзогенного поступления их предшественников (линолевой и α -линоленовой кислот), а также скорости их эндогенного метаболизма, на которую влияют десатуразы и элонгазы жирных кислот. В регуляции метаболизма жирных кислот также участвуют генетические варианты кластера генов ферментов десатураз и элонгаз.

При НАСГ установлены нарушения регуляции метаболического пути, участвующего в синтезе ПНЖК. Важная роль в данном процессе отводится изменению экспрессии и активности *FADS1* (D5D), *FADS2* (D6D) и элонгазам, при этом *FADS1* признается основным участником прогрессирования НАЖБП в НАСГ. Немаловажная роль в патогенезе НАСГ отводится и *FADS2*, так как $\Delta 6$ десатураза вовлечена в процесс синтеза 22:6 $\omega 3$ и 22:5 $\omega 6$ дважды. Кроме ее участия на начальном этапе синтеза незаменимых жирных кислот $\omega 6$ и $\omega 3$ семейств этап синтеза 22:6 $\omega 3$ из 24:5 $\omega 3$ и 22:5 $\omega 6$ из 22:4 $\omega 6$ также проходит через $\Delta 6$ десатуразный путь. В соответствии с открытием данного пути биосинтеза 22:6 $\omega 3$ установлено, что не только 18:3 $\omega 3$, но и 24:5 $\omega 3$ может быть субстратом для десатури-

рования 6-й позиции жирной кислоты. Полиморфизм в генах десатураз жирных кислот определяет эффективность эндогенной переработки ПНЖК.

При нарушении метаболизма ПНЖК активируется синтез провоспалительных липидных медиаторов и сигнальных молекул и нарушается процесс их переключения на образование SPM, участвующих в разрешении острого воспаления. В результате наблюдается активация воспалительного процесса и его последующая хронизация, в частности при НАЖБП и НАСГ.

Высказывается предположение о прямой роли липидов, накопленных в организме больных с НАСГ, и в прогрессировании заболевания за счет их токсичности. Нарушение активности *FADS1* может привести к повреждению клеточных мембран, в которых фосфолипиды являются основными компонентами. Действительно, целостность мембран была изменена в тканях печени больных с НАСГ, и, кроме того, наблюдалось распространение липидов в паренхиме печени, в то время как у больных НАЖБП липиды были расположены в везикулах. Таким образом, потеря целостности мембраны при НАСГ приводит к мощной токсичности липидов, высвобождаемых в паренхиме печени, что способствует прогрессированию патологии. Липотоксичность связана не только с количеством липидов, но и с их специфическим составом и соотношением. Эти результаты открывают новые возможности для дальнейшего развития ранней диагностики и разработки новых терапевтических подходов.

Систематизированные литературные данные демонстрируют, что нарушения активности *FADS1*, *FADS2* и их генов сопровождаются дерегуляцией метаболического пути, участвующего в биосинтезе жирных кислот, что является важным звеном патогенеза НАЖБП. Дальнейшее изучение генетических механизмов НАЖБП, вовлеченных в нарушения регуляции метаболического пути, участвующего в синтезе жирных кислот, позволит глубже понять патогенез данного многофакторного заболевания и его прогрессирования.

Литература / References

- Huang T.D., Behary J., Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease (nafld): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Intern Med J. 2019. DOI: 10.1111/imj.14709
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
- Younossi Z.M., Loomba R., Rinella M.E., Bugianesi E., Marchesini G., Neuschwander-Tetri B.A., et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2018;68(1):361–71. DOI: 10.1002/hep.29724
- Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. 2018;67:123–133. DOI: 10.1002/hep.29466
- Fan J.G., Kim S.U., Wong V.W.S. New trends on obesity and NAFLD in Asia. J. Hepatol. 2017;67:862–873. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003
- van den Berg E.H., Amini M., Schreuder T.C., Dul-laart R.P., Faber K.N., Alizadeh B.Z., Blokzijl H. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: a large Dutch population cohort. PLoS One. 2017;12(2):e0171502. DOI: 10.1371/journal.pone.0171502
- Stols-Goncalves D., Hovingh G.K., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? Trends endocrinol metab. 2019 Dec;30(12):891–902. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.008
- Sao R., Aronow W.S. association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. Archives of Medical Science. 2018;14(6):1233–1244. DOI: 10.5114/aoms.2017.68821
- Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Lonardo A. NAFLD as a sexual dimorphic disease: Role of gender and reproductive status in

- the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291–1326. DOI: 10.1007/s12325-017-0536-1
10. *Norheim F., Hui S.T., Kulahcioglu E., Mehrabian M., Cantor R.M., Pan C., et al.* Genetic and hormonal control of hepatic steatosis in female and male Mice. *J Lipid Res.* 2017;58(1):178–187. DOI: 10.1194/jlr.M071522
 11. *Mencin A.A., Loomba R., Lavine J.E.* Caring for children with NAFLD and navigating their care into adulthood. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;12:617–628. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.146
 12. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 13. *Bril F., Cusi K.* Management of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A Call To Action. *Diabetes Care.* 2017;40(3):419–430. DOI: 10.2337/dc16-1787
 14. *Hannah W.N. Jr., Harrison S.A.* Lifestyle and dietary interventions in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* 2016;61(5):1365–1374. DOI: 10.1007/s10620-016-4153-y
 15. *Blencowe M., Karunanayake T., Wier J., Hsu N., Yang X.* Network modeling approaches and applications to unravelling non-alcoholic fatty liver disease. *Genes (Basel).* 2019;10(12). PII: E966. DOI: 10.3390/genes10120966
 16. *Караман (Денисенко) Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Янькова В.И.* Состав фосфолипидов и активность редокс-системы глутатиона печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой нагрузки. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012;98(8):1000–1007. [*Karaman (Denisenko) Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Yankova V.I.* The composition of phospholipids and the activity of the redox system of rat liver glutathione under the conditions of prolonged high-fat load. *Russ. J. Physiol.* 2012;98(8):1000–1007 (In Russ.)].
 17. *Новгородцева Т.П., Караман (Денисенко) Ю.К., Жукова Н.В.* Модификация состава жирных кислот полярных и нейтральных липидов крови и ткани печени крыс в условиях пролонгированной высокожировой диеты. *Биомедицинская химия.* 2013;59(6):644–654. [*Novgorodtseva T.P., Karaman (Denisenko) Yu.K., Zhukova N.V.* Modification of the composition of the fatty acids of polar and neutral blood lipids and liver tissue of rats in a prolonged high-fat diet. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2013;59(6):644–654 (In Russ.)].
 18. *Lonardo A., Nascimbeni F., Targher G., Bernardi M., Bonino F., Bugianesi E., Bellentani S.* Aisf position paper on non-alcoholic fatty liver disease (naflD): updates and future directions. *Digest. Liver Dis.* 2017;49(5):471–483. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147
 19. *Poeta M., Pierri L., Vajro P.* Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease. *Children.* 2017;4(8):66. DOI: 10.3390/children4080066
 20. *Vernekar M., Singhal R., Joshi K., Amarapurkar D.* Variation in the plasma levels of polyunsaturated fatty acids in control vis-à-vis nonalcoholic fatty liver disease subjects and its possible association with gut microbiome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(7):329–335. DOI: 10.1089/met.2018.0008
 21. *Sutti S., Albano E.* Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019. DOI: 10.1038/s41575-019-0210-2
 22. *Doulberis M., Kotronis G., Gialamprinou D., Kountouras J., Katsinelos P.* Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism.* 2017;71:182–197. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.03.013
 23. *Saini R.K., Keum Y.S.* Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci.* 2018;203:255–267. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
 24. *Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A.* Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicine.* 2019;55(6):284. DOI: 10.3390/medicina55060284
 25. *Arab J.P., Arrese M., Traumer M.* Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321–350. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617
 26. *Žák A., Slabý A., Tvrzická E., Jáchymová M., Macásek J., Vecka M., et al.* Desaturases of fatty acids (FADS) and their physiological and clinical implication. *Cas Lek Cesk.* 2016;155(2):15–21.
 27. *Zhang J.Y., Kothapalli K.S., Brenna J.T.* Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016;19:103–110. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000254
 28. *Castro L.F.C., Tocher D.R., Monroig O.* Long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis in chordates: insights into the evolution of fads and elovl gene repertoire. *Prog. Lipid Res.* 2016;62:25–40. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.01.001
 29. *Tryndyak V.P., Han T., Fuscoe J.C., Ross S.A., Beland F.A., Pogribny I.P.* Status of hepatic DNA methylation predetermines and modulates the severity of non-alcoholic fatty liver injury in mice. *BMC Genomics.* 2016;17:298. DOI: 10.1186/s12864-016-2617-2
 30. *Zhukova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K.* Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids in health and disease.* 2014;13:49. DOI: 10.1186/1476-511X-13-49
 31. *Jump D.B., Lytle K.A., Depner C.M., Tripathy S.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018;181:108–125. DOI: 10.1016/j.pharmthera
 32. *González-Bengtsson A., Asadi A., Hui Gao, Dahlman-Wright K., Jacobsson A.* Estrogen Enhances the Expression of the Polyunsaturated Fatty Acid Elongase Elovl2 via era in Breast Cancer Cells. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164241. DOI: 10.1371/journal.pone.0164241
 33. *Brayner B., Kaur G., Keske M.A., Livingstone K.M.* FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(6). PII: E758. DOI: 10.3390/nu10060758
 34. *Nobili V., Alisi A., Liu Z., Liang T., Crudele A., Raponi M., et al.* In a pilot study, reduced fatty acid desaturase 1 function was associated with nonalcoholic fatty liver disease and response to treatment in children. *Pediatr Res.* 2018;84(5):696–703. DOI: 10.1038/s41390-018-0132-7
 35. *Chiappini F., Coilly A., Kadar H., Gual P., Tran A., Desterke C., et al.* Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci Rep.* 2017;7:46658. DOI: 10.1038/srep46658
 36. *Lytle K.A., Wong C.P., Jump D.B.* Docosahexaenoic acid blocks progression of western diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in obese ldlr^{-/-} mice. *Plos One.* 2017;12(4):e0173376. DOI: 10.1371/journal.pone.0173376
 37. *Valenzuela R., Echeverria F., Ortiz M., Rincón-Cervera M.A., Espinosa A., Hernandez-Rodas M.C., et al.* Hydroxytyrosol prevents reduction in liver activity of δ -5 and δ -6 desaturases, oxidative stress and depletion in long chain polyunsaturated fatty acid content in different tissues of high-fat diet fed mice. *Lipids Health Dis.* 2017;16:64. DOI: 10.1186/s12944-017-0450-5
 38. *Yamada K., Mizukoshi E., Sunagozaka H., Arai K., Yamashita T., Takeshita Y., et al.* Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35(2):582–590. DOI: 10.1111/liv.12685
 39. *Arendt B.M., Comelli E.M., Ma D.W., Lou W., Teterina A., Kim T., et al.* Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Hepatology.* 2015;61(5):1565–1578. DOI: 10.1002/hep.27695
 40. *Serhan C.N., Levy B.D.* Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest.* 2018;128:2657–2669. DOI: 10.1172/JCI97943
 41. *Eslamparast T., Tandon P., Raman M.* Dietary composition independent of weight loss in the management of non-

- alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(8). DOI: 10.3390/nu9080800
42. *Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonjuk M.V., Gvozdenko T.A.* Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Research*. 2020;18. DOI: 10.1155/2020/8906968
 43. *Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al.* Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev*. 2018;76:581–602. DOI: 10.1093/nutrit/nuy022
 44. *Colussi G., Soardo G., Fagotto V., Sechi L.A.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: are they so good? *J. Metabolic Syndr*. 2017;6:e120. DOI: 10.4172/2167-0943.1000e120
 45. *Chen B., Yan J., Pan X., Li Y., Liu W., Peng X.* Case-control study of the relationship between dietary fatty acids intake and non-alcoholic fatty liver disease in nanping city, 2015–2017. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2019;48(4):552–559. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-028961
 46. *Okada L.S.D.R.R., Oliveira C.P., Stefano J.T., Nogueira M.A., Silva I.D.C.G.D., Cordeiro F.B., et al.* Omega-3 pufa modulate lipogenesis, er stress, and mitochondrial dysfunction markers in nash—proteomic and lipidomic insight. *Clin. Nutr*. 2018;37:1474–1484. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.031
 47. *Scorletti E., Byrne C.D.* Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med*. 2018;64:135–146. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.001
 48. *Liebig M., Dannenberger D., Vollmar B., Abshagen K.* Endogenously increased n-3 pufa levels in fat-1 transgenic mice do not protect from non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary surg nutr*. 2019;8(5):447–458. DOI: 10.21037/hbsn.2019.04.03
 49. *Allaire J., Couture P., Leclerc M., Charet A., Marin J., Lepine M.C., et al.* A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the comparing epa to dha (compared) study. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:280–287. DOI: 10.3945/ajcn.116.131896
 50. *Suzuki-Kemuriyama N., Matsuzaka T., Kuba M., Ohno H., Han S.I., Takeuchi Y., et al.* Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157580. DOI: 10.1371/journal.pone.0157580
 51. *Boyraz M., Pirgon O., Dundar B., Cekmez F., Hatipoglu N.* Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in chicken with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7:121–127. DOI: 10.4274/jcrpe.1749
 52. *Wang J.Z., Cao H.X., Chen J.N., Pan Q.* PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Clin. Cases*. 2018;6:167–175. DOI: 10.12998/wjcc.v6.i8.167
 53. *Fouret G., Tolika E., Lecomte J., Bonafos B., Aoun M., Murphy M.P., et al.* The mitochondrial-targeted antioxidant, mitoq, increases liver mitochondrial cardiolipin content in obesogenic diet-fed rats. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015;1847:1025–1035. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.05.019
 54. *Araya J., Rodrigo R., Pettinelli P., Araya A.V., Poniachik J., Videla L.A.* Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1460–1463. DOI: 10.1038/oby.2009.379
 55. *Park H., Hasegawa G., Shima T., et al.* The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase activities in patients with non-alcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(21–22):1735–1740. DOI: 10.1016/j.cca.2010.07.012
 56. *Wang L., Atharayanan S., Jiang G., Chalasani N., Zhang M., Liu W.* Fatty acid desaturase 1 gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. *Hepatology*. 2015;61(1):119–128. DOI: 10.1002/hep.27373
 57. *Xu Y., Zhao Z., Liu S., Xiao Y., Miao M., Dong Q., Xin Y.* Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease with FADS2 rs3834458 Gene Polymorphism in the Chinese Han Population. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:6069870. DOI: 10.1155/2019/6069870
 58. *Yary T., Voutilainen S., Tuomainen T.P., Ruusunen A., Nurmi T., Virtanen J.K.* Serum n-6 polyunsaturated fatty acids, delta5- and delta6-desaturase activities, and risk of incident type 2 diabetes in men: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2016;103:1337–1343. DOI: 10.3945/ajcn.115.128629
 59. *Trico D.* Oxidized derivatives of linoleic acid in pediatric metabolic syndrome: is their pathogenic role modulated by the genetic background and the gut microbiota? *Antioxid. Redox Signal*. 2017. DOI: 10.1089/ars.2017.7049
 60. *Del Gobbo L.C., Imamura F., Aslibekyan S., Marklund M., Virtanen J.K., Wennberg M., et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Intern. Med*. 2016;176:1155–1166. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2925
 61. *Dorajoo R., Sun Y., Han Y., Ke T., Burger A., Chang X., et al.* A genome-wide association study of n-3 and n-6 plasma fatty acids in a Singaporean Chinese population. *Genes Nutr*. 2015;10(6):53. DOI: 10.1007/s12263-015-0502-2
 62. *Hermant X., Delay C., Flaig A., Luque-Bedregal J., Briand G., Bout M.A.* Identification of a functional FADS1 3'UTR variant associated with erythrocyte n-6 polyunsaturated fatty acids levels. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1280–1289. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.07.012
 63. *Dumont J., Goumidi L., Grenier-Boley B., Cottel D., Marécaux N., Montaye M., et al.* Dietary linoleic acid interacts with FADS1 genetic variability to modulate HDL-cholesterol and obesity-related traits. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1683–1689. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.07.012
 64. *Vallée Marcotte B., Guénard F., Lemieux S., Couture P., Rudkowska I., Calder P.C., et al.* Fine mapping of genome-wide association study signals to identify genetic markers of the plasma triglyceride response to an omega-3 fatty acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):176–185. DOI: 10.1093/ajcn/nqy298
 65. *Rudkowska I., Paradis A.M., Thifault E., Julien P., Barbier O., Couture P., et al.* Differences in metabolomic and transcriptomic profiles between responders and non-responders to an n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) supplementation. *Genes Nutr*. 2013;8:411–423. DOI: 10.1007/s12263-012-0328-0
 66. *Franck M., de Toro-Martín J., Guénard F., Rudkowska I., Lemieux S., Lamarche B., et al.* Prevention of Potential Adverse Metabolic Effects of a Supplementation with Omega-3 Fatty Acids Using a Genetic Score Approach. *Lifestyle Genom*. 2019:1–11. DOI: 10.1159/000504022
 67. *Nobili V., Alkhoury N., Alisi A., et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr*. 2015;169:170–176. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.2702
 68. *Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami.* Double-blind randomized placebocontrolled clinical trial of omega 3 fatty acids for the treatment of diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2015;49:137–144. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000999
 69. *Roke K., Mutch D.M.* The role of FADS1/2 polymorphisms on cardiometabolic markers and fatty acid profiles in young adults consuming fish oil supplements. *Nutrients*. 2014;6:2290–2304. DOI: 10.3390/nu6062290
 70. *Walle P., Takkunen M., Mannisto V., Vaittinen M., Lankinen M., Karja V., et al.* Fatty acid metabolism is altered in non-alcoholic steatohepatitis independent of obesity. *Metabolism*. 2016;65(5):655–666. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.011
 71. *Lankinen M.A., Fauland A., Shimizu B.I., Ågren J., Wheelock C.E., Laakso M., et al.* Inflammatory response to dietary linoleic acid depends on FADS1 genotype. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):165–175. DOI: 10.1093/ajcn/nqy287

72. *Mwinyi J., Bostrom A.E., Pisanu C., Murphy S.K., Erhart W., Schafmayer C., et al.* NAFLD is associated with methylation shifts with relevance for the expression of genes involved in lipoprotein particle composition. *Biochim Biophys Acta.* 2017;1862(3):314–323. doi: 10.1016/j.bbali.2016.12.005.
73. *Lee J., Kim Y., Friso S., Choi S.W.* Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Asp Med.* 2017;54:78–88. DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.008
74. *Volkov P., Olsson A.H., Gillberg L., Jorgensen S.W., Brons C., Eriksson K.F., et al.* A genome-wide mQTL analysis in human adipose tissue identifies genetic variants associated with DNA methylation, Gene Expression And Metabolic Traits. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157776. DOI: 10.1371/journal.pone.0157776
75. *Perfilyev A., Dahlman I., Gillberg L., Rosqvist F., Iggman D., Volkov P., et al.* Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2017;105(4):991–1000. DOI: 10.3945/ajcn.116.143164
76. *Vaittinen M., Walle P., Kuosmanen E., Mannisto V., Kakela P., Agren J., et al.* FADS2 genotype regulates delta-6 desaturase activity and inflammation in human adipose tissue. *J Lipid Res.* 2016;57(1):56–65. DOI: 10.1194/jlr.M059113
77. *Gillberg L., Perfilyev A., Brons C., Thomasen M., Grunnet L.G., Volkov P., et al.* Adipose tissue transcriptomics and epigenomics in low birthweight men and controls: role of high-fat overfeeding. *Diabetologia.* 2016;59(4):799–812. DOI: 10.1007/s00125-015-3852-9
78. *Nilsson E., Matte A., Perfilyev A., de Mello V.D., Kakela P., Pihlajamaki J., Ling C.* Epigenetic alterations in human liver from subjects with type 2 diabetes in parallel with reduced folate levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):E1491–E1501. DOI: 10.1210/jc.2015-3204
79. *Walle P., Mannisto V., Derenji de Mello V., Vaittinen M., Perfilyev A.* Liver DNA methylation of FADS2 associates with FADS2 genotypex. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):10. DOI: 10.1186/s13148-019-0609-1
80. *Rahbar E., Ainsworth H.C., Howard T.D., Hawkins G.A., Ruczinski I., Mathias R., et al.* Uncovering the DNA methylation landscape in key regulatory regions within the FADS cluster. *PLoS One.* 2017;12(9):e0180903. DOI: 10.1371/journal.pone.0180903
81. *Howard T.D., Mathias R.A., Seeds M.C., Herrington D.M., Hixson J.E., Shimmin L.C., et al.* DNA methylation in an enhancer region of the FADS cluster is associated with FADS activity in human liver. *PLoS One.* 2014;9(5):e97510. DOI: 10.1371/journal.pone.0097510

Сведения об авторах

Кыткова Оксана Юрьевна* — доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
Контактная информация: kytikova@yandex.ru; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна — доктор биологических наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
Контактная информация: nauka@niivl.ru; 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
Контактная информация: karaman@inbox.ru; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Ковалевский Даниил Андреевич — аспирант Владивостокского филиала ФГБОУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
Контактная информация: nauka@niivl.ru; 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г.

Information about the authors

Oksana Yu. Kytikova* — Dr. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory for Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
Contact information: kytikova@yandex.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatyana P. Novgorodtseva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Chief Researcher, Laboratory for Biomedical Research, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
Contact information: nauka@niivl.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Yulia K. Denisenko — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Laboratory Head, Laboratory for Biomedical Research, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
Contact information: karaman@inbox.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Daniil A. Kovalevsky — Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok Branch, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
Contact information: nauka@niivl.ru; 690105, Vladivostok, Russkaya str., 73g.

Поступила: 02.03.2020 Принята: 25.03.2020 Опубликовано: 30.04.2020
Submitted: 02.03.2020 Accepted: 25.03.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Особенности экспрессии рецепторов мелатонина второго типа эпителиоцитами пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.А. Карпович^{1,*}, Т.Т. Штабинская¹, В.И. Шишко¹, Я.А. Колодзейский²

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

² УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», Гродно, Республика Беларусь

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии рецепторов мелатонина второго типа (MTNR1B) эпителиоцитами дистального отдела пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в зависимости от степени тяжести эндоскопических изменений слизистой оболочки.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с ГЭРБ, из них 37 человек с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и 11 — с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ). Группу сравнения составили 18 пациентов без ГЭРБ, сопоставимые с основными группами по полу, возрасту и индексу массы тела. Выполнена эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсийного материала из слизистой оболочки дистального отдела пищевода с целью определения экспрессии MTNR1B. Количественная оценка интенсивности экспрессии MTNR1B проводилась при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567. Определяли уровень метаболита мелатонина: 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной ее порциях.

Результаты. Интенсивность экспрессии MTNR1B эпителиоцитами пищевода у пациентов с НЭРБ не отличалась от таковой у пациентов группы сравнения (0,436 (0,123; 0,668) и 0,437 (0,202; 0,692) соответственно; $p > 0,05$). Отмечено достоверное снижение экспрессии рецепторов MTNR1B у пациентов с ЭРБ по сравнению с пациентами с НЭРБ (0,127 (0,059; 0,156) и 0,436 (0,123; 0,668) соответственно; $p = 0,017$) и пациентами группы сравнения (0,437 (0,202; 0,692); $p = 0,033$). Низкая интенсивность экспрессии MTNR1B была ассоциирована с более выраженными эндоскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода ($r = -0,40$; $p = 0,0015$). Выявлена статистически достоверная связь интенсивности экспрессии MTNR1B с уровнем мелатонина в дневные часы ($r = 0,42$; $p = 0,018$), а также индексом ночь/день, отражающим суточную ритмику синтеза мелатонина ($r = -0,43$; $p = 0,016$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение интенсивности экспрессии MTNR1B эпителиоцитами пищевода является прогностически неблагоприятным признаком течения ГЭРБ: низкая интенсивность экспрессии MTNR1B ассоциирована с более тяжелой (эрозивной) формой ГЭРБ и более выраженными эндоскопическими изменениями слизистой оболочки пищевода.

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы мелатонина, MTNR1B, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь, эрозивная рефлюксная болезнь

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Карпович О. А., Штабинская Т. Т., Шишко В. И., Колодзейский Я. А. Особенности экспрессии рецепторов мелатонина второго типа эпителиоцитами пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):26–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-26-34>

Features of the Expression of Second-Type Melatonin Receptors by Esophagus Epitheliocytes in Gastroesophageal Reflux Disease

Olesya A. Karpovich^{1,*}, Tatyana T. Shtabinskaya¹, Vitaliy I. Shishko¹, Yaroslav A. Kolodzeysky²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

² Grodno City Clinical Hospital No. 2, Grodno, Republic of Belarus

Aim. To investigate the specific features of the expression of second-type melatonin receptors (MTNR1B) by epithelial cells of the distal esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD), depending on the severity of endoscopic changes in the mucous membrane.

Materials and methods. The study included 48 GERD patients, out of whom 37 and 11 people were suffering from non-erosive reflux disease (NERD) and erosive reflux disease (ERD), respectively. The control group consisted of

18 patients without GERD, comparable with the main groups by gender, age and body mass index. In order to determine the expression of MTNR1B, esophagogastroduodenoscopy with the collection of biopsy material from the mucous membrane of the distal esophagus was performed. The quantification of the MTNR1B expression intensity was carried out using the Aperio ImageScope_v9.1.19.1567 software. The level of melatonin metabolite, 6-sulphate-hydroxymelatonin (6-SOMT), was determined in daily urine, as well as separately in daytime and nighttime portions.

Results. The intensity of MTNR1B expression by esophageal epithelial cells in patients with NERD demonstrated no difference with the control group (0.436 (0.123, 0.668) and 0.437 (0.202, 0.692), respectively; $p > 0.05$). A significant decrease in the expression of MTNR1B receptors was noted in patients with ERD compared to NERD patients (0.127 (0.059, 0.156) and 0.436 (0.123, 0.668), respectively; $p = 0.017$) and patients in the control group (0.437 (0.202, 0.692); $p = 0.033$). The low intensity of MTNR1B expression was associated with more pronounced endoscopic changes in the mucous membrane of the esophagus ($r = -0.40$; $p = 0.0015$). A statistically significant relationship was found between the expression intensity of MTNR1B and the level of melatonin in the daytime ($r = 0.42$; $p = 0.018$), as well as the night/day index reflecting the daily rhythm of melatonin synthesis ($r = -0.43$; $p = 0.016$).

Conclusions. The obtained data indicate that a decrease in the intensity of MTNR1B expression by esophageal epithelial cells can be considered as a prognostically unfavourable sign of the GERD course. The low intensity of MTNR1B expression is associated with a more severe (erosive) form of GERD and more pronounced endoscopic changes in the mucous membrane of the esophagus.

Keywords: melatonin, melatonin receptors, MTNR1B, gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, non-erosive reflux disease, erosive reflux disease

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Karpovich O.A., Shtabinskaya T.T., Shishko V.I., Kolodzeysky Ya.A. Features of the Expression of Second-Type Melatonin Receptors by Esophagus Epitheliocytes in Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):26–34. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-26-34>

Введение

В течение длительного времени традиционная концепция повреждения слизистой оболочки пищевода (СОП) при рефлюкс-эзофагите (РЭ) заключалась в том, что РЭ возникает в результате агрессивного воздействия на эпителиальные клетки таких компонентов рефлюктата, как соляная кислота, пепсин, желчные кислоты и др. Считается, что соляная кислота и пепсин повреждают межклеточные контакты эпителиоцитов, делая эпителий проницаемым и позволяя проникать компонентам рефлюктата в более глубокие слои СОП, вызывая гибель эпителиоцитов. Также предполагается, что гибель клеток поверхностного слоя плоского эпителия пищевода вызывает компенсаторную пролиферативную реакцию в виде базальноклеточной и папиллярной гиперплазии, которая направлена на восстановление поврежденного эпителия [1]. Основываясь на этой модели развития РЭ, разработана современная стратегия лечения ГЭРБ, направленная на предотвращение кислотного повреждения СОП с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако, несмотря на достижения последних лет в диагностике и лечении ГЭРБ, сохраняется проблема резистентности к ИПП. Известно, что общая частота случаев клинической неэффективности терапии ГЭРБ на фоне приема стандартных доз ИПП составляет 10–40 % [2]. При этом длительное течение РЭ при отсутствии адекватного лечения может приводить к развитию серьезных осложнений, включая стриктуры пищевода, пищевода Барретта и аденокарциному пищевода [3, 4]. Таким образом, весьма актуальными становятся исследования, направленные на изучение механизмов повреждения СОП при ГЭРБ и по-

иск новых терапевтических мишеней при лечении РЭ, что позволит предотвратить прогрессирование заболевания и избежать его осложнений.

Исследования последних лет убедительно показывают важную роль мелатонина в поддержании целостности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и защите пищевода от повреждающего действия рефлюктата при ГЭРБ [5]. Защитное действие мелатонина в ЖКТ реализуется через его взаимодействие со специфическими рецепторами второго типа (MTNR1B) [6]. В то же время работ, посвященных изучению особенностей экспрессии MTNR1B в СОП, нами не найдено. В связи с этим было проведено одномоментное поперечное сравнительное исследование, целью которого явилось изучение экспрессии рецепторов MTNR1B эпителиоцитами дистального отдела пищевода при ГЭРБ и связи интенсивности их экспрессии с тяжестью эндоскопических изменений СОП при РЭ.

Материал и методы

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтике УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 11.01.2017). В исследование были включены 66 пациентов в возрасте 30–60 лет, находившихся на лечении в кардиологическом и терапевтическом отделениях УЗ «ГКБ № 2 г. Гродно» в период с 2017 по 2019 г. Выборка была сформирована согласно критериям включения и невключения. Средний возраст обследуемых составил $46,8 \pm 10,3$ года. Мужчин 47 (71,2 %), женщин 19 (28,8 %).

Критерием включения в исследование явилось наличие у пациентов, подписавших добровольное информированное согласие на участие

в исследовании, сочетания типичных для ГЭРБ жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация) и визуально различимого при эндоскопическом исследовании РЭ.

Критерии исключения/невключения: заболевания пищевода нерефлюксной этиологии, язва желудка и ДПК в стадии обострения, состояния после операций на пищеводе и желудке, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, а также заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой, прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин.

Диагноз ГЭРБ выставлялся согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденного 01.06.2017 постановлением № 54 Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Исследования выполнялись перед началом лечения.

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) эндоскопом GIF V70 (Olympus, Япония). Неэрозивную ГЭРБ диагностировали при наличии макроскопических признаков катарального рефлюкс-эзофагита и отсутствии отчетливых повреждений слизистой оболочки пищевода в виде эрозий и язв. При детализации эрозивных изменений пищевода использовали Лос-Анджелесскую классификацию (модификация 1999 г.). Для оценки степени макроскопических изменений СОП использовали систему баллов от 0 до 3: 0 баллов — нормальная слизистая пищевода, 1 балл — гиперемированная или отечная слизистая с единичными очаговыми геморрагиями, 2 балла — одна или несколько эрозий длиной не более 5 мм, 3 балла — одна или несколько эрозий длиной более 5 мм.

На основании результатов ЭГДС были сформированы исследуемые группы: группа 1 ($n = 37$) — пациенты с НЭРБ, группа 2 ($n = 11$) — пациенты с ЭРБ, группа 3 ($n = 18$) — пациенты без ГЭРБ (группа сравнения).

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из участков максимальной выраженности структурных изменений слизистой дистального отдела пищевода. При отсутствии макроскопических изменений слизистой оболочки биопсия выполнялась из нижней трети пищевода на 3 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на парафиновых срезах толщиной 4 мкм с использованием Melatonin receptor 1B antibody в разведении 1:100 (Novus Biologicals, USA). Фотографии микропрепаратов были получены с использованием объектива $\times 20$ с разрешением 1600×1200 пикселей, при помощи микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425C. Положительным результатом считалось специфическое окрашивание образцов тканей в коричневый цвет. Подсчи-

тывалось количество позитивно окрашенных клеток к общему количеству клеток на оцениваемых участках (показатель «позитивность» в интерфейсе программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567). Интенсивность экспрессии оценивали по балльной системе (от 1 до 5 баллов): 1 балл (очень низкая экспрессия) — процент позитивно окрашенных клеток от 0 до 20 % (значение показателя «позитивность» $\leq 0,20$), 2 балла (низкая экспрессия) — от 21 до 40 % («позитивность» 0,21–0,40), 3 балла (умеренная экспрессия) — от 41 до 60 % («позитивность» 0,41–0,60), 4 балла (высокая экспрессия) — от 61 до 80 % («позитивность» 0,61–0,8) и 5 баллов (очень высокая экспрессия) — от 81 до 100 % («позитивность» 0,81–1,0).

Уровень мелатонина оценивали по содержанию его метаболита: 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной порциях методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN с помощью набора для иммуноферментного анализа Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA KitCat № EH3383. Рассчитывался индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику продукции мелатонина.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). С учетом несоответствия большинства выборок критериям нормального распределения при анализе данных использовались методы непараметрической статистики. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При сравнении количественных показателей между четырьмя независимыми выборками использовался критерий Краскела — Уоллиса (H). С целью изучения связи между явлениями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам эндоскопического исследования в большинстве случаев (37 (77,1 %; 95 % ДИ: 63,3–86,9 %) человек) диагностировался катаральный эзофагит (неэрозивная ГЭРБ, НЭРБ), у остальных пациентов (11 (22,9 %; 95 % ДИ: 13,2–36,7 %) человек) определялся эрозивный эзофагит (эрозивная ГЭРБ, ЭРБ). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и антропометрическим показателям. Группа 2 была представлена исключительно лицами мужского пола, что согласуется с результатами исследований, показавших более высокую распространенность эрозивного эзофагита у мужчин всех возрастных групп [7–9]. Возрастно-половой состав и антропометрическая характеристика исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the study groups

Показатель Parameter	Группа 1, n = 37 Group 1, n = 37	Группа 2, n = 11 Group 2, n = 11	Группа 3, n = 18 Group 3, n = 18	p
Возраст, лет Age, years	48,0 (40,0; 54,0)	48,5 (40,0; 56,0)	46,5 (42,0; 54,0)	0,93
Пол, муж. (%) Gender, men (%)	26 (70,3 %)	11 (100 %)	9 (50 %)	0,03
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,7 (25,6; 31,7)	28,2 (24,5; 30,9)	26,8 (22,3; 31,6)	0,72

Таблица 2. Экспрессия MTNR1B в исследуемых группах (Me [25 %; 75 %])

Table 2. MTNR1B expression in the study groups (Me [25 %; 75 %])

Показатель Parameter	Группа 1, n = 37 Group 1, n = 37	Группа 2, n = 11 Group 2, n = 11	Группа 3, n = 18 Group 3, n = 18	p
Экспрессия MTNR1B MTNR1B expression	0,436 (0,123; 0,668)	0,127 (0,059; 0,156)	0,437 (0,202; 0,692)	0,016

При ИГХ исследовании биоптатов СОП мы обнаружили, что положительная реакция с антителами к MTNR1B определялась во всех изученных образцах (100 % случаев): и у пациентов группы сравнения, и в группах пациентов с ЭРБ. Не выявлено связи интенсивности экспрессии MTNR1B с полом ($p = 0,7$), возрастом ($p = 0,36$) и ИМТ ($p = 0,068$) пациентов.

Анализ интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина выявил достоверные отличия в исследуемых группах ($H = 8,23$; $p = 0,016$). При проведении апостериорных сравнений в группе ЭРБ по отношению к группе сравнения отмечались более низкие значения экспрессии MTNR1B ($p = 0,033$). При сравнении экспрессии MTNR1B в группах с ЭРБ и НЭРБ также наблюдались более низкие значения экспрессии у пациентов с ЭРБ ($p = 0,017$). В группе НЭРБ по отношению к группе сравнения значимых различий экспрессии MTNR1B не выявлено ($p > 0,05$). Данные экспрессии MTNR1B в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Полученные данные демонстрируют достоверное снижение интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина в СОП у пациентов с ЭРБ (рис. 1).

Очень низкая экспрессия MTNR1B чаще всего отмечалась в группе пациентов с ЭРБ (72,7 %; 95 % ДИ: 42,9–90,8 %), реже – в группе сравнения (15,8 %; 95 % ДИ: 5,0–40,1 %) и группе с НЭРБ (18,9 %; 95 % ДИ: 9,2–34,5 %). Группа пациентов с ЭРБ характеризовалась достоверно большей частотой случаев очень низкого уровня экспрессии MTNR1B по отношению к группе сравнения ($p = 0,0041$) и группе с НЭРБ ($p = 0,0017$). Распределение пациентов исследуемых групп по уровню экспрессии MTNR1B представлено в таблице 3.

На рисунке 2 представлены микротонографии фрагментов СОП пациентов с НЭРБ, ЭРБ и группы сравнения.

Корреляционный анализ выявил наличие отрицательной статистически достоверной связи между тяжестью эндоскопических изменений СОП и интенсивностью экспрессии MTNR1B: $r = -0,40$; $p = 0,0015$ (рис. 3).

Анализ результатов ИФА выявил статистически значимые различия уровня 6-СОМТ в суточной моче, в дневной ее порции и индекса ночь/день у пациентов исследуемых групп (табл. 4).

Парные сравнения групп позволили установить достоверные различия уровня 6-СОМТ в суточной моче между группами 1 и 2 ($p = 0,0042$), 2 и 3 ($p = 0,043$). Также выявлены достоверные различия уровня 6-СОМТ в дневной порции мочи между группами 1 и 2 ($p = 0,0024$). В группе 1 в сравнении с группой 2 и группой 3 отмечается значимое

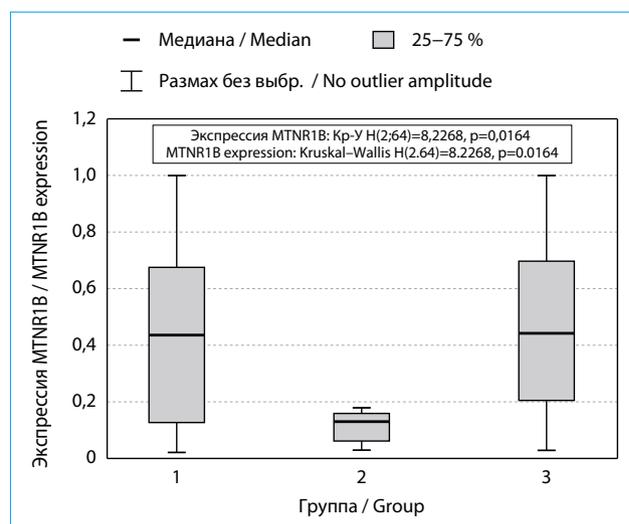


Рис. 1. Интенсивность экспрессии рецепторов MTNR1B в исследуемых группах

Fig. 1. The expression intensity of MTNR1B receptors in the studied groups

Таблица 3. Распределение пациентов исследуемых групп по уровню экспрессии MTNR1B (n/%)
Table 3. The distribution of patients in the studied groups according to the level of MTNR1B expression (n/%)

Уровень экспрессии MTNR1B MTNR1B expression level	Группа 1, n = 37 Group 1, n = 37	Группа 2, n = 11 Group 2, n = 11	Группа 3, n = 18 Group 3, n = 18	p
Очень низкий Very low	7/18,9	8/72,7	3/15,8	$p_{1-3} = 0,58$ $p_{1-2} = 0,0017$ $p_{2-3} = 0,0041$
Низкий Low	10/27,0	2/18,2	5/26,3	$p_{1-3} = 0,60$ $p_{1-2} = 0,44$ $p_{2-3} = 0,45$
Умеренный Medium	8/21,6	1/9,1	5/26,3	$p_{1-3} = 0,43$ $p_{1-2} = 0,33$ $p_{2-3} = 0,24$
Высокий High	3/8,1	0	4/21,1	$p_{1-3} = 0,15$ $p_{1-2} = 0,45$ $p_{2-3} = 0,13$
Очень высокий Very high	9/24,3	0	1/5,3	$p_{1-3} = 0,09$ $p_{1-2} = 0,074$ $p_{2-3} = 0,62$

Таблица 4. Показатели уровня 6-COMT в исследуемых группах
Table 4. 6-SOMT values in the studied groups

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3	p
6-COMT в суточной моче, нг/мл	83,18# (48,99; 127,34)	47,16* (30,53; 72,12)	80,0 (33,42; 113,86)	$H = 10,62$; $p = 0,0049$
6-COMT в дневной порции мочи, нг/мл	88,31# (69,31; 132,72)	61,12 (5,62; 74,16)	64,95 (16,67; 152,36)	$H = 11,48$; $p = 0,0032$
6-COMT в ночной порции мочи, нг/мл	48,55 (13,17; 94,77)	44,10 (21,02; 80,68)	85,71 (60,20; 151,0)	$H = 5,55$; $p = 0,062$
Индекс ночь/день, %	33,7 ± 19,6*·#	54,0 ± 13,1	59,6 ± 17,9	$H = 20,31$; $p = 0,0000$

Примечание: статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – по отношению к группе сравнения; # – между группами 1 и 2.
Notes: statistically significant differences ($p < 0,05$): * – in relation to the comparison group; # – group 1 vs group 2.

смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в статистически значимом снижении индекса ночь/день ($p = 0,003$ и $0,00018$ соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о значимом снижении суточного уровня 6-COMT при ЭРБ. Группа пациентов с НЭРБ характеризовалась более высокими значениями 6-COMT в дневные часы со смещением пика синтеза мелатонина на дневное время. Полученные результаты свидетельствуют о защитном действии мелатонина от повреждающего действия рефлюктата. При этом увеличение именно дневной продукции этого гормона сопряжено с меньшим повреждением СОП [10].

Исходя из этого, с целью изучения связи между уровнем мелатонина и степенью экспрессии MTNR1B был проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая связь уровня 6-COMT в моче с экспрессией MTNR1B в СОП (табл. 5).

Обсуждение

В 2009 г. была опубликована альтернативная концепция патогенеза РЭ, согласно которой РЭ начинается как цитокин-опосредованное повреждение. Авторы этой концепции на животной модели показали, что при ГЭРБ воспаление не начиналось в слизистой оболочке. Под действием рефлюктата наблюдалась глубокая базальноклеточная и папиллярная гиперплазия, но поверхностные клетки оставались интактными [11]. В сопутствующих экспериментах *in vitro* было обнаружено, что под воздействием компонентов желчи культуры эпителия пищевода продуцируют интерлейкин-8, который является мощным провоспалительным цитокином. На основании этого был сделан вывод о том, что РЭ развивается как цитокин-опосредованное воспалительное повреждение, при котором соляная кислота и компоненты желчи не повреждают эпителий напрямую, а побуждают их продуцировать

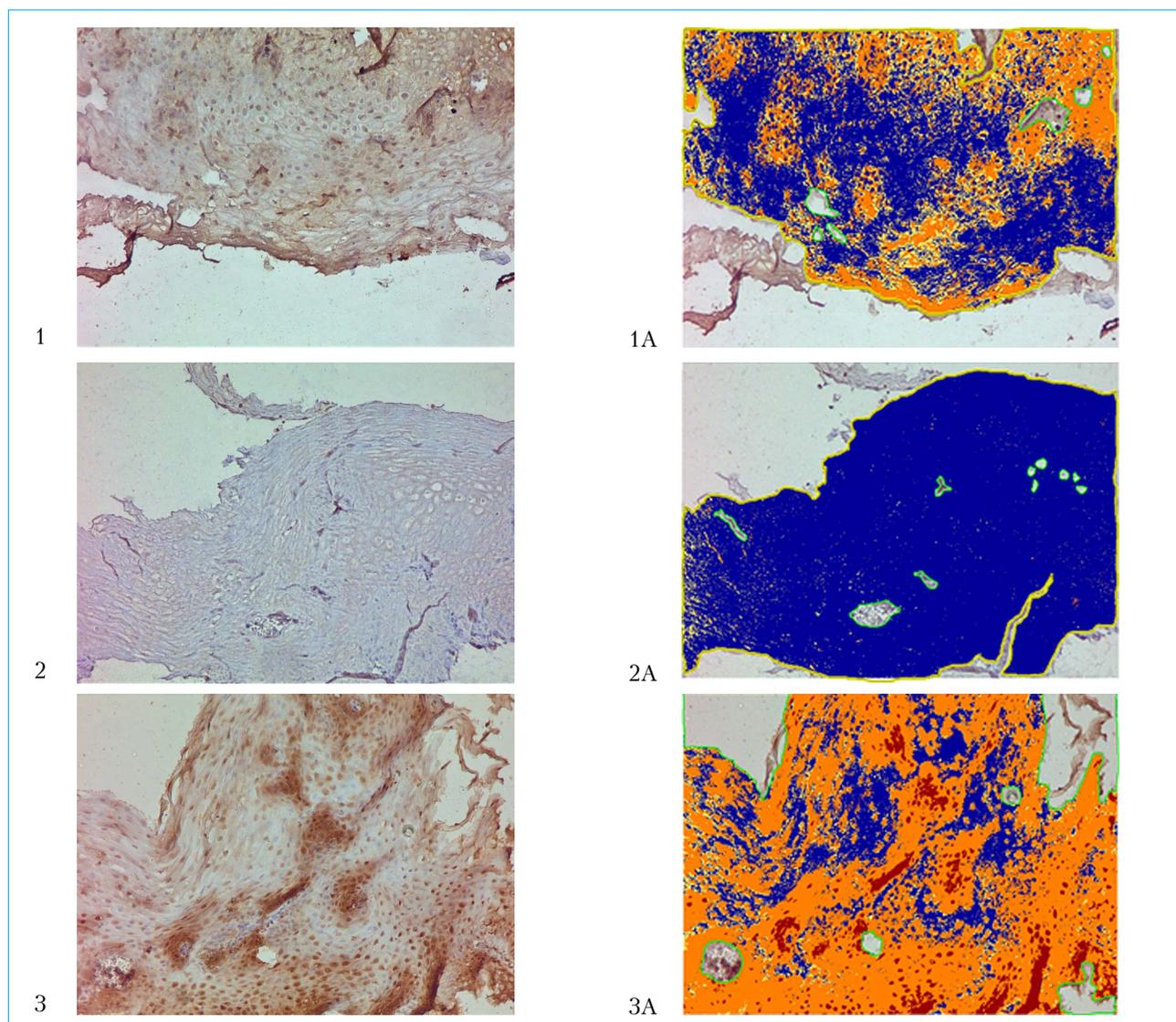


Рис. 2. Многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациентов исследуемых групп

1 — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента с НЭРБ. Окраска с использованием антител к $MTNR_1B$ в разведении 1:100, ув. $\times 20$; 1A — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента с НЭРБ. Результат работы алгоритма “positive pixel count” программы Aperio Image Scope (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно выраженная, желтые — слабовыраженная, синяя окраска — отсутствие экспрессии); 2 — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента с ЭРБ. Клетки подвержены гидропической дистрофии. Окраска с использованием антител к $MTNR_1B$ в разведении 1:100, ув. $\times 20$; 2A — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента с ЭРБ. Выраженное угнетение экспрессии рецепторов $MTNR_1B$. Результат работы алгоритма “positive pixel count” программы Aperio Image Scope (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно выраженная, желтые — слабовыраженная, синяя окраска — отсутствие экспрессии); 3 — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента из группы сравнения. Окраска с использованием антител к $MTNR_1B$ в разведении 1:100, ув. $\times 20$; 3A — многослойный плоский неороговевающий эпителий дистального отдела пищевода пациента из группы сравнения. Результат работы алгоритма “positive pixel count” программы Aperio Image Scope (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно выраженная, желтые — слабовыраженная, синяя окраска — отсутствие экспрессии).

Fig. 2. Non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus in patients of the studied groups
 1 — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus in a NERD patient. $MTNR_1B$ antibodies staining, 1:100 dilution, magn. $\times 20$; 1A — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus in a NERD patient. The positive pixel count data of the Aperio Image Scope software (red fields denote pronounced expression, orange — moderately expressed, yellow — weakly expressed, blue — lack of expression); 2 — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus of a ERD patient. Cells are susceptible to hydropic dystrophy. $MTNR_1B$ antibodies staining, 1:100 dilution, magn. $\times 20$; 2A — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus of a ERD patient. Severe inhibition of $MTNR_1B$ receptor expression. The positive pixel count data of the Aperio Image Scope software (red fields denote pronounced expression, orange — moderately expressed, yellow — weakly expressed, blue — lack of expression); 3 — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus of a control group patient. $MTNR_1B$ antibodies staining, 1:100 dilution, magn. $\times 20$; 3A — non-keratinised stratified squamous epithelium of the distal esophagus of a control group patient. The positive pixel count data of the Aperio Image Scope software (red fields denote pronounced expression, orange — moderately expressed, yellow — weakly expressed, blue — lack of expression)

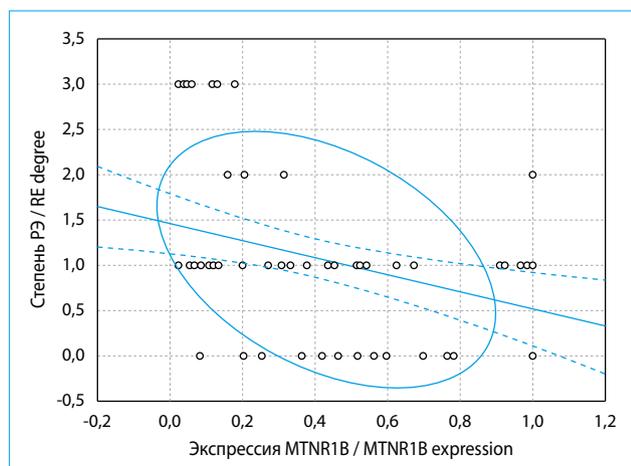


Рис. 3. Связь тяжести эндоскопических изменений СОП и интенсивности экспрессии MTNR1B

Fig. 3. Relationship between the severity of endoscopic changes in esophageal mucosa and the MTNR1B expression intensity

цитокины, которые и вызывают гибель клеток. Также имеются сведения о том, что данная концепция применима и к модели патогенеза РЭ у людей. Так, T. Kondo et al. [12] показали, что воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку (СО) дистального отдела пищевода здоровых добровольцев вызывает изменение уровня провоспалительных цитокинов и простагландина E2.

Являясь мощным антиоксидантом, мелатонин играет важную роль в защите СО ЖКТ от повреждающего действия агрессивных экзо- и эндогенных факторов. Исследования показывают, что мелатонин предотвращает образование язв и увеличивает скорость их заживления благодаря связыванию активных форм кислорода, ингибированию образования металлопротеиназ-3 и -9, повышению в СО концентрации простагландина E2 и усилению кровотока [6].

G. Klupińska et al. показали снижение уровня мелатонина у пациентов с функциональной изжогой и НЭРБ [13]. Опубликованный ранее фрагмент нашего исследования выявил различия в концентрации 6-COMT в моче пациентов с ГЭРБ в сравнении с пациентами без ГЭРБ. У пациентов с ГЭРБ отмечалось достоверное снижение уровня 6-COMT в суточной моче и ночной ее порции. Тяжелая (эрозивная) форма ГЭРБ сочеталась с более

низкими показателями 6-COMT, а именно в суточной моче и дневной ее порции. При этом снижение уровня 6-COMT было сопряжено с большей степенью повреждения СО дистального отдела пищевода. Кроме того, у пациентов с ЭРБ сохранялась относительно правильная ритмика синтеза мелатонина, в то время как у пациентов с НЭРБ отмечалось достоверно значимое смещение синтеза мелатонина на дневные часы. Также было показано, что эзофагопротективное действие мелатонина обусловлено повышением именно дневной его продукции, что подтверждается наличием корреляционной связи между величиной индекса ночь/день, характеризующего суточную ритмику синтеза мелатонина, и степенью повреждения СОП у пациентов с ГЭРБ. Учитывая, что в дневное время продукция мелатонина эпифизом очень низкая, т.к. синтез эпифизарного мелатонина блокируется светом, можно предположить, что высокий уровень дневного мелатонина при РЭ обеспечивается именно энтеральным его синтезом, который стимулируется повышением потребности в этом гормоне на фоне повреждения СОП [8].

В исследованиях на животных показали, что блокада MTNR1B с помощью люзиндола значительно ослабляет защиту СО, вызванную мелатонином, и замедляет скорость заживления язв, что свидетельствует о том, что мелатонин проявляет гастропротекцию через активацию MTNR1B [6]. Результаты нашего исследования указывают на связь снижения интенсивности экспрессии MTNR1B эпителиоцитами СОП с уменьшением дневного уровня мелатонина у пациентов с ГЭРБ ($r = 0,42$; $p = 0,018$).

Таким образом, полученные нами данные показали, что у пациентов с ЭРБ отмечается достоверное снижение интенсивности экспрессии MTNR1B в СОП в сравнении с пациентами без ГЭРБ, а также с пациентами с НЭРБ. При этом снижение экспрессии MTNR1B коррелирует со степенью тяжести эндоскопических изменений СОП, что подтверждается обнаруженной обратной взаимосвязью умеренной силы между интенсивностью экспрессии MTNR1B и степенью РЭ ($r = -0,40$; $p = 0,0015$).

В настоящее время основным принципом лечения ГЭРБ является обязательное длительное назначение ингибиторов протонной помпы: основной курс

Таблица 5. Связь уровня мелатонина с интенсивностью экспрессии рецепторов MTNR1B эпителиоцитами пищевода

Table 5. Relationship between the melatonin level and the intensity of MTNR1B receptor expression by esophageal epithelial cells

Пары коррелируемых показателей Pairs of correlated indicators	r	p
6-COMT в дневной моче & экспрессия MTNR1B 6-SOMT in daytime urine & MTNR1B expression	0,42	0,018
Индекс ночь/день & экспрессия MTNR1B Night / day index & MTNR1B expression	-0,43	0,016

сроком не менее 4–8 недель и поддерживающий курс 6–12 месяцев. При несоблюдении описанных сроков лечения вероятность рецидива РЭ в течение года составляет 90–98 % [14]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что низкая интенсивность экспрессии MTNR1B ассоциирована с выраженностью эндоскопических изменений СОП при ГЭРБ. Можно предположить, что модуляция экспрессии указанных рецепторов может служить мишенью при лечении пациентов с ГЭРБ. Таким образом, дальнейшее изучение особенностей синтеза мелатонина, экспрессии и строения его рецепторов с СОП является перспективным направлением и требует дальнейшего исследования.

Таким образом, исследование роли мелатонина в патофизиологии верхнего отдела ЖКТ позволит использовать этот индол в качестве терапевтического средства для уменьшения степени повреждения СО ЖКТ, что может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ГЭРБ и профилактике ее осложнений.

Выводы

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы.

Литература / References

1. Orlando R.C. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:584–88.
2. Евсютина Ю.В. Алгоритм ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ. *РМЖ.* 2015;28:1682–3. [Evsytina Yu.V. Treatment algorithm for patients with refractory form of GERD. *Rus. Med. J.* 2015;28:1682–3 (In Russ.)].
3. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
4. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308–28. DOI: 10.1038/ajg.2012.444
5. Brzozowska I., Ptak-Belowska A., Pawlik M., et al. Mucosal strengthening activity of central and peripheral melatonin in the mechanism of gastric defense. *J Physiol Pharmacol.* 2009;60(7):47–56.
6. Brzozowska I., Strzałka M., Drozdowicz D., et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Curr Pharm Des.* 2014;20(30):4807–15.
7. Спасова Т.Е., Григорьева Е.В. Гендерные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2015;2(102):38–41. [Spasova T.E., Grigoryeva E.V. Gender characteristics of gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of the VSNS SB RAMS.* 2015;2(102):38–41 (In Russ.)].
8. Гаўзер Л.К. Клиническая характеристика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых. *Вестник НАО КазНМУ.* 2013;4(1):60–2. [Gaizer L.K. Clinical characteristics of gastroesophageal reflux disease in the elderly. *Vestnik KazNMU.* 2013;4(1):60–2 (In Russ.)].
9. Mochizuki N., Fujita T., Kobayashi M., Yamazaki Y., Terao S., et al. Factors associated with the presentation of erosive esophagitis symptoms in health checkup subjects: A prospective, multicenter cohort study. *Plos One.* 2018;13(5):e0196848.
10. Карпович О.А., Шишко В.И. Протективная роль мелатонина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2019;3(1):61–5. [Karpovich O.A., Shishko V.I. The protective role of melatonin in gastroesophageal reflux disease. *Hepatology and Gastroenterology.* 2019;3(1):61–5 (In Russ.)].
11. Souza R.F., Huo X., Mittal V., Schuler C.M., Carmack S.W., Zhang H.Y., et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009;137:1776–84.
12. Kondo T., Oshima T., Tomita T., Fukui H., Watari J., et al. Prostaglandin E2 mediates acid-induced heartburn in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304:568–73.
13. Klupińska G., Wiśniewska-Jarosińska M., Harasiuk A., Chojnacki C., Stec-Michalska K., et al. Nocturnal secretion of melatonin in patients with upper digestive tract disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(5):41–50.
14. Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., et al. Nonerosive reflux disease — denning the entity and delineating the management. *Digestion.* 2008;78(1):1–5.

Сведения об авторах

Карпович Олеся Анатольевна* — ассистент 2-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Контактная информация: olesjakarpovich@rambler.ru;
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3801-2336>

Штабинская Татьяна Тадеушевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Контактная информация: shtabik@list.ru;
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.

Шिशко Виталий Иосифович — кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры внутренних болезней, проректор по лечебной работе УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Контактная информация: vshyshko@mail.ru;
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8244-2747>

Колодзейский Ярослав Александрович — врач-эндоскопист (заведующий эндоскопическим отделением) УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно».

Контактная информация: mashrooms09@mail.ru;
230011, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.

Information about the authors

Olesya A. Karpovich* — Research Assistant, Second Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

Contact information: olesjakarpovich@rambler.ru;
230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3801-2336>

Tatyana T. Shtabinskaya — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of Pathological Anatomy, Grodno State Medical University.

Contact information: shtabik@list.ru;
230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80.

Vitaliy I. Shishko — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Second Department of Internal Diseases, Vice-Rector for Medical Work, Grodno State Medical University.

Contact information: vshyshko@mail.ru;
230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8244-2747>

Yaroslav A. Kolodzeisky — Endoscopist, Departmental Head, Department of Endoscopy, Grodno City Clinical Hospital No. 2.

Contact information: mashrooms09@mail.ru;
230011, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80.

Поступила: 27.01.2020 Принята: 25.03.2020 Опубликовано: 30.04.2020
Submitted: 27.01.2020 Accepted: 25.03.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией

М.В. Фадеева^{1*}, А.В. Кудрявцева², Г.С. Краснов², М.Р. Схиртладзе¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучение состава кишечной микробиоты у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также выявление взаимосвязи между особенностями клинического течения ХСН и изменениями микробного состава толстой кишки.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с ХСН с наличием систолической дисфункции по данным эхокардиографического исследования. В группу контроля вошли 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям при отсутствии ХСН. У всех больных оценена выраженность симптомов ХСН по шкале оценки клинического состояния, исследован уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), C-реактивного белка (СРБ), выполнены эхокардиографическое исследование, при наличии показаний — мониторинг ЭКГ по Холтеру. Исследование микробиоценоза кишечника в образцах кала было выполнено с помощью секвенирования генов 16S рибосомальной РНК.

Результаты. У пациентов с ХСН, в сравнении с лицами из группы контроля, на уровне бактериальных типов выявлено снижение относительного содержания *Tenericutes* ($p = 0,02$ по тесту Манна — Уитни), повышение доли *Euryarchaeota* ($p = 0,02$), *Firmicutes* ($p = 0,03$). На уровне семейств отмечено повышение доли *Methanobacteriaceae* ($p = 0,03$), уменьшение доли *Pseudomonadaceae* ($p = 0,01$), *Moraxellaceae* ($p = 0,01$). Не выявлено зависимости состава микрофлоры кишечника от функционального класса ХСН, однако отмечена корреляционная связь между относительной численностью ряда бактериальных семейств и выраженностью нарушения сократительной функции, уровнем воспалительного маркера и биохимического маркера сердечной недостаточности.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о различии в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН и без нее, а также об ассоциации численности ряда бактериальных семейств с различными показателями лабораторно-инструментальных исследований при ХСН. Дальнейшее изучение влияния микробиоты кишки на течение ХСН может быть перспективным для улучшения методов лечения.

Ключевые слова: кишечная микробиота, секвенирование генов 16S рРНК, сердечная недостаточность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фадеева М.В., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44>

Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction

Maria V. Fadeeva^{1*}, Anna V. Kudryavtseva², George S. Krasnov², Manana R. Skhirtladze¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the composition of the intestinal microbiota in patients with chronic heart failure (CHF), as well as a relationship between the features of the CHF clinical course and changes in the microbial composition of the colon.

Materials and methods. The study included 60 heart failure patients with systolic dysfunction diagnosed according to the results of echocardiographic examination. The control group consisted of 20 patients comparable to the main group by gender, age and underlying diseases in the absence of CHF. In all patients, the severity of CHF symptoms was assessed using a clinical assessment scale. The levels of the N-terminal fragment of the cerebral natriuretic

peptide (NT-proBNP) and C-reactive protein (CRP) were determined. Echocardiographic examination and, if indicated, Holter ECG monitoring were performed. The intestinal microbiota in stool samples was studied by sequencing the 16S gene of ribosomal RNA (rRNA).

Results. In comparison with the control group, CHF patients showed a decrease in the relative content of *Teneri-cutes* ($p = 0.02$, Mann—Whitney test) and an increase in the proportion of *Euryarchaeota* ($p = 0.02$) and *Firmicutes* ($p = 0.03$). At the family level, an increase in the proportion of *Methanobacteriaceae* ($p = 0.03$) and a decrease in the proportion of *Pseudomonadaceae* ($p = 0.01$) and *Moraxellaceae* ($p = 0.01$) were noted. No dependence of the intestinal microflora composition on the functional class of heart failure was observed. However, a correlation was revealed between the relative number of certain bacterial families and the severity of impaired contractile function, the level of the inflammatory marker and the biochemical marker of heart failure.

Conclusions. The obtained data indicate differences in the intestinal microbiota composition in patients with and without heart failure. A correlation between the number of some bacterial families and various laboratory and instrumental indicators assessed in heart failure patients was revealed. Further research into the effect of intestinal microbiota on the course of heart failure appears to be promising for improving treatment methods.

Keywords: intestinal microbiota, 16S rRNA gene sequencing, heart failure

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Fadeeva M.V., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44>

Микробиотой называют сложное содружество микроорганизмов в организме человека. Таксономия любого представителя кишечной биоты может быть представлена следующим образом: Домен → Царство → Тип → Класс → Порядок → Семейство → Род → Вид → Штамм [1].

В составе кишечной биоты представлены все три домена жизни: *Bacteria*, *Eukaryota*, *Archaea*. Ключевыми типами в составе бактериального компонента кишечной микробиоты являются *Firmicutes* (грамположительные), *Bacterioidetes* (грамотрицательные анаэробы), *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Среди основных родов в составе типа *Firmicutes* выделяют *Clostridium*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* и *Lactobacillus*, *Blautia*, *Roseburium*; в составе *Bacterioidetes* — род *Bacteroides* и *Prevotella*. Типы *Actinobacteria* и *Proteobacteria* в кишке представлены в меньшей степени. Основными представителями типа *Actinobacteria* в кишке являются роды *Bifidobacteria*, *Atopobium* и *Collinsella*; типа *Proteobacteria* — преимущественно семейство *Enterobacteriaceae*, в том числе род *Escherichia* [2, 3].

Функции нормальной кишечной микробиоты включают участие в процессах пищеварения, нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта, регуляцию иммунных и метаболических процессов [4–6].

При ряде заболеваний (в том числе сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз, ИБС и артериальная гипертензия) выявлены качественные и количественные изменения микробиоты кишки [7–9]. Имеются указания об изменениях микробиоты кишки и при ХСН. По данным одних исследователей, отмечается уменьшение пропорции представителей семейств *Coriobacteriaceae*, *Erysipelotrichaceae* и *Ruminococcaceae* [10]. Другие данные свидетельствуют об увеличении численности родов *Streptococcus* и *Veillonella* [11].

М. Kummen et al. у пациентов с ХСН в сравнении со здоровыми лицами отмечают изменения в 15 родах кишечных бактерий [12]. При ХСН в кишечной биоте также выявлено большее содержание патогенных бактерий и грибов [13].

Таким образом, данные о представленности различных таксонов при ХСН противоречивы. Целью данного исследования является определение особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с ХСН, а также выявление взаимосвязи между особенностями клинического течения ХСН и изменениями микробного состава толстой кишки.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 пациентов с клинической картиной сердечной недостаточности. Критериями включения в исследование были возраст от 55 до 75 лет, наличие систолической дисфункции по данным эхокардиографического исследования (фракция выброса левого желудочка по Симпсону 50 %), подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие тяжелых заболеваний (нарушение функции печени и почек, онкологические заболевания, язвенная болезнь в стадии обострения, воспалительные заболевания кишечника), психические заболевания, злоупотребление алкоголем), отсутствие приема антибактериальных, пре- и пробиотических препаратов, ИПП в течение последних 3 месяцев.

Исследование проведено на базе кардиологического отделения (заведующая отделением — к.м.н. М.Р. Схиртладзе) Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (директор Клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

У пациентов оценивалась выраженность симптомов ХСН. Для этого, согласно действующим клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности, проводилась оценка функционального класса с применением шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000) [14].

Всем больным были проведены стандартные биохимические и гематологические тесты, исследование уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка (СРБ), выполнено эхокардиографическое исследование. При наличии жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца или других показаний проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Исследование микробиоценоза кишечника в образцах кала было выполнено с помощью секвенирования 16S рибосомальной РНК (рРНК) на базе ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН (заведующая лабораторией постгеномных исследований — к.б.н. А.В. Кудрявцева).

В группу контроля включены 20 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту и основным заболеваниям при отсутствии ХСН (нет клинических проявлений ХСН, сохраненная ФВ, отсутствие значимой диастолической дисфункции по результатам проведенного в стационаре эхокардиографического исследования, нормальные значения NT-proBNP). Пациентам контрольной группы также проводился анализ кала для последующего секвенирования 16S рРНК.

Исследование состава кишечной микробиоты

Образцы кала пациенты собирали самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего пробы замораживались и хранились при температуре -80°C . После разморозки, гомогенизации и центрифугирования получали 400 мкл супернатанта для последующего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли в системе MagNA Pure LC. Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S библиотек производилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq. Проводилась ПЦР-амплификация переменных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG и GACTACHVGGGTATCTAATCC, характеризующихся хорошим покрытием для бактерий (более 95 % видов), но практически не охватывающих архей [15], и рекомендованных производителем Illumina. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S, затем эквимоларно смешивали

очищенные ампликоны. Качество пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2×300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2. Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), сливание полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты vegan, fossil, ggplot и др.).

Статистическая обработка данных

Поскольку распределение показателей было отличным от нормального (гауссова распределения), сравнение групп проводилось с применением критерия Манна – Уитни для количественных показателей и точного критерия Фишера для сравнения по качественным признакам. Для выявления корреляций между показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Сила связи между двумя признаками менее 0,3 расценивалась как слабая, от 0,4 до 0,7 — как умеренная, более 0,7 — как сильная. Межгрупповые и иные отличия с $p \leq 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования

Микробный состав кишки у пациентов основной и контрольной группы

Основными доминантными типами бактерий в образцах пациентов основной и контрольной группы были *Firmicutes* (75,37 % от общего числа ридов, аннотированных до уровня типа) и *Bacteroidetes* (14,86 %). Менее представленными типами были *Verrucomicrobia* (4,52 %), *Proteobacteria* (3,45 %), *Actinobacteria* (1,15 %) (рис. 1).

У пациентов с ХСН в сравнении с лицами из группы контроля выявлено повышение содержания *Euryarchaeota* (0,48 % от всех ридов, успешно аннотированных до уровня типа у больных ХСН и 0,05 % в группе контроля, $p = 0,02$), *Firmicutes* (78 и 69 % соответственно, $p = 0,03$). Также отмечено снижение пропорции *Tenericutes* ($p = 0,02$), носившее мозаичный характер (данный таксон встречался у относительно небольшого числа пациентов).

Основными семействами бактерий в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп были *Ruminococcaceae* (34,4 %), *Lachnospiraceae* (21,4 %), *Bacteroidaceae* (8,9 %),

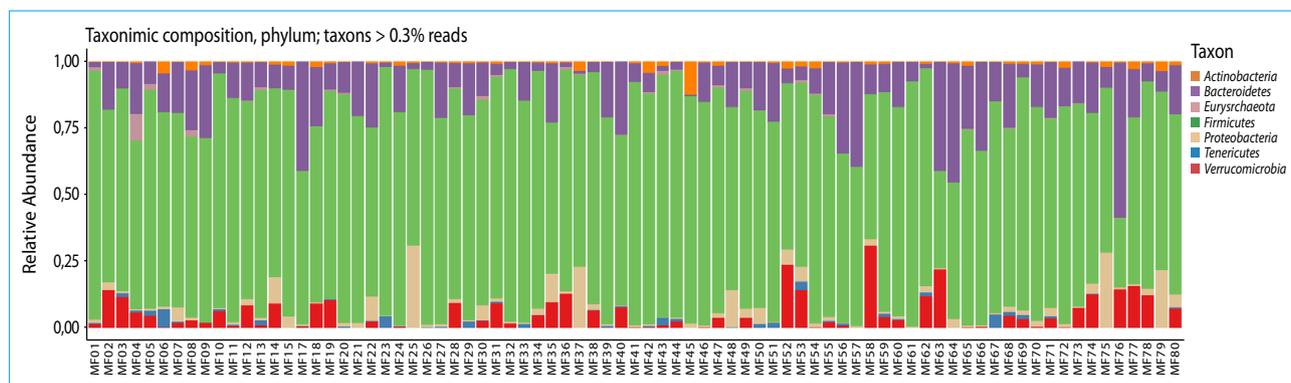


Рис. 1. Типы бактерий, представленные в образцах фекалий пациентов основной (MF1–60) и контрольной групп (MF61–80)

Fig. 1. Bacterial types in stool samples of the main (MF1–60) and control (MF61–80) groups

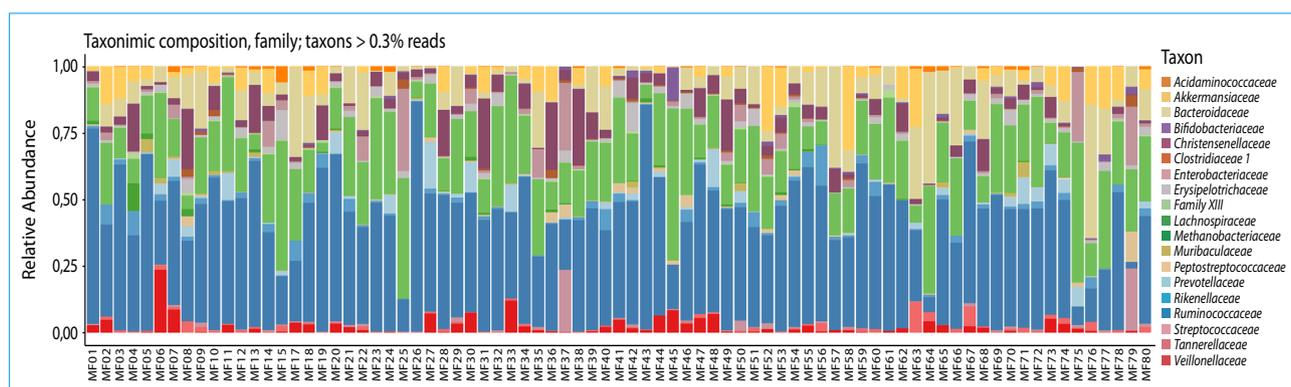


Рис. 2. Основные семейства бактерий, представленные в образцах фекалий пациентов контрольной и основной групп

Fig. 2. Bacterial families in stool samples of the main (MF1–60) and control (MF61–80) groups

Verrucomicrobiaceae (4,5 %), *Enterobacteriaceae* (2,5 %), *Prevotellaceae* (2,1 %), *Veillonellaceae* (2,0 %), *Erysipelotrichaceae* (1,9 %), *Rikenellaceae* (1,9 %), *Porphyromonadaceae* (1,8 %), *Eubacteriaceae* (1,1 %), *Streptococcaceae* (0,9 %), *Peptostreptococcaceae* (0,7 %), *Coriobacteriaceae* (0,6 %), *Bifidobacteriaceae* (0,5 %), *Acidaminococcaceae* (0,4 %), *Clostridiaceae* (0,4 %), *Methanobacteriaceae* (0,4 %), *Succinivibrionaceae* (0,3 %), *Desulfovibrionaceae* (0,3 %) (рис. 2).

У пациентов с ХСН в сравнении с пациентами из группы контроля выявлено повышение пропорции *Methanobacteriaceae* (0,56 % от всех ридов, успешно аннотированных до уровня семейства у больных ХСН и 0,05 % – в группе контроля, $p = 0,03$), тенденция к повышению доли *Bdellovibrionaceae* (0,27 % у пациентов с ХСН и 0,007 % – в группе контроля, $p = 0,09$), уменьшение пропорции *Pseudomonadaceae* (0,02 и 0,03 % соответственно, $p = 0,01$), *Moraxellaceae* (0,00304 и 0,00299 %, $p = 0,01$). Кроме того, отмечено уменьшение доли семейств *Anaeroplasmataceae* ($p = 0,02$), *Peptoniphilaceae* (0,00048 и 0,00049 %, $p = 0,02$), *Phyllobacteriaceae* ($p = 0,02$), *Brucellaceae* ($p = 0,02$), *Sphingobacteriaceae* ($p = 0,01$), однако

в связи с тем, что данные таксоны были выявлены у единичных пациентов, эти изменения не учитывались. Распределение выявленных семейств между пациентами представлено на рисунке 3.

Кишечная микробиота и функциональное состояние больных ХСН

По полученным нами данным, состав кишечной микробиоты (на уровне типов, классов, порядков, семейств) не влиял на функциональный класс больных с сердечной недостаточностью (значимых корреляций с количеством баллов по шкале ШОКС, значением функционального класса ХСН не выявлено).

Кишечная микробиота и значения NT-proBNP

В нашем исследовании получена обратная корреляционная связь средней силы между пропорцией *Proteobacteria* и значениями NT-proBNP ($r = -0,554$, $p = 0,011$) (рис. 4).

У пациентов с ХСН выявлена обратная корреляционная связь средней силы между уровнем NT-proBNP и пропорцией семейства *Bdellovibrionaceae* ($r = -0,573$, $p = 0,008$), в контрольной группе эта зависимость не была статистически значимой.

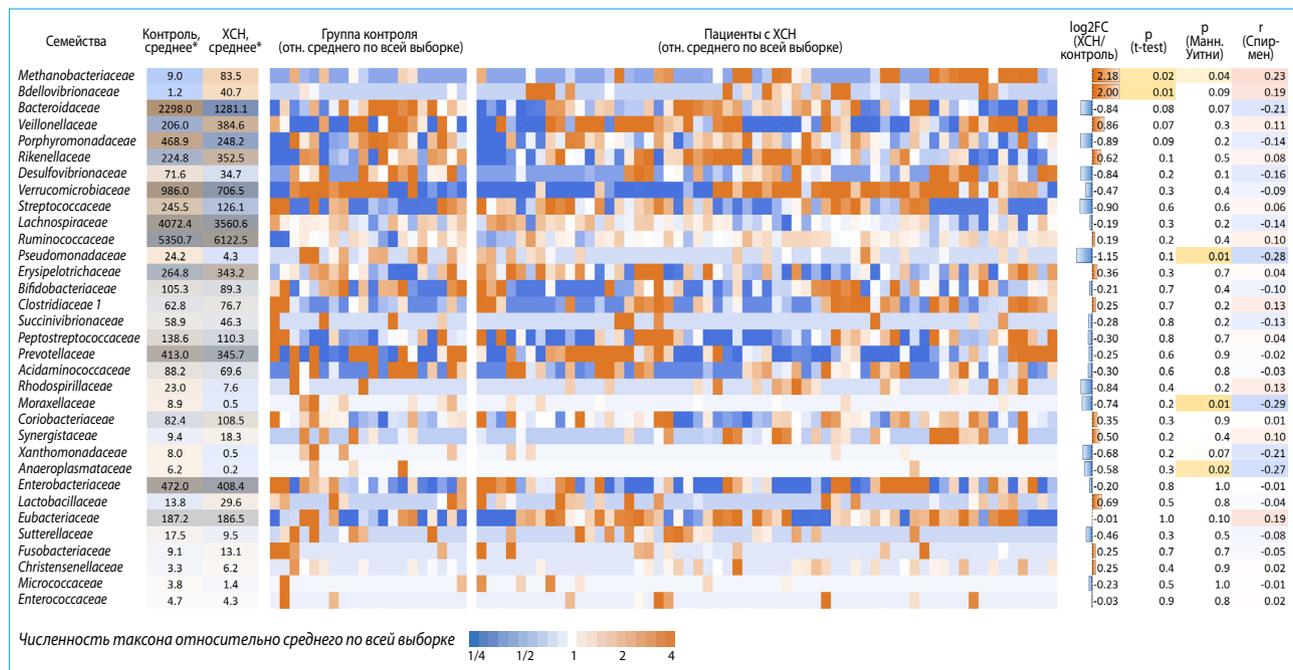


Рис. 3. Сравнительный анализ семейств бактерий в образцах фекалий пациентов с ХСН и группы контроля. LogFC — двоичный логарифм отношения средней доли бактерий данного семейства у группы пациентов с ХСН к средней доле бактерий того же семейства в контрольной группе. Представлена тепловая карта, иллюстрирующая мозаичность выявленных изменений. Синим цветом выделены значения ниже среднего (по всей выборке, в рамках данного таксона), красным цветом — выше среднего

* Среднее число ридов в рамках каждой группы (контрольная группа, больные ХСН). Представлены таксоны, прошедшие порог от 5 ридов.

Fig. 3. Comparative analysis of bacterial families in the stool samples of CHF and control group patients. LogFC is the binary logarithm for the ratio of the average family bacteria proportion in CHF patients to the same in the control group. A heat map is provided illustrating the mosaicity of the identified changes. Blue values are below average (throughout the sample, within the framework of this taxon), red are above average

* The average number of reads within each group (control group, CHF patients). Taxons passed the threshold of 5 reads are presented.

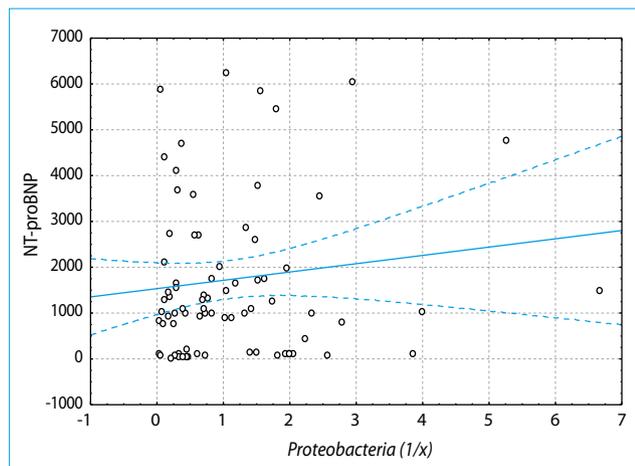


Рис. 4. Корреляция между значениями NT-проBNP и пропорцией типа *Proteobacteria* в составе кишечной микробиоты больных с ХСН. Значения доли *Proteobacteria* представлены в виде 1/x

Fig. 4. The correlation between NT-proBNP and the *Proteobacteria* type proportion in the intestinal microbiota of CHF patients. The values of the *Proteobacteria* proportion are presented as 1/x

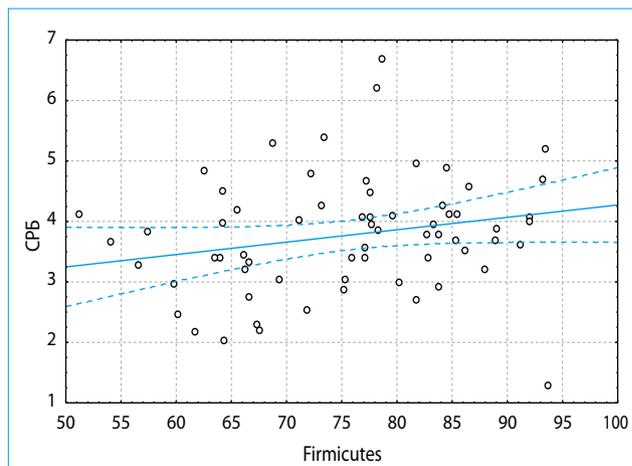


Рис. 5. Корреляция между значениями СРБ и пропорцией типа *Firmicutes* в составе кишечной микробиоты пациентов

Fig. 5. Correlation between CRP values and the *Firmicutes* type proportion in the patients' intestinal microbiota

Микробный состав кишки и значения С-реактивного белка

У пациентов, включенных в исследование (основная + контрольная группа), выявлена прямая корреляционная связь средней силы между пропорцией типа *Firmicutes* и уровнем СРБ ($r = 0,308$, $p = 0,006$) (рис. 5). Схожие данные получены для основной группы ($r = 0,318$, $p = 0,014$). В группе контроля корреляция между *Firmicutes* и значениями СРБ не была значимой.

Уровень СРБ в основной группе коррелировал с численностью семейств *Acidaminococcaceae* (прямая корреляционная связь средней силы, $r = 0,370$, $p = 0,004$), *Desulfovibrionaceae* (слабая прямая корреляционная связь, $r = 0,285$, $p = 0,029$), *Enterobacteriaceae* (слабая обратная корреляционная связь, $r = -0,248$, $p = 0,027$), *Streptococcaceae* (слабая обратная корреляционная связь, $r = -0,305$, $p = 0,019$). В контрольной группе выявлены схожие корреляции для семейств *Enterobacteriaceae* ($r = -0,664$, $p = 0,001$), *Desulfovibrionaceae* ($r = 0,285$, $p = 0,029$) *Streptococcaceae* ($r = -0,305$, $p = 0,019$). Значимой корреляции с *Acidaminococcaceae* не выявлено.

Кишечная микробиота и показатели эхокардиографического исследования

Для всех пациентов, включенных в исследование (пациенты с ХСН + группа контроля), численность *Euryarchaeota* коррелировала с конечным диастолическим ($r = 0,303$, $p = 0,007$) и конечным систолическим объемом левого желудочка ($r = 0,320$, $p = 0,004$), фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,224$, $p = 0,048$). Также выявлена прямая корреляционная связь между численностью *Firmicutes* и конечным систолическим объемом левого желудочка ($r = 0,235$, $p = 0,037$), обратная связь между *Fusobacteria* и толщиной межжелудочковой перегородки ($r = -0,246$, $p = 0,029$) и *Proteobacteria* и размерами правого желудочка ($r = -0,236$, $p = 0,036$).

В группе пациентов с ХСН наибольшее число корреляций с показателями эхокардиографического исследования также получено для типа *Euryarchaeota*. У больных ХСН отмечена обратная корреляционная связь между численностью представителей типа *Euryarchaeota* и размерами левого предсердия ($r = -0,268$, $p = 0,040$) и правого предсердия ($r = -0,336$, $p = 0,009$), а также прямая корреляционная связь с конечным диастолическим ($r = 0,273$, $p = 0,036$) и конечным систолическим объемом левого желудочка ($r = 0,272$, $p = 0,037$), ударным объемом ($r = 0,271$, $p = 0,037$). В контрольной группе значимых корреляций с показателями ЭХО КГ для *Euryarchaeota* не получено. Кроме того, содержание типа *Actinobacteria* у больных ХСН коррелирует с толщиной задней стенки левого желудочка (обратная корреляционная связь, $r = -0,298$, $p = 0,022$), *Fusobacteria* с толщиной межжелудочковой перегородки

($r = -0,258$, $p = 0,049$), *Proteobacteria* с размерами правого желудочка ($r = -0,276$, $p = 0,034$), *Synergistetes* с размерами правого предсердия ПП ($r = -0,276$, $p = 0,034$). В группе контроля выявлена прямая корреляционная связь между представленностью типа *Proteobacteria* и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,451$, $p = 0,046$), а также обратная корреляционная связь между *Firmicutes*, конечным диастолическим объемом левого желудочка ($r = -0,546$, $p = 0,013$) и ударным объемом ($r = -0,565$, $p = 0,009$).

Корреляции эхокардиографических данных и бактериальных семейств представлены в табл. 1.

Кишечная микробиота и нарушения сердечного ритма

У пациентов с желудочковыми тахикардиями (ЖТ) в сравнении с пациентами без ЖТ отмечено увеличение пропорции порядка *Actinomycetales* ($p = 0,02$), относящихся к типу *Actinobacteria*, вероятно, обусловленное увеличением представителей семейства *Micrococcaceae* ($p = 0,05$).

У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось уменьшение доли бактериальных представителей, относящихся к типам *Synergistetes* ($p = 0,008$) и *Euryarchaeota* ($p = 0,04$). Выявлено увеличение пропорции семейств *Catabacteriaceae* ($p = 0,03$), *Enterobacteriaceae* ($p = 0,04$), *Lachnospiraceae* ($p = 0,01$), *Streptococcaceae* ($p = 0,02$), уменьшение пропорции семейств *Synergistaceae* ($p = 0,008$) и *Methanobacteriaceae* ($p = 0,04$).

Выявлена корреляционная связь между числом наджелудочковых экстрасистол и пропорцией семейства *Streptococcaceae* ($r = 0,35$, $p = 0,03$). Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь средней силы с представленностью семейств *Defluviitaleaceae* ($r = 0,41$, $p = 0,01$), *Phyllobacteriaceae* ($r = 0,32$, $p = 0,05$), отрицательная корреляционная связь средней силы с численностью *Desulfovibrionaceae* ($r = -0,34$, $p = 0,04$).

Кроме того, существует отрицательная корреляционная связь между пропорцией класса *Deltaproteobacteria* ($r = -0,33$, $p = 0,01$), в частности семейства *Desulfovibrionaceae* ($r = -0,29$, $p = 0,04$), и числом желудочковых экстрасистол.

На уровне типов бактерий значимых корреляций для наджелудочковых и желудочковых экстрасистол не получено.

Обсуждение полученных результатов

В нашем исследовании впервые в российской популяции оценивался микробный состав образцов кала с помощью секвенирования 16S РНК для выявления возможной взаимосвязи с особенностями клинического течения ХСН.

У пациентов с ХСН, в сравнении с лицами из группы контроля, выявлены изменения

Таблица 1. Корреляции между пропорцией бактериальных семейств и основными показателями эхокардиографического исследования

Table 1. Correlation between the proportion of bacterial families and the main parameters of echocardiographic examination

Показатели эхокардиографии Echocardiography parameters	Типы бактерий, в составе которых выявлены корреляции показателей с относительной численностью семейств Bacterial types with the revealed correlation of parameters with the relative number of families	Наличие корреляции с относительной численностью бактериальных семейств The presence of correlation with the relative number of bacterial families
Левое предсердие Left atrium	<i>Firmicutes</i>	<i>Peptostreptococcaceae</i> (–)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (–)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (–)
Толщина межжелудочковой перегородки Interventricular septum thickness	<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcaceae</i> (–)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (–)
Толщина задней стенки левого желудочка Left ventricular posterior wall thickness	<i>Firmicutes</i>	<i>Peptostreptococcaceae</i> (–)
	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i> (–)
Конечный диастолический объем левого желудочка Left ventricular end diastolic volume	<i>Firmicutes</i>	<i>Catabacteriaceae</i> (–)
	<i>Euryarchaeota</i>	<i>Methanobacteriaceae</i> (–)
Конечный систолический объем левого желудочка Left ventricular end systolic volume	<i>Proteobacteria</i>	<i>Pasteurellaceae</i> (–)
Конечный диастолический размер левого желудочка Left ventricular end diastolic dimension	<i>Proteobacteria</i>	<i>Pasteurellaceae</i> (–)
Конечный систолический размер левого желудочка Left ventricular end systolic dimension	<i>Firmicutes</i>	<i>Lactobacillaceae</i> (+) <i>Xanthomonadaceae</i> (–)
	<i>Proteobacteria</i>	<i>Pasteurellaceae</i> (–)
Ударный объем левого желудочка Left ventricular stroke volume	<i>Proteobacteria</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> (–)
Фракция выброса левого желудочка (по Симпсону) Left ventricular ejection fraction (Simpson's method)	<i>Firmicutes</i>	<i>Clostridiaceae</i> (–) <i>Peptostreptococcaceae</i> (–)

Примечание: в таблице представлены только статистически значимые корреляционные связи средней и большей силы. Положительная корреляционная связь отмечена как (+), отрицательная – как (–). Представлены таксоны, прошедшие порог от 5 родов.

Note: only statistically significant correlations of medium and greater strength are provided. Positive and negative correlation is marked as (+) and (–), respectively. Taxons passed the threshold of 5 reeds are presented.

как в пропорции типов бактерий (снижение пропорции *Tenericutes*, повышение пропорции *Euryarchaeota* и *Firmicutes*), так и на уровне семейств (повышение пропорции *Methanobacteriaceae* внутри типа *Euryarchaeota*; уменьшение пропорции семейств *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Phyllobacteriaceae*, *Brucellaceae* внутри типа *Proteobacteria*, семейства *Anaeroplasmataceae* внутри типа *Tenericute*, семейства *Peptoniphilaceae* (тип *Firmicutes*) ($p = 0,02$) и *Sphingobacteriaceae* ($p = 0,01$) (тип *Bacteroidetes*). Мы проанализировали результаты, полученные исследователями из дру-

гих стран (табл. 2): данные по соотношению различных бактериальных семейств у больных ХСН противоречивы, вероятно, пропорция определенных бактериальных штаммов может определяться особенностями рациона питания.

В нашем исследовании проведена оценка связи состава кишечной микробиоты с тяжестью ХСН и результатами лабораторно-инструментальных исследований.

Данных в пользу влияния микробного состава на функциональный класс ХСН не получено. Однако получены данные об ассоциации типа

Таблица 2. Изменения пропорции бактериальных таксонов в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН

Table 2. Changes in the proportion of bacterial taxa in the composition of the intestinal microbiota in CHF patients

Авторы Authors	Т. Katsimichas и соавт. (Япония, 2018) [11] T. Katsimichas et al. (Japan, 2018) [11]	М. Kummen и соавт. (Норвегия, 2018) [12] M. Kummen et al. (Norway, 2018) [12]	S.M. Luedde и соавт. (Германия, 2017) [10] S.M. Luedde et al. (Germany, 2017) [10]	Фадеева М.В. и соавт. (Россия, 2020) Fadeeva M.V. et al. (Russia, 2020)
Изменения кишечной микробиоты Changes in the intestinal microbiota	↑ род <i>Eggerthella</i> (сем. <i>Coriobacteriaceae</i>) ↑ род <i>Fusobacterium</i> (сем. <i>Fusobacteriaceae</i>) ↑ род <i>Streptococcus</i> (сем. <i>Streptococcaceae</i>) ↑ род <i>Veillonella</i> (сем. <i>Veillonellaceae</i>) ↓ род <i>Prevotella</i> (сем. <i>Prevotellaceae</i>) ↓ род <i>Paraprevotella</i> (сем. <i>Prevotellaceae</i>) ↓ род <i>SMB53</i> (сем. <i>Clostridiaceae</i>) ↑ genus <i>Eggerthella</i> (fam. <i>Coriobacteriaceae</i>) ↑ genus <i>Fusobacterium</i> (fam. <i>Fusobacteriaceae</i>) ↑ genus <i>Streptococcus</i> (fam. <i>Streptococcaceae</i>) ↑ genus <i>Veillonella</i> (fam. <i>Veillonellaceae</i>) ↓ genus <i>Prevotella</i> (fam. <i>Prevotellaceae</i>) ↓ genus <i>Paraprevotella</i> (fam. <i>Prevotellaceae</i>) ↓ genus <i>SMB53</i> (fam. <i>Clostridiaceae</i>)	↓ сем. <i>Ruminococ-</i> <i>caceae</i> ↓ сем. <i>Bifidobacte-</i> <i>riaceae</i> ↑ сем. <i>Prevotel-</i> <i>laceae</i> ↓↓ / ↑ сем. <i>Lach-</i> <i>nospiraceae</i> (в зависимости от рода) ↑ сем. <i>Acidamino-</i> <i>coccaceae</i> ↓ fam. <i>Ruminococ-</i> <i>caceae</i> ↓ fam. <i>Bifidobacte-</i> <i>riaceae</i> (–) ↑ fam. <i>Prevotel-</i> <i>laceae</i> ↓↓ / ↑ fam. <i>Lachnospiraceae</i> (depending on genus) ↑ fam. <i>Acidamino-</i> <i>coccaceae</i>	↓ сем. <i>Coriobacte-</i> <i>riaceae</i> ↓ сем. <i>Erysipelot-</i> <i>richaceae</i> ↓ сем. <i>Ruminococ-</i> <i>caceae</i> ↓ fam. <i>Coriobacte-</i> <i>riaceae</i> ↓ fam. <i>Erysipel-</i> <i>otrichaceae</i> ↓ fam. <i>Ru</i>	↑ сем. <i>Methanobacte-</i> <i>riaceae</i> ↓ сем. <i>Pseudomonada-</i> <i>caceae</i> ↓ сем. <i>Moraxellaceae</i> ↓ сем. <i>Anaeroplasmata-</i> <i>caceae</i> ↓ сем. <i>Peptoniphila-</i> <i>ceae</i> ↓ сем. <i>Phyllobacteria-</i> <i>ceae</i> ↓ сем. <i>Brucellaceae</i> ↓ сем. <i>Sphingobacte-</i> <i>riaceae</i> ↑ fam. <i>Methanobacte-</i> <i>riaceae</i> (–) ↓ fam. <i>Pseudomona-</i> <i>daceae</i> ↓ fam. <i>Moraxellaceae</i> ↓ fam. <i>Anaeroplasmata-</i> <i>caceae</i> ↓ fam. <i>Peptoniphila-</i> <i>ceae</i> ↓ fam. <i>Phyllobacte-</i> <i>riaceae</i> ↓ fam. <i>Brucellaceae</i> ↓ fam. <i>Sphingobacte-</i> <i>riaceae</i>

Proteobacteria со значениями лабораторного маркера NT-proBNP, который, по данным исследований, коррелирует с тяжестью ХСН [16, 17]. Так, у пациентов с ХСН и высокими значениями NT-proBNP выявлено уменьшение пропорции типа *Proteobacteria*, в частности грамтрицательных бактерий семейства *Bdellovibrionaceae*.

Уровень С-реактивного белка, по нашим данным, коррелировал с численностью бактерий типа *Firmicutes* (прямая корреляционная связь средней силы). По данным литературы, некоторые представители типа *Firmicutes* ассоциированы с воспалением. Так, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишки в стадии ремиссии отмечено снижение бутират-продуцирующих бактерий и увеличение числа энтеробактерий [18, 19]. В нашем исследовании более высокие значения воспалительного маркера были ассоциированы с повышением пропорции семейства *Acidaminococcaceae*, среди представителей которого встречаются бутират-продуцирующие бактерии [20, 21], и уменьшением пропорции семейств *Streptococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. Также получена прямая корреляционная связь между значениями С-реактивного белка и пропорцией семейства *Desulfovibrionaceae* (тип *Proteobacteria*).

Нами получены корреляции ряда бактериальных таксонов с показателями эхокардиографии. Наибольший интерес представляет ассоциация представителей кишечной микробиоты и сократительной функции миокарда при сердечной недостаточности.

Значимой корреляции фракции выброса левого желудочка с общей численностью типа *Firmicutes* не получено, однако отмечено изменение соотношения некоторых семейств в составе этого типа. Так, у пациентов с более низкой фракцией выброса левого желудочка отмечались более высокие пропорции семейств *Clostridiaceae*, *Peptostreptococcaceae*.

При низких значениях ударного объема отмечалось уменьшение содержания типа *Euryarchaeota*. На уровне семейств отмечено повышение пропорции семейств *Catabacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*.

У пациентов с желудочковыми тахикардиями отмечено увеличение пропорции семейства грамположительных кокков *Micrococcaceae* (тип *Actinobacteria*). Увеличение числа желудочковых и наджелудочковых экстрасистол было ассоциировано со снижением пропорции сульфатредуцирую-

щих граммотрицательных облигатных анаэробов семейства *Desulfovibrionaceae* (тип *Proteobacteria*). С большим числом наджелудочковых экстрасистол связано также увеличение пропорции семейства *Streptococcaceae*. Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь числа наджелудочковых экстрасистол с представленностью семейств *Phyllobacteriaceae* (тип *Proteobacteria*) и *Defluviitaleaceae* (тип *Firmicutes*).

У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдалось уменьшение пропорции типа *Synergistetes* за счет семейства *Synergistaceae*, типа *Euryarchaeota* за счет семейства *Methanobacteriaceae*. Выявлено увеличение пропорции некоторых семейств в составе типов *Firmicutes* и *Proteobacteria*.

Полученные нами данные могут быть полезными для поиска про- и пребиотических препаратов, которые могли бы применяться с целью улучшения прогноза при ХСН. Требуется дальнейшее исследование, которые позволят оценить значение микробного состава кишки как фона для развития

воспалительных реакций, для более высоких значений маркера сердечной недостаточности, ремоделирования сердца и нарушений ритма и проводимости.

Ограничением данного исследования является небольшой размер выборки, включение в исследование коморбидных пациентов, а также невозможность дифференцировать полостную и пристеночную микробиоту при исследовании образцов кала.

Заклучение

Результаты нашего исследования свидетельствуют об изменениях в составе кишечной микробиоты у пациентов с ХСН. Получены данные об ассоциации некоторых бактериальных таксонов со значением воспалительного маркера СРБ, NT-proBNP, показателями эхокардиографии. Дальнейшее изучение взаимосвязи кишечной микробиоты и ХСН в более крупных исследованиях позволит раскрыть новые звенья патогенеза сердечной недостаточности и возможные механизмы воздействия на них.

Литература / References

- Moore L., Moore E., Murray R., Stackebrandt E., Starr M. Report of the ad hoc committee on reconciliation of approaches to bacterial systematics. *Int J Syst Bacteriol.* 1987; 37:463–4.
- Wayne L.G., Brenner D.J., Colwell R., Grimont P., Krichevsky M., Moore L.H., et al. *Int J Syst Bacteriol.* 1987;37:463–4. DOI: 10.1099/00207713-37-4-463
- Tap J., Mondot S., Levenez F., Pelletier E., Caron C., Furet J., et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574–84. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x
- Walker A.W., Ince J., Duncan S.H., Webster L.M., Holtrop G., Ze X., et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2010;5(2):220–30. DOI: 10.1038/ismej.2010.118
- Purchiaroni F., Tortora A., Gabrielli M., Bertucci F., Gigante G., Ianiro G., et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–33.
- Rajilic-Stojanovic M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27(1):5–16. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.006
- Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
- Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19:576–85.
- Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472(7341):57–63. DOI: 10.1038/nature09922
- Yang T., Santisteban M.M., Rodriguez V., Li E., Ahmari N., Carvajal J.M., et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1331–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315
- Luedde M., Winkler T., Heinsen F.A., Rühlemann M.C., Spehlmann M.E., Bajrovic A., et al. Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Fail.* 2017;4(3):282–90. DOI: 10.1002/ehf2.12155
- Katsimichas T., Ohtani T., Motooka D., Tsukamoto Y., Kioka H., Nakamoto K., et al. Non-Ischemic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Is Associated With
- Altered Intestinal Microbiota. *Circ J.* 2018;82(6):1640–50. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1285
- Kummen M., Mayerhofer C.C.K., Vestad B., Broch K., Awoyemi A., Storm-Larsen C., et al. Gut Microbiota Signature in Heart Failure Defined from Profiling of 2 Independent Cohorts. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1184–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.057
- Pasini E., Aquilani R., Testa C., Baiardi P., Angioletti S., Boschi F., et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol H F.* 2016;4(3):220–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical recommendations. Chronic heart failure (CHF). *J Serdechnaya nedostatochnost'*. 2017;18(1):3–40. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346 (In Russ.)].
- Herlemann D.P., Labrenz M., Jürgens K., Bertilsson S., Waniek J.J., Andersson A.F. Transitions in bacterial communities along the 2000 km salinity gradient of the Baltic Sea. *ISME J.* 2011;5(10):1571–9. DOI: 10.1038/ismej.2011.41
- Karabulut A., Kaplan A., Aslan C., Ittumur K., Toprak G., Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* 2005;60(6):631–8.
- Barac A., Wang H., Shara N.M., de Simone G., Carter E.A., Umans J.G., et al. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: the Strong Heart Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(1):13–9. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00560.x
- Sokol H., Seksik P., Furet J.P., Firmesse O., Nion-Larmurier I., Beaugerie L., et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Infl amm Bowel Dis.* 2009;15(8):1183–9. DOI: 10.1002/ibd.20903
- Miquel S., Martin R., Rossi O., Bermudez-Humaran L.G., Chatel J.M., Sokol H., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(3):255–61. DOI: 10.1016/j.mib.2013.06.003

21. Vital M., Penton C.R., Wang Q., Young V.B., Antonopoulos D.A., Sogin M.L., et al. A gene-targeted approach to investigate the intestinal butyrate producing bacterial community. *Microbiome*. 2013;1(1):8. DOI: 10.1186/2049-2618-1-8

22. Bui T.P., de Vos W.M., Plugge C.M. Anaerostipes rhamnosivorans sp. nov., a human intestinal, butyrate forming bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2014;64(3):787–93. DOI: 10.1099/ij.s.0.055061-0. Epub 2013 Nov 11.

Сведения об авторах

Фадеева Мария Вадимовна* — врач отделения кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: maria.fad@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

Кудрявцева Анна Викторовна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: risamoeba@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской Академии наук. Контактная информация: gskrasnov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: manana.sh@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kont07@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Information about the authors

Maria V. Fadeeva* — Cardiologist, Cardiology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact Information: maria.fad@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5467-2625>

Anna V. Kudryavtseva — Cand. Sci. (Biol.), Laboratory Head, Postgenomic Research Laboratory, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Researcher, Pathology Department, National Medical Research Centre for Radiology. Contact information: risamoeba@rambler.ru; 119991, Moscow, Vavilova str., 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Georgiy S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences. Contact Information: gskrasnov@mail.ru; 119991, Moscow, Vavilova str., 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Manana R. Skhirtladze — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Cardiology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact Information: manana.sh@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-7771>

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: kont07@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 30.01.2020 Принята: 30.03.2020 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 30.01.2020 Accepted: 30.03.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Эндоскопическая оценка нормальной микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки в крае пострезекционной раны как мера предупреждения рецидива эпителиального новообразования после «холодной» петлевой эксцизии

Н.В. Агейкина^{1,*}, Н.А. Олейникова², П.Г. Мальков², Н.В. Данилова², О.А. Харлова², Ю.М. Королев², Е.Д. Федоров^{2,3}

¹ Клиника «МЕДСИ на Ленинском проспекте», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Целью данного исследования являлась оценка радикальности эндоскопического удаления небольших (менее 10 мм) образований толстой кишки «холодной» петлей на основании эндоскопического микроструктурного анализа краев пострезекционного дефекта при помощи видеоэндоскопической аппаратуры высокого разрешения.

Методы. Методом «холодной» петлевой эксцизии при колоноскопии у 74 пациентов (22 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст $59,3 \pm 3,6$ года) было удалено 103 образования толстой кишки: типа 0-IIa — 82 (79,7 %) и типа 0-Is — 21 (20,3 %), без признаков дисплазии тяжелой степени и рака. Проведен последующий эндоскопический анализ микроструктуры и капиллярных сосудов слизистой оболочки краев пострезекционного дефекта. Результаты анализа сравнивали с патологоанатомическим заключением.

Результаты. Выявлены эндоскопические критерии радикально выполненной «холодной» полипэктомии: 1) в крае пострезекционного дефекта параллельно расположенные крипты; 2) структура кишечных ямок типа I (S. Kudo). Данные показатели наблюдались в 93 (90,3 %) случаях. Описаны признаки остаточной ткани — расширенные измененные крипты с нарушением параллельности их расположения, которые определены в 10 (9,7 %) случаях. Выявлено отличие пространственного расположения крипт в прямой кишке (эффект «падающих крипт»), которое затрудняет эндоскопическую диагностику нормальной ткани и остаточной ткани образования.

При эндоскопической оценке строения сосудистого русла в слизистой оболочке толстой кишки определено, что плосковозвышенные образования типа 0-IIa имеют мелкую капиллярную сеть, что снижает риск кровотечения при удалении «холодным» способом. Динамическое наблюдение (диагностическая колоноскопия) было проведено 11 (10,7 %) пациентам, включая случай с образованием с тяжелой степенью дисплазии; развитых аденом, интервальных раков не выявлено.

Заключение. Эндоскопическая оценка края пострезекционного дефекта после «холодной» полипэктомии эпителиального образования толстой кишки позволяет обеспечить надежную диагностику радикальности проведенного эндоскопического вмешательства и возможность удаления остаточной ткани (если она имеется) сразу после его завершения, что способствует снижению частоты рецидива.

Ключевые слова: полипэктомия, колоноскопия, пострезекционный дефект, кишечная крипта

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Агейкина Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А., Королев Ю.М., Федоров Е.Д. Эндоскопическая оценка нормальной микроструктуры слизистой оболочки толстой кишки в крае пострезекционной раны как мера предупреждения рецидива эпителиального новообразования после «холодной» петлевой эксцизии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):45–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-45-57>

Endoscopic Analysis of Microstructures of the Colon Mucosa on the Edge of the Post-Resection Defect as a Measure of Preventing Recurrence of Polyps after a Cold Polypectomy

Natalia V. Ageykina^{1,*}, Nina A. Oleynikova², Pavel G. Malkov², Natalia V. Danilova², Olga A. Kharlova², Yury M. Korolev², Evgeny D. Fedorov^{2,3}

¹ MEDSI Clinic, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The aim of this study was to assess the usefulness of endoscopic removal of small (less than 10 mm) colon polyps with a cold snare on the basis of endoscopic microstructural analysis of the edges of the post-resection defect using high-resolution video endoscopic equipment.

Methods. In 74 patients (22 men and 52 women) aged 28 to 84 years (average age 59.3 ± 3.6 years), 103 colon polyps of types 0-IIa — 82 (79.7 %) and 0-Is — 21 (20.3 %), without the signs of severe dysplasia and cancer, were removed through the endoscope by the using of a cold snare, followed by mandatory inspection of the edges of the post-resection defect. A complete endoscopic analysis of the microstructures and the capillary vessels of the mucosa was performed on the edge of the post-resection defect, and then was compared to the histological image.

Results. The endoscopic criteria for completely performed cold snare resection were identified, they are parallel crypts and the structure of intestinal pits of type I (S. Kudo) in the edge of the post-resection defect, which were observed in 93 (90.3 %) cases.

Signs of residual tissue were dilated altered crypts with a violation of the parallelism of their location, which were observed in 10 (9.7 %) cases. The difference between the spatial location of crypts in the rectum (the effect of “falling crypts”) was identified, which complicates the differential diagnosis of normal and residual tumor tissue. In the endoscopic diagnosis of the vascular pattern of the colon mucosa was determined that flat-elevated polyps have a fine capillary network, which reduces the risk of bleeding when use a cold resection method. An observation (diagnostic colonoscopy) was performed in 11 (10.7 %) patients, including a case with the polyp with high grade dysplasia. No advance adenomas and interval cancers were detected.

Conclusion. This research helps to ensure reliable diagnosis of the completeness of performed endoscopic intervention and the possibility of removal of residual tumor tissue (if present) immediately after its completion, it's allow a reduction in the number of recurrences of tumors.

Keywords: polypectomy, colonoscopy, post-resection defect, colon crypt

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ageykina N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G., Danilova N.V., Kharlova O.A., Korolev Y.M., Fedorov E.D. Endoscopic Analysis of Microstructures of the Colon Mucosa on the Edge of the Post-Resection Defect as a Measure of Preventing Recurrence of Polyps after a Cold Polypectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):45–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-45-57>

Удаление эпителиальных новообразований толстой кишки является эффективной мерой вторичной профилактики колоректального рака [1]. Выявление рака после ранее проведенной резекции эпителиального образования (вариант «интервального» колоректального рака) в 19 % случаев может быть связано с неполным удалением новообразования [2]. Факторы, влияющие на полноту удаления эпителиальных образований, различны и включают форму, локализацию и гистологическую структуру, навыки оператора и ассистента [3], а также возможности визуализации, которую обеспечивает современное эндоскопическое оборудование. Отсутствие остаточной ткани образования по краю раневого дефекта слизистой оболочки после его петлевой резекции считается одним из критериев успешно выполненного удаления [4]. По данным ретроспективного анализа, осмотр дефекта слизистой оболочки с помощью увеличительной эндоскопии на наличие резидуальной ткани по завершении эндоскопического вмешательства привел к снижению частоты рецидивов новообразований

[5]. В последнее время появились проспективные рандомизированные работы, которые доказывают необходимость профилактической абляции-коагуляции краев пострезекционного дефекта для достижения большей радикальности вмешательства. Правда, такие предложения главным образом относятся к удалению «холодной» петель крупных стелющихся опухолей толстой кишки более 2 см в диаметре [6].

Применение электрического тока при выполнении резекции новообразований «горячими» методами затрудняет либо делает невозможной эндоскопическую оценку как латерального края самой опухоли, так и края пострезекционного дефекта в связи с термическим воздействием на эти зоны. Напротив, метод удаления новообразований «холодной» петель, то есть без использования электрохирургии, способствует сохранению цвета и микроструктуры краев опухоли и пострезекционного дефекта слизистой оболочки в малоизмененном виде. Этот метод все чаще применяется для удаления небольших (не превышающих 10 мм

в диаметре) эпителиальных новообразований прямой и ободочной кишки. По сути дела, при этом выполняется механическое срезание новообразования на расстоянии 1–2 мм от его края, в идеале – в пределах здоровых тканей, за счет интенсивного сжатия полипэктомической петли, без использования электрохирургического блока [7]. Полнота резекции при этом варианте эндоскопического вмешательства достигает 94–98,4 % [8]. По данным ряда работ, этот результат превосходит показатель полноты резекции (93 %) при использовании «горячих» методов удаления [9].

Таким образом, при удалении новообразования толстой кишки «холодной» петлей края пострезекционной раны сохраняются доступными для детальной эндоскопической оценки *in vivo* на наличие остаточной ткани. Несмотря на пристальное внимание к проблеме, детали и особенности трехмерной ультраструктуры тканей в зоне механического среза слизистой оболочки недостаточно подробно описаны в специальной литературе. Восполняя часть недостающих сведений, мы проанализировали детали строения нормальной слизистой оболочки в крае пострезекционного дефекта, доступные эндоскопической интерпретации непосредственно после выполнения «холодной» резекции, и сравнили полученные данные с гистологическим строением нормальной слизистой оболочки толстой кишки.

Целью данного исследования являлась оценка радикальности эндоскопического удаления небольших (менее 10 мм) образований толстой кишки «холодной» петлей на основании эндоскопического микроструктурного анализа краев пострезекционного дефекта при помощи видеоэндоскопической аппаратуры высокого разрешения.

Материалы и методы

В нашей работе было проведено обследование и лечение 74 пациентов: 22 (30 %) мужчин и 52 (70 %) женщин в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст $59,3 \pm 3,6$ года) с эпителиальными образованиями толстой кишки (табл. 1). Большая часть образований (60/103; 58,3 %) была диагностирована у пациентов старше 45 лет, которые составили 80 % выборки.

У 74 вышеуказанных пациентов через эндоскоп при помощи «холодной» петли с последующим обязательным осмотром краев дефекта слизистой оболочки были удалены 103 эпителиальных образования толстой кишки (у 50 пациентов – по 1 образованию, у 21 пациента – по 2 образования, у 1 пациента – 3 образования, у 2 пациентов – по 4 образования) (табл. 2). Большинство образований (81/103; 78,7 %) имело плосковозвышенную макроскопическую форму типа 0-IIa, из которых 10 (9,7 %) были с участком депрессии, типа 0-IIa+c. Размер последних не превышал 6 мм, признаков тяжелой дисплазии или рака выявлено не было. Удаление «холодной» петель полиповидных образований применялось реже (21/103; 20,3 %) (табл. 2).

Удаленные эпителиальные образования были диагностированы во всех отделах толстой кишки, причем 41/103 (39,8 %) из них располагались в слепой и восходящей ободочной кишке (рис. 1). Реже всего удаление образований осуществляли в нисходящей ободочной (6/103; 5,8 %) и в прямой (3/103; 2,9 %) кишке. В нашей работе анатомическая локализация образований не влияла на технику их удаления и частоту осложнений. Но во время вмешательства принималось во внимание то, что в слепой кишке стенка органа более

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Age and gender distribution of patients

Возраст Age	Пол Gender				Всего Total	
	мужчины men		женщины women			
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
15–29 лет 15–29 years	0	0	2	2,7	2	2,7
30–44 года 30–44 years	5	6,8	7	9,5	12	16,2
45–59 лет 45–59 years	11	14,9	28	37,8	39	52,7
60–74 года 60–74 years	4	5,4	12	16,2	16	21,6
75–90 лет 75–90 years	2	2,7	3	4,0	5	6,8
ИТОГО Total	22	29,8	52	70,2	74	100

Таблица 2. Макроскопический тип удаленных образований

Table 2. Macroscopic type of removed polyps

	«Холодной» петлей Cold snare	«Холодной» петлей + биопсийными щипцами Cold snare + biopsy forceps	Всего Total
0-IIa	63 (61,2 %)	8 (7,8 %)	71 (68,9 %)
0-IIa+Is	1 (1,0 %)	–	1 (1,0 %)
0-IIa+IIc	10 (9,7 %)	–	10 (9,8 %)
0-Is	16 (15,5 %)	2 (1,9 %)	18 (17,4 %)
0-Is+IIc	3 (2,9 %)	–	3 (2,9 %)
Всего Total	93 (90,3 %)	10 (9,7 %)	103 (100 %)

тонкая по сравнению с дистальными отделами [10] и, соответственно, риск перфорации выше.

Все исследования проведены эндоскопами производства компании Olympus (Япония) серий Ehexa-3 и Lucera с функциями высокой четкости (HD – high-definition), узкоспектральной визуализации (NBI – Narrow Band Imaging), увеличения (Zoom) и двойного фокуса изображения (dual focus). Для прицельного отмывания кишки, самих образований и инфильтрации подслизистого слоя пострезекционного раневого дефекта применен перистальтический насос Olympus (Япония) серии AFU-100. Удаление образований выполнено при помощи петлей Olympus серповидной и овальной форм 20, 25 и 30 мм, а извлечение образований – с помощью аспирации через инструментальный канал и ловушки для полипов серии eTrap® компании US Endoscopy (США). Резецированный материал помещали в раствор 10%-го формалина сразу после удаления. Подготовка гистологических препаратов проведена по стандартной методике.

Установлены следующие критерии отбора пациентов с эпителиальными образованиями толстой кишки для удаления «холодной» петлей:

- доброкачественная структура образования по результатам предварительной эндоскопической оценки ямочного рисунка поверхности и микроструктуры капилляров. При подозрении на наличие фокуса тяжелой дисплазии или рака в образовании проводилось его удаление с применением электрического тока методами эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR – endoscopic mucosal resection) или эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD – endoscopic submucosal dissection);

- диаметр образования менее 10 мм. В случае полиповидной формы образования (типы 0-Is, 0-Isp по Парижской классификации) [11] высота образования не более 5 мм, что, по нашим наблюдениям, исключает наличие крупных сосудов в его основании.

Результаты и их обсуждение

Методика удаления эпителиальных образований толстой кишки «холодной» петлей состояла из нескольких последовательных приемов. Сначала полипэктомическую петлю проводили по инструментальному каналу эндоскопа, выводили в просвет толстой кишки в непосредственной близости от образования и, слегка приоткрыв, упирались кончиком в слизистую оболочку кишки на расстоянии 10 мм от проксимального полюса образования. Затем петлю открывали полностью и накладывали ее на образование таким образом, чтобы ее бранши располагались на расстоянии 2–3 мм от краев образования. Затем петлю начинали медленно закрывать до момента ощущения сопротивления ткани одновременно с умеренной аспирацией воздуха из просвета кишки. Далее захваченное и удерживаемое приоткрытой петлей образование отводилось от стенки кишки в сторону ее просвета для предотвращения возможного захвата мышечной стенки органа (данный прием позволял предварительно не вводить жидкость в подслизистый слой под образованием, при этом визуально и тактильно

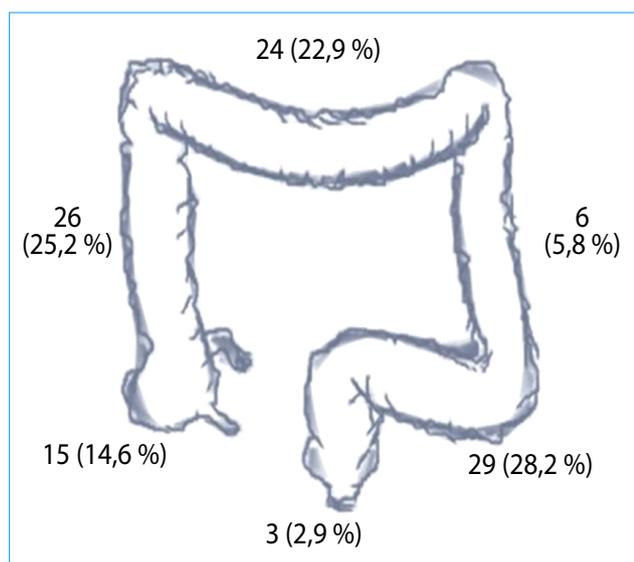


Рис. 1. Локализация удаленных образований в толстой кишке

Fig. 1. Localization of removed polyps in the colon



Рис. 2. Эндоскопия. Эпителиальное образование восходящего отдела толстой кишки типа 0-IIa

Fig. 2. Endophoto. Polyp in ascending colon, type 0-IIa

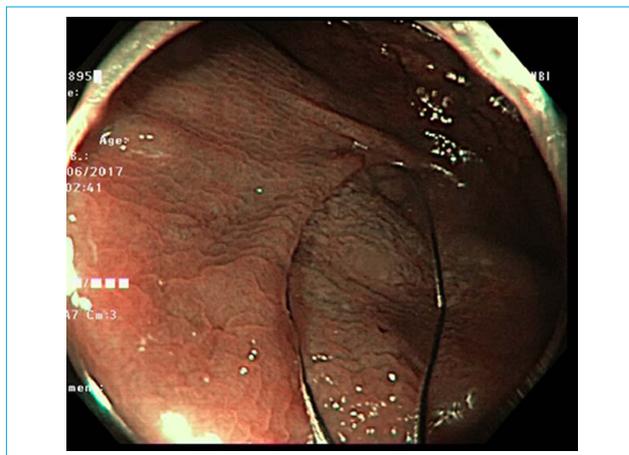


Рис. 3. Эндоскопия. Тот же случай. Наложение петли

Fig. 3. Endophoto. The same case. Snare overlay

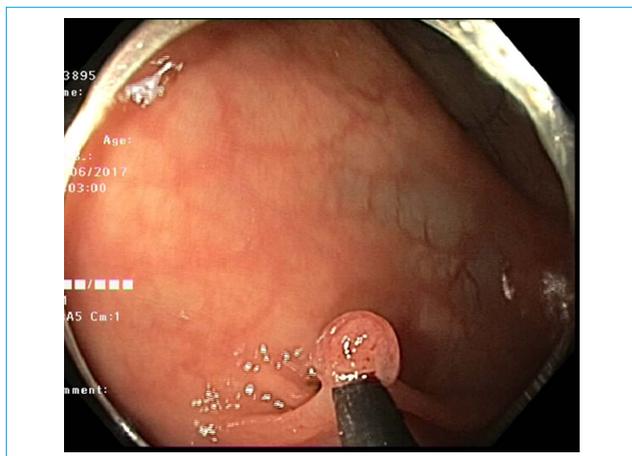


Рис. 4. Эндоскопия. Тот же случай. Отведение затянутой у основания образования полипэктомической петли в просвет кишки для предотвращения захвата мышечной стенки органа

Fig. 4. Endophoto. The same case. The discharge is constricted at the base using a snare in the lumen of the colon to prevent seizure of the muscular layer of the organ

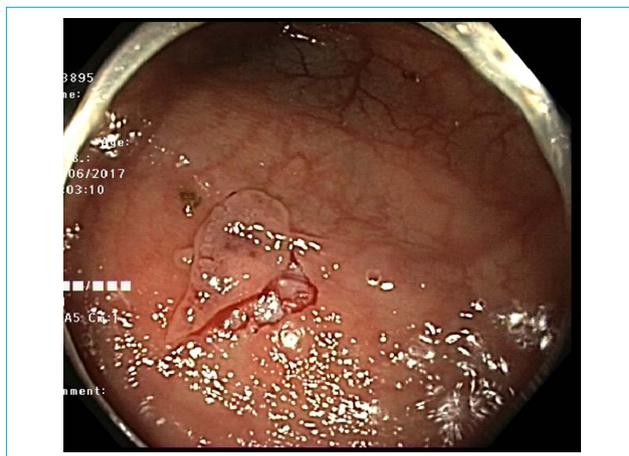


Рис. 5. Эндоскопия. Тот же случай. Удаленное образование с видимыми границами в пределах здоровых тканей

Fig. 5. Endophoto. The same case. The removed polyp with visible borders within intact tissues

регулируя глубину наложения петли). Следующим этапом проводилось механическое отсечение образования за счет окончательного закрытия петли. Этапы удаления эпителиального образования толстой кишки методом «холодной» петли последовательно представлены на рисунках 2–5.

После отсечения образования «холодной» петлей, как правило, наблюдали незначительное капиллярное кровотечение, которое закрывало не только поле самой пострезекционной раны, но и возможные остатки не удаленной ткани в ее краях. Для обеспечения полноценного осмотра зоны вмешательства на дефект с помощью перистальтического насоса Olympus AFU-100 направлялась струя жидкости (стерильной воды) с уров-

нем подачи 100 мл/мин (при меньших значениях эффект лифтинга был недостаточен). Этот прием позволял не только смывать излившуюся кровь, но и инфильтрировать жидкостью открытый подслизистый слой, создавая эффект локального лифтинга (рис. 6, 7). В результате край раны визуализировался легче, правильно уложенные кригты неизменной слизистой оболочки – четче. Дополнительным приемом для оценки полноты проведенного вмешательства являлся осмотр раны «под водой», создающий эффект увеличения изображения, даже если подобная функция отсутствовала в самом эндоскопе (рис. 8). Такой целенаправленный осмотр краев раны эндоскопической аппаратурой экспертного класса позволял гарантировать



Рис. 6. Эндофото. Плосковозвышенное образование восходящего отдела толстой кишки типа 0-IIa. По результату окончательного гистологического исследования — тубулярная аденома с низкой степенью дисплазии

Fig. 6. Endophoto. Polyp in the ascending colon, type 0-IIa. The result of the final histological examination — tubular adenoma with a low grade dysplasia

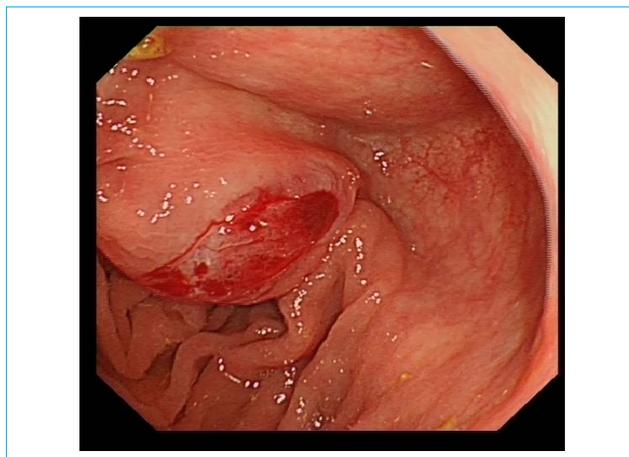


Рис. 7. Эндофото. Тот же случай. Локальный лифтинг в результате воздействия направленной струи воды на дно раны после холодной резекции

Fig. 7. Endophoto. The same case. Local lifting as a result of the impact of a directed water jet on the bottom of the defect after cold snare polypectomy

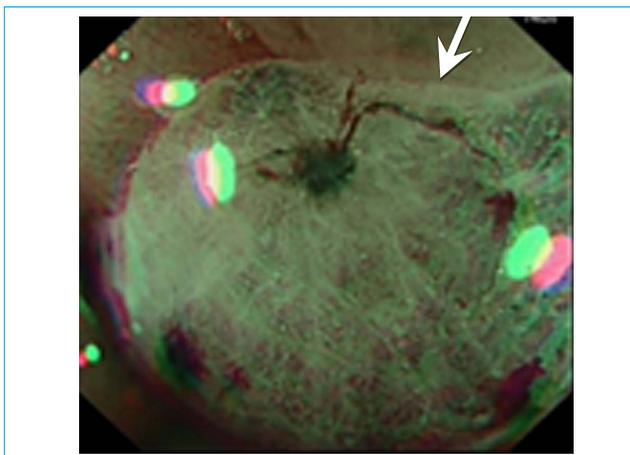


Рис. 8. Эндофото. Плоский, ровный, без признаков остаточной ткани край дефекта после удаления. Осмотр раны после лифтинга с дополнительным приемом «под водой»

Fig. 8. Endophoto. A flat and smooth resection margin without the signs of residual tissue after cold snare polypectomy. Examination of the defect after lifting using the additional technique "under water"

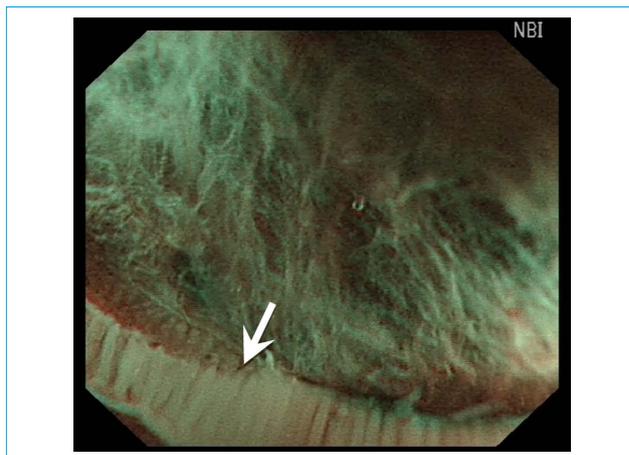


Рис. 9. Эндофото. Тот же случай. Ровные, правильно уложенные крипты в крае пострезекционной раны слизистой оболочки. Осмотр раны после лифтинга с дополнительным приемом «под водой»

Fig. 9. Endophoto. The same case. Smooth, regularly laid crypts in the resection margin. Examination of the defect after lifting using the additional technique "under water"

отсутствие остаточной ткани и, соответственно, полное удаление образования (рис. 9).

При эндоскопическом осмотре нормальной слизистой оболочки в крае раневого дефекта визуализировалось большое количество трубчатых желез — либеркюновых крипт. В нормальной слизистой оболочке железы располагаются вертикально, близко друг к другу, напоминая пробирки в штативе. Железы не ветвятся, их закругленные донные отделы находятся вблизи мышечной пластинки слизистой оболочки, а устья открываются на ее поверхности. В гистологических препара-

тах либеркюновы крипты редко попадают в срез на всем протяжении, и поэтому обычно наблюдается поперечный срез в виде овала или круга. При эндоскопическом осмотре краев резекции, напротив, крипты визуализируются по всей длине (рис. 10–14).

При эндоскопическом осмотре либеркюновы крипты видны в виде отдельно расположенных структур. При гистологическом исследовании дополнительно определяется, что все пространство между ними и мышечной пластинкой слизистой оболочки заполнено рыхлой соединительной

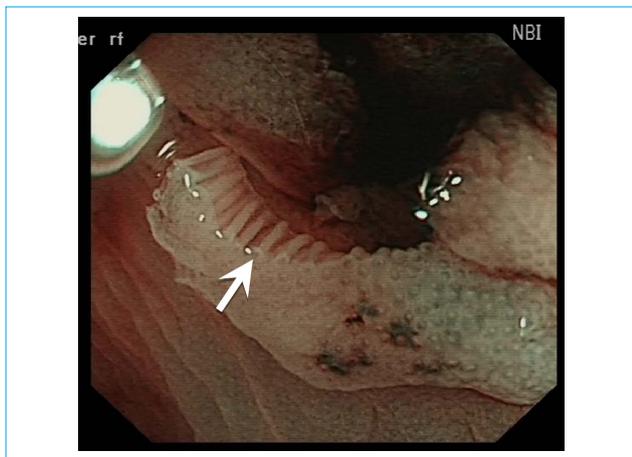


Рис. 10. Эндофото. Осмотр в режиме NBI с увеличением. Норма. Вид либеркюновых крипт толстой кишки в крае пострезекционной раны по всей их длине

Fig. 10. Endophoto. Narrow-band imaging (NBI) with magnifying endoscopy. Norm. View of Lieberkühn crypts in the edge of the post-resection defect along their entire length

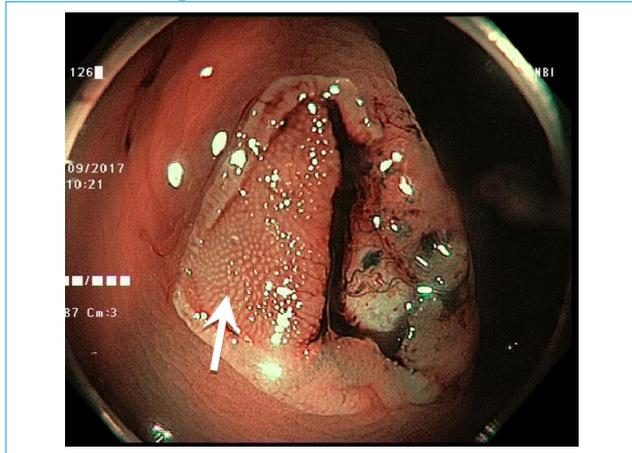


Рис. 12. Эндофото. Осмотр в режиме NBI и увеличения. Дефект после удаления эпителиального образования. Визуализируется неизменный «изнаночный» край слизистой оболочки с базальными отделами крипт. Крипты правильно уложенные, расположенные параллельно друг другу

Fig. 12. Endophoto. Narrow-band imaging (NBI) with magnifying endoscopy. Post-resection defect. The unchanged back-side mucosa margin with crypt basal sections is visualised. The crypts are laid regularly, located in parallel to each other

тканью, образующей собственную пластинку слизистой оболочки. Здесь же локализуются кровеносные капилляры [12].

При эндоскопическом осмотре мышечная пластинка слизистой оболочки различима как белый блестящий слой, на поверхности которого определяется сеть сосудов (рис. 15). Гистологически мышечная пластинка слизистой оболочки представлена пучками миоцитов, расположенных

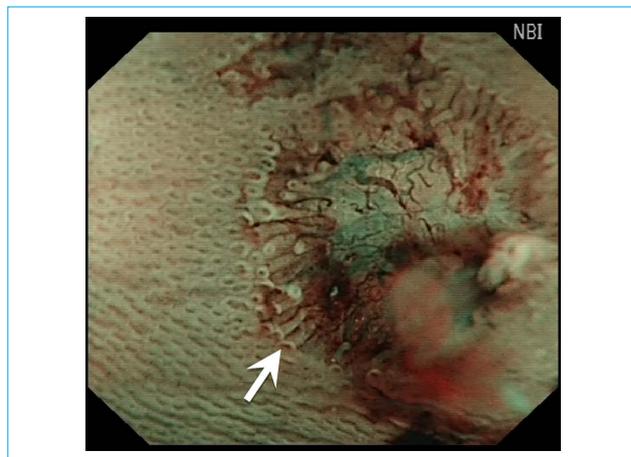


Рис. 11. Эндофото. Осмотр в режиме NBI, ближний фокус, «под водой». Норма. Вид либеркюновых крипт толстой кишки сверху и сбоку, структура кишечных ямок 1-го типа по классификации NICE и S. Kudo

Fig. 11. Endophoto. Narrow-band imaging (NBI), near focus, underwater mode. Norm. Lieberkühn crypts of the colon, top and side view, colon pits type 1 (classifications NICE, S. Kudo)

в непосредственной близости от базальных отделов крипт (рис. 16). Наличие мышечной пластинки слизистой оболочки в биоптате крайне важно для дифференциальной диагностики гиперпластического полипа и зубчатого образования на широком основании.

При эндоскопическом осмотре пострезекционных раневых дефектов в прямой кишке мы отметили различия в расположении крипт прямой кишки в области аноректального перехода и в пределах 1–2 см проксимальнее него по сравнению с упорядоченным расположением крипт в ободочной кишке. В указанной области определяется утеря параллельности крипт, создается впечатление нерегулярности строения, «падающих крипт» (рис. 17, 18).

Эндоскопическая картина подтверждается данными гистологического исследования. Сообщается, что слизистая оболочка прямой кишки может демонстрировать большую нерегулярность и укорочение крипт, особенно вблизи аноректального перехода. Кроме того, слизистая оболочка на расстоянии в три крипты от лимфоидного скопления не совсем надежна для оценки архитектуры [13].

Соответственно, данная особенность взаимоотношения «падающих крипт» прямой кишки, так же как и нерегулярность крипт в непосредственной близости от лимфоидных скоплений, осложняет эндоскопический анализ краев пострезекционного дефекта. Это связано с тем, что нерегулярность крипт делает более трудоемкой визуальную оценку края пострезекционной раны и затрудняет дифференциальную диагностику нормальной и остаточной опухолевой ткани, что необходимо учитывать в процессе этой оценки после проведенного эндоскопического вмешательства.

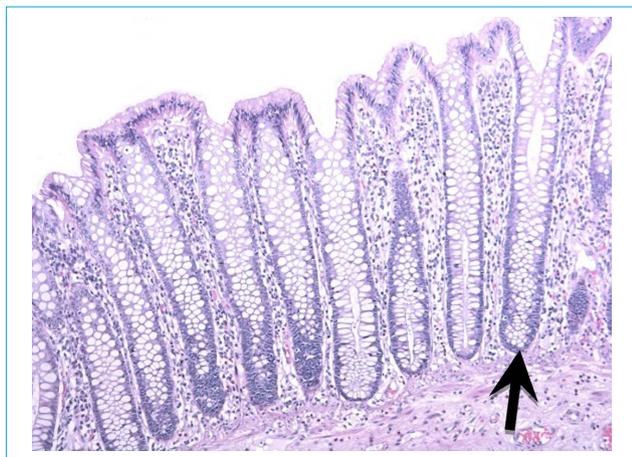


Рис. 13. Слизистая оболочка толстой кишки. Крипты прослеживаются по всей длине — от апикального края до базальных отделов вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином (H&E), $\times 100$

Fig. 13. Colonic mucosa. The crypts are traced throughout the entire length — from the apical margin to basal sectors along the lamina muscularis mucosae. Hematoxylin and eosin staining (H&E), $\times 100$

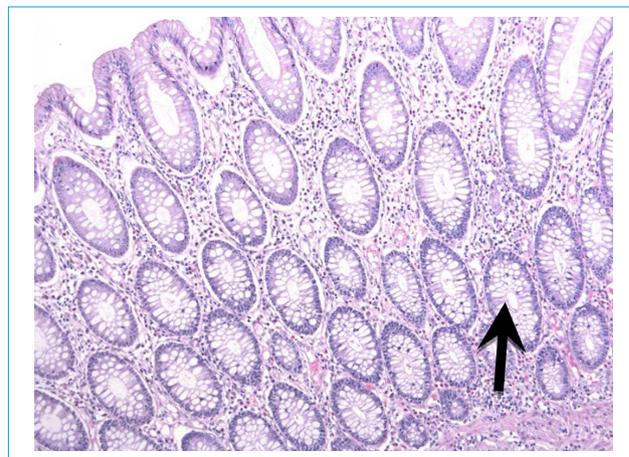


Рис. 14. Слизистая оболочка толстой кишки. Поперечный срез крипты. Окраска гематоксилином и эозином (H&E), $\times 100$

Fig. 14. Colonic mucosa. Crypt cross-section. Hematoxylin and eosin staining (H&E), $\times 100$

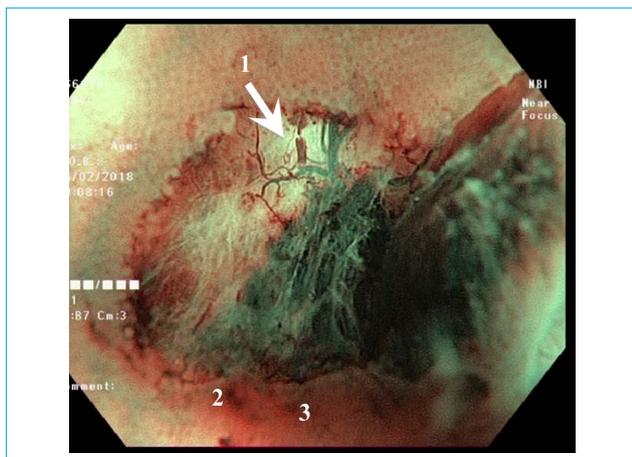


Рис. 15. Эндифото. Мышечная пластинка слизистой оболочки перфорирована, визуализируется подслизистый слой.

Примечание: 1 — мышечная пластинка слизистой оболочки; 2 — подслизистая оболочка; 3 — перфорация мышечной пластинки слизистой оболочки

Fig. 15. Endophoto. The lamina muscularis mucosae is perforated; the submucosa can be seen.

Note: 1 — lamina muscularis mucosae; 2 — submucosa; 3 — perforation of the lamina muscularis mucosae

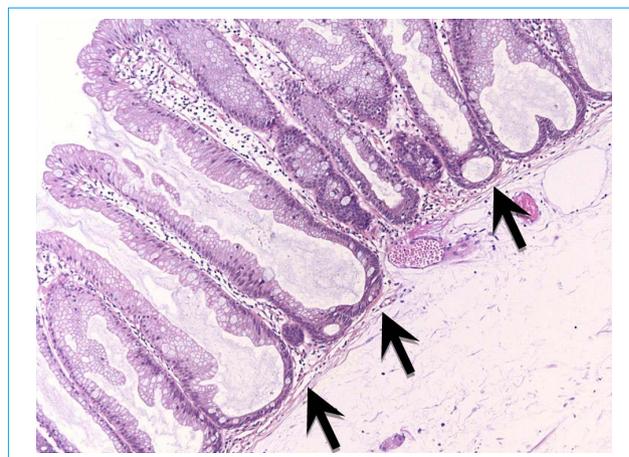


Рис. 16. Зубчатое образование на широком основании (SSL). Вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки (стрелка) наблюдается расширение базальных отделов желез — единственный патогномоничный признак для постановки диагноза и дифференциальной диагностики с гиперпластическим полипом (HP). Окраска гематоксилином и эозином (H&E), $\times 100$

Fig. 16. Sessile serrated lesion (SSL). An expansion of the basal sectors of glands is observed along the lamina muscularis mucosae (arrow), being the only pathognomonic sign for the diagnosis and differential diagnostics of hyperplastic polyps (HP). Hematoxylin and eosin staining (H&E), $\times 100$

Современное эндоскопическое оборудование позволило *in vivo* проследить за строением сосудистого русла в слизистой оболочке толстой кишки, что является недоступным для гистологи-

ческого исследования. При эндоскопическом осмотре пострезекционной раны, после удаления плоско-возвышенного (0-IIa) и полиповидного (0-Is, 0-Isp) типов образований, четко определялась

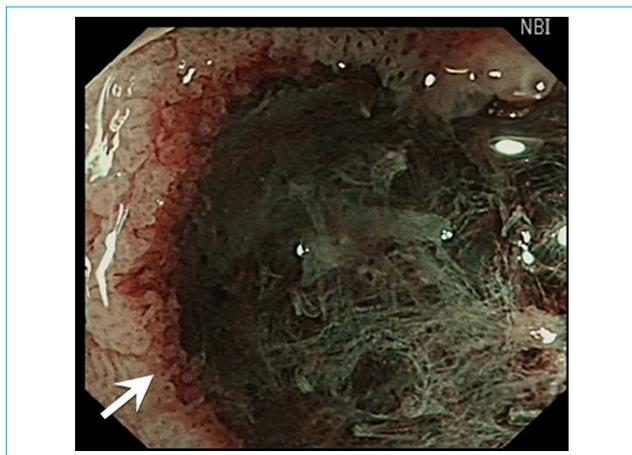


Рис. 17. Эндоскопия. Прямая кишка. Пострезекционный дефект слизистой оболочки. «Падающие крипты»

Fig. 17. Endophoto. Colon. Post-resection defect of the mucosa. "Falling crypts"

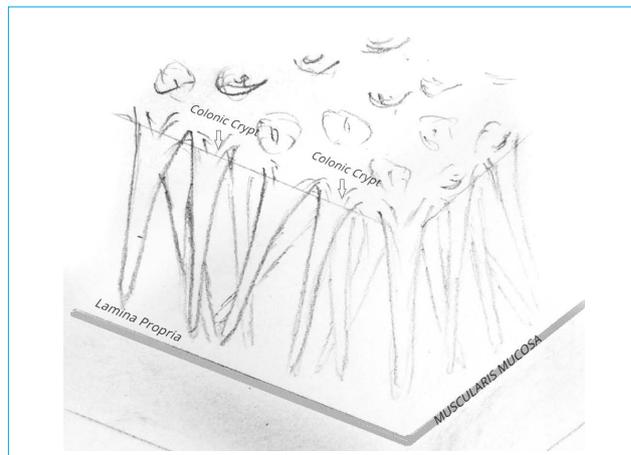


Рис. 18. Схематичное изображение «падающих крипт» прямой кишки — утрата параллельности крипт

Fig. 18. Schema of "falling crypts" in the rectum — loss of parallelism of the crypts

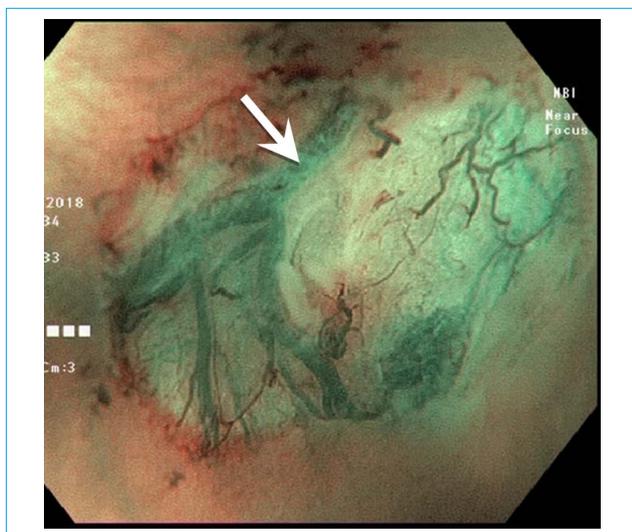


Рис. 19. Эндоскопия. Мышечная пластинка слизистой оболочки и артериола, проходящая сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки и, в свою очередь, делящаяся на капилляры

Fig. 19. Endophoto. The muscularis mucosa and arteriole passing through the muscularis mucosa and, in turn, dividing into capillaries

капиллярная сеть, было возможно оценить диаметр сосудов. По нашим наблюдениям, плосковозвышенные образования имеют мелкую капиллярную сеть, что значительно снижает риск кровотечения при удалении холодным способом образований размером до 10 мм.

Капилляры, питающие слизистую оболочку, мелкие по диаметру, их диаметр колеблется от 25 до 30 мкм [14]. Они образуются в результате деления артериол, проходящих сквозь мышечную пластинку слизистой оболочки и берущих свое начало из артерии в подслизистом слое. Капилляры поднимаются вверх, образуют сотовую сеть вокруг

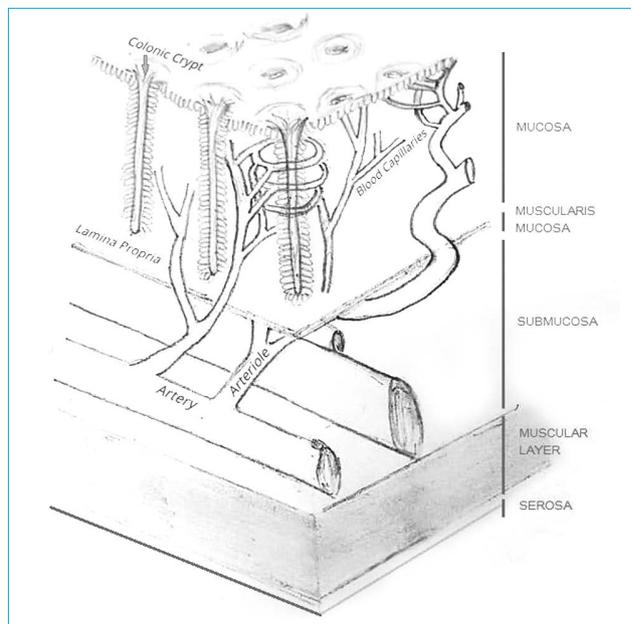


Рис. 20. Строение стенки толстой кишки и кровеносного русла

Fig. 20. The structure of the colon wall and blood network

крипт. В последующем капилляры дренируются венолами слизистой оболочки, впадающими в вены подслизистого слоя (рис. 19–24).

Таким образом, эндоскопическими критериями полноценно выполненной «холодной» петлевой резекции служат: наличие неизменной структуры слизистой оболочки по всей окружности края пострезекционного дефекта, визуализация правильно уложенных крипт и структуры кишечных ямок только типа I (S. Kudo), в том числе отсутствие остаточной ткани образования в дне дефекта.

Во всех случаях, если в крае пострезекционной раны мы обнаруживали отчетливо видимые

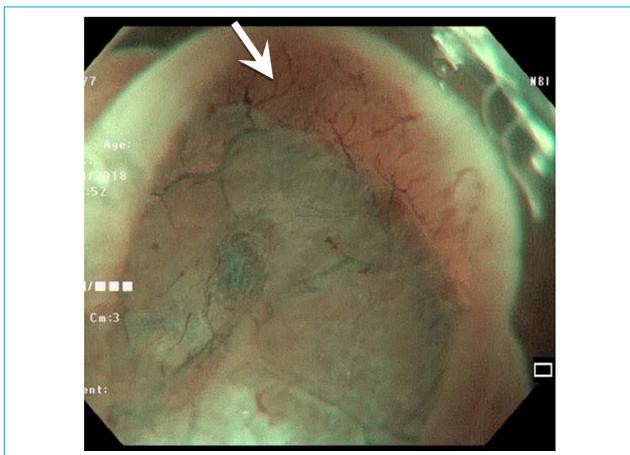


Рис. 21. Эндофото. Сеть капилляров, питающих слизистую оболочку толстой кишки

Fig. 21. Endophoto. Capillary network feeding the colon mucosa

неудаленные ткани образования либо единичные расширенные измененные крипты с нарушением параллельности их расположения (рис. 25, 26), мы дополнительно проводили удаление последних, чаще всего при помощи биопсийных щипцов, позиционирование которых технически является более простым.

Сразу после удаления образований методом «холодной» петли отмечалось незначительное капилляр-

ное кровотечение, которое прекращалось самостоятельно в среднем за 2–3 минуты (норма гемостаза при капиллярном кровотечении /из пальца/по Дьюку: начало через 2 минуты, окончание через 4 минуты). В среднем через 10 минут дефект становился совершенно плоским, а дно — красным за счет образующихся микротромбов в капиллярах (рис. 27). Завершением удаления во всех случаях считалась полная остановка капиллярного кровотечения.

Направленное наблюдение за процессом эпителизации раны после удаления мы не выполняли. Исключением явились 2 случая, когда пациенты поступали повторно для проведения эндоскопической резекции слизистой оболочки более крупных образований толстой кишки через 8–10 дней после удаления «холодной» петлей образований, включенных в данное исследование. В этих случаях на поверхности дефектов визуализировался фибрин и умеренно выраженные эндоскопические признаки перифокального воспаления, без остаточной ткани по краям (рис. 28).

Размер всех удаленных образований не превышал 10 мм. В 10 (9,7 %) случаях применялась комбинированная техника удаления — «холодная» петля, дополненная биопсийными щипцами с целью радикальности вмешательства. Принимая во внимание возможности современного оборудования в визуализации края дефекта слизистой после применения петли, единичные крипты остаточной ткани удалялись щипцами, учитывая бо-



Рис. 22. Эндофото. Капиллярная сеть, распространяющаяся в области донных отделов крипт и питающая слизистую оболочку толстой кишки

Fig. 22. Endophoto. Capillary network, spreading at the base of the crypts and feeding the colon mucosa

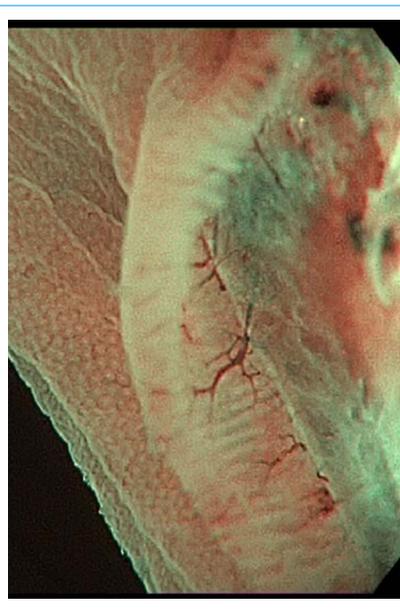


Рис. 23. Эндофото. Капилляры, проходящие в направлении крипт слизистой оболочки толстой кишки. Образуются в результате деления артериол

Fig. 23. Endophoto. Capillaries passing in the direction of the colon crypts. Formed as a result of division of arterioles

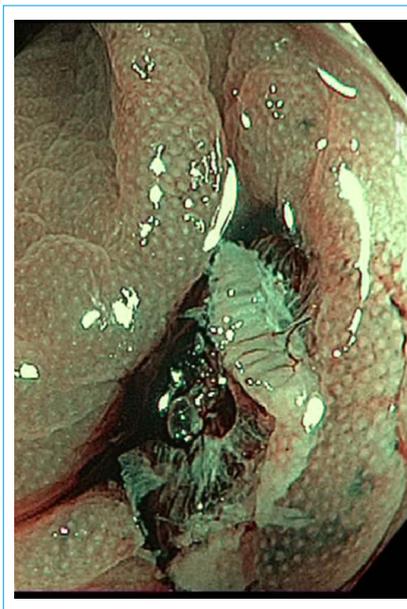


Рис. 24. Эндофото. Капилляры, проходящие между криптами слизистой оболочки толстой кишки

Fig. 24. Endophoto. The capillaries extending between the colon crypts

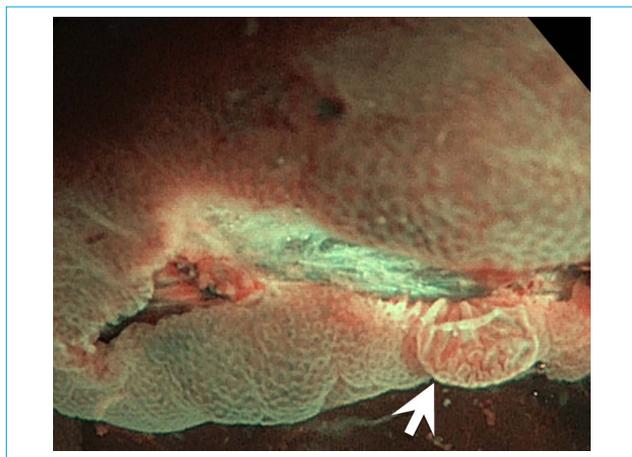


Рис. 25. Дефект после удаления эпителиального образования типа 0-IIa слепой кишки, 7 мм. На 4 часах по условному циферблату визуализируется остаточная ткань

Fig. 25. Post-resection defect after removal type 0-IIa polyp, cecum, 7 mm. Residual tissue. Residual tissue is visualised at 4 o'clock on an imaginary dial

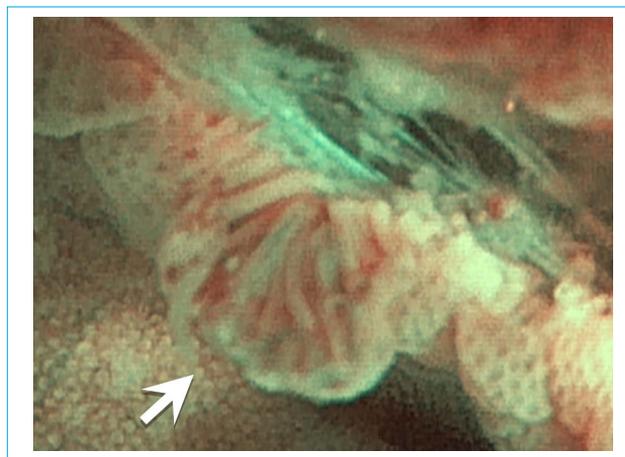


Рис. 26. Остаточная ткань образования. Потеря параллельности расположения крипт

Fig. 26. Residual tissue of the polyp. Loss of parallelism of crypts

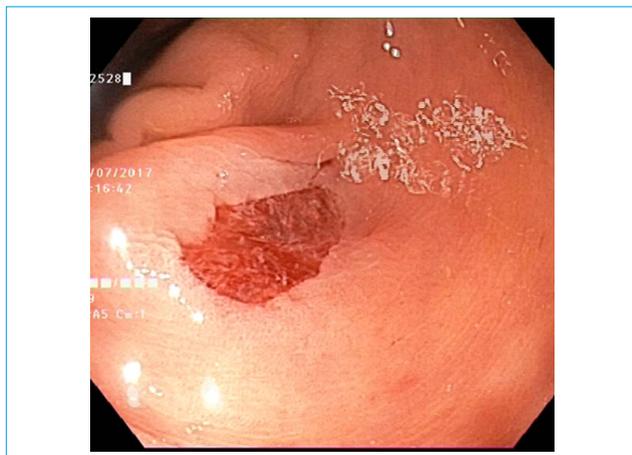


Рис. 27. Эндофото. Дефект слизистой оболочки через 2 минуты после удаления. Капилляры тромбировались. Риск кровотечения низкий

Fig. 27. Endophoto. The mucosa defect two minutes after removal. The capillaries are thrombosed. The risk of bleeding is low

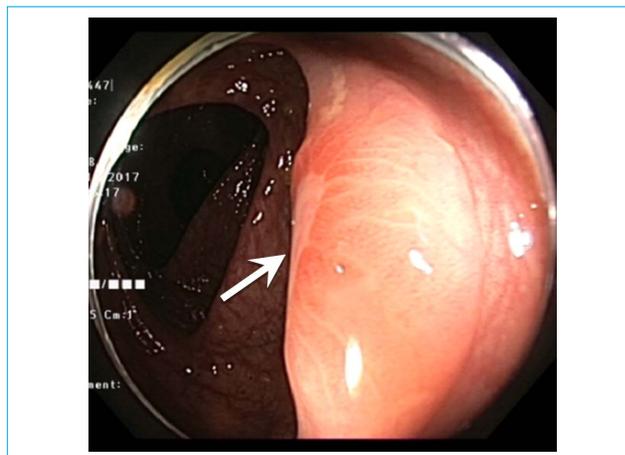


Рис. 28. Эндофото. Дефект слизистой оболочки через 8 дней после удаления. Дефект покрыт фибрином, признаков кровотечения нет

Fig. 28. Endophoto. The mucosa defect 8 days after removal. The defect is covered by fibrin with no signs of bleeding

лее удобное позиционирование этого инструмента. Это были образования, тип которых соответствовал плосковозвышенному 0-IIa и размер составлял 6–9 мм. После применения данного комбинированного метода края осматривались повторно, где во всех случаях определялись правильно уложенные прямые крипты и структура кишечных ямок неизменной слизистой оболочки I типа [15].

По гистологическому типу в 55,3 % случаев образования соответствовали зубчатому типу строения (57 образований) и в 44,7 % — незубчатому (46 образований). В одном (1,0 %) удаленном образовании (его размеры не превышали 5 мм) при ги-

стологическом исследовании был выявлен фокус тяжелой дисплазии. Вероятно, он был расположен в более глубоких слоях крипт, что не позволило определить это на этапе диагностики. После получения результатов гистологического исследования пациенту проводилась контрольная колоноскопия, признаков рецидива и злокачественного роста на месте удаленного образования в сроки 3–6–9 месяцев выявлено не было. В 8 (7,8 %) случаях образования содержали в своей структуре ворсинчатый компонент и дисплазию слабой степени. Результаты гистологического исследования представлены на рис. 29.



Рис. 29. Гистологический тип удаленных образований
Fig. 29. Histological type of removed polyps

Ни в одном случае удаление образований толстой кишки методом «холодной» петли не привело к развитию интраоперационных осложнений. Ни в одном случае не было постполипэктомического синдрома, перфораций кишки и кровотечений,

Литература / References

- Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Hankey B.F., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370
- Robertson D.J., Lieberman D.A., Winawer S.J., Ahnen D.J., Baron J.A., Schatzkin A., et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut.* 2014;63(6):949–56. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303796
- Lee S.P., Sung I.K., Kim J.H., Lee S.Y., Park H.S., Shim C.S. Risk factors for incomplete polyp resection during colonoscopic polypectomy. *Gut Liver.* 2015;9(1):66–72. DOI: 10.5009/gnl13330
- Ferlitsch M., Moss A., Hassan C., Bhandari P., Dumonceau J.M., Paspatis G., et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017;49(03):270–97. DOI: 10.1055/s-0043-102569
- Tanaka S., Oka S., Chayama K., Kawashima K. Knack and practical technique of colonoscopic treatment focused on endoscopic mucosal resection using snare. *Dig Endosc.* 2009;21(1):38–42. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00857.x
- Tate D.J., Bahin F.F., Desomer L., Sidhu M., Gupta V., Bourke M.J. Cold-forceps avulsion with adjunct snare-tip soft coagulation (CAST) is an effective and safe strategy for the management of non-lifting large laterally spreading colonic lesions. *Endoscopy.* 2018;50(1):52–62. DOI: 10.1055/s-0043-119215
- Monica F., Pecoraro G.M. Colonoscopic polypectomy: techniques and new method. *Adv Res Gastroentero Hepatol.* 2017;4(5):1–5. DOI: 10.19080/ARGH.2017.04.555650
- Dwyer J.P., Tan J.Y.C., Urquhart P., Secomb R., Bunn C., Reynolds J. et al. A prospective comparison of cold snare polypectomy using traditional or dedicated cold snares for the resection of small sessile colorectal polyps. *Endosc Int Open.* 2017;5(11):1062–8. DOI: 10.1055/s-0043-113564
- Horiuchi A., Nakayama Y., Kajiyama M., Tanaka N., Sano K., Graham D. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):417–23. DOI: 10.1016/j.gie.2013.08.040
- Salvatierra E., Spataro T., Thomas J., Sheth A., Traylor J., Jin L., et al. Regional differences in colon circumference and wall thickness. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(5):1445. DOI: 10.1016/j.gie.2010.03.858
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6):3–43. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x

требующих дополнительных мер по их остановке и/или немедленной госпитализации в стационар.

Незначительное капиллярное подтекание крови наблюдалось у всех пациентов. В двух (1,9 %) случаях, в связи с приемом пациентами антикоагулянтной терапии, период тромбирования капилляров варьировал от 5 до 10 минут. У этих пациентов пострезекционные дефекты восходящей кишки были клипированы для профилактики послеоперационного кровотечения. У остальных 72 пациентов клипирование пострезекционного дефекта не выполнялось, поскольку повреждение при данных вмешательствах поверхностное, а капиллярное кровотечение прекращалось самостоятельно.

Пациенты обследовались и лечились в соответствии с клиническими рекомендациями. Учитывая отсутствие остаточной ткани по краям пострезекционного дефекта, по данным микроструктурного эндоскопического анализа, к моменту написания статьи контрольная колоноскопия была выполнена 11 пациентам, включая случай с образованием с тяжелой степенью дисплазии; развитых аденом, интервальных раков выявлено не было.

Заключение

По результатам нашего исследования мы считаем, что полученные данные помогают обеспечить достоверную диагностику полноты выполненного эндоскопического вмешательства и возможность удаления резидуальной опухолевой ткани (если она присутствует) тотчас после его завершения, следовательно, позволяют уменьшить число рецидивов новообразований без дополнительного целенаправленного последующего биопсийного контроля.

Метод «холодного» удаления является перспективным вмешательством, которое позволяет снизить частоту рецидива образований толстой кишки и несет в себе низкий риск осложнений.

12. Mills S.E. Histology for pathologists. 4th ed. LWW, USA, 2012. 1348 p.
13. *Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Вильцанюк И.А.* Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника. Крымский терапевтический журнал. 2014;(2):38–60. [*Klyaritskaya I.L., Moshko Yu.A., Viltzanyuk I.A.* New approaches to the assessment of biopsies in inflammatory bowel disease. Crimean Journal of Internal Diseases. 2014;(2):38–60 (In Russ.)].
14. *Kachlik D., Baca V., Stingl J.* The spatial arrangement of the human large intestinal wall blood circulation. J Anat. 2010;216(3):335–43. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01199.x
15. *Kudo S., Tamura S., Nakajima T., Yamano H., Kusaka H., Watanabe H.* Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. Gastrointest Endosc. 1996;44(1):8–14. DOI: 10.1016/s0016-5107(96)70222-5

Сведения об авторах

Агейкина Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, руководитель эндоскопического отделения клиники «МЕДСИ на Ленинском проспекте».
Контактная информация: ageykina.natalia@yandex.ru; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 20/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Олейникова Нина Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: noleynikova@mc.msu.ru; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Мальков Павел Георгиевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: pmalkov@mc.msu.ru; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Данилова Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: ndanilova@mc.msu.ru; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Харлова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинической патологии Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: olga.arsenteva@gmail.com; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-1248>

Королев Юрий Михайлович — студент факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: korolyov-1997@mail.ru; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8790-8040>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; Научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: efedo@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Information about the authors

Natalia V. Ageykina* — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Endoscopic Department, MEDSI Clinic on Leninsky Prospect
Contact information: ageykina.natalia@yandex.ru; 119071, Moscow, Leninsky Ave., 20/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8726-0929>

Nina A. Oleynikova — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Contact information: noleynikova@mc.msu.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Pavel G. Malkov — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Clinical Pathology, Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Contact information: pmalkov@mc.msu.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Natalia V. Danilova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Contact information: ndanilova@mc.msu.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Olga A. Kharlova — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Department of Clinical Pathology, Medical Scientific Educational Centre, Lomonosov Moscow State University
Contact information: olga.arsenteva@gmail.com; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-1248>

Yury M. Korolev — Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
Contact information: korolyov-1997@mail.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8790-8040>

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Scientific Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University, Lomonosov Moscow State University
Contact information: efedo@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo atr., 42; 119192, Moscow, Lomonosovsky Ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Поступила: 12.09.2019 Принята: 15.01.2020 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 12.09.2019 Accepted: 15.01.2020 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров)

М.В. Маевская^{1*}, М.С. Новрузбеков², И.М. Боровков¹, Д.Г. Трофимова¹,
М.С. Жаркова¹, В.Д. Луньков³, К.Н. Луцык², О.Д. Олисов²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ООО «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: проанализировать тенденции в изменении профиля пациентов с заболеваниями печени и особенности развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на опыте двух специализированных медицинских центров.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ документации гепатологических пациентов, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета в 2013, 2014 и 2017 годах (всего 2459 пациентов); число пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) составило 651, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) — 590, с алкогольной болезнью печени (АБП) — 66, с аутоиммунными заболеваниями печени — 416, с циррозом печени (ЦП) любой этиологии — 407, другие заболевания печени — 329. Проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с ГЦР, находившихся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2017 год ($n = 86$).

Результаты. Соотношение пациентов с ХГС и ХГВ за 2013–2017 годы значительно изменилось — наблюдалось почти двукратное снижение количества обратившихся пациентов с ХГС (210 пациентов в 2013 г. и 141 пациент в 2017 г.) и увеличение числа пациентов с ХГВ (20 пациентов в 2013 г. и 45 пациентов в 2017 г.). Выявлено почти двукратное повышение общего количества пациентов с НАЖБП (163 пациента в 2013 г. и 276 пациентов в 2017 г.). Количество пациентов с АБП увеличилось с 12 пациентов в 2013 г. до 31 пациента в 2017 г. Доля пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в общей структуре обратившихся в отделение пациентов составила 20 % в 2013 г., 13,6 % в 2014 г. и 10,8 % в 2017 г. Отмечено почти двукратное снижение количества пациентов с алкогольным ЦП и ЦП, ассоциированным с HBV (73 и 17 пациентов в 2013 г. и 38 и 6 пациентов в 2017 г. соответственно) и заметное увеличение числа больных АИ ЦП и ЦП, ассоциированным с HCV (6 и 51 пациент в 2013 г. и 26 и 75 пациентов в 2017 г. соответственно). При анализе пациентов с ГЦР соотношение мужчин и женщин составило 3:1 (64 мужчины и 22 женщины), медиана возраста — 54,5 года (МКИ, 48–59). Медиана времени с момента установления хронического заболевания печени до обнаружения ГЦР составила 7,5 года (МКИ, 3–14,5). В 86 % случаев развитию ГЦР предшествовал цирроз печени (Child-Pugh A: $n = 24$; Child-Pugh B: $n = 30$; Child-Pugh C: $n = 20$), в 14 % — хронический гепатит. Вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79 % ($n = 68$), АБП — в 4 % ($n = 3$), НАЖБП — в 1 % ($n = 1$), АИГ — в 1 % ($n = 1$). В 10 % ($n = 9$) наблюдалось сочетанное поражение печени, в 5 % ($n = 4$) о предшествующем заболевании печени известно не было. Самая высокая пятилетняя выживаемость (100 %) выявлена в группе пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ) до и после трансплантации печени.

Выводы. За медицинской помощью чаще стали обращаться пациенты с НАЖБП, АБП, ХГВ; увеличилось число пациентов с аутоиммунным ЦП и ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV). На основании анализа тенденций в структуре пациентов с ГЦР можно сделать вывод о том, что главной предпосылкой развития рака служит хроническая инфекция HCV и HBV. Трансплантация печени — наиболее эффективный метод лечения ГЦР. Проведение ПВТ до и после трансплантации печени позволяет добиться статистически значимого повышения пятилетней посттрансплантационной выживаемости больных ГЦР с ХГС.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д., Луцык К.Н., Олисов О.Д. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>

Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres)

Marina V. Mayevskaya^{1,*}, Murad S. Novruzbekov², Ivan M. Borovkov¹, Darya G. Trofimova¹, Maria S. Zharkova¹, Valery D. Lunkov³, Konstantin N. Lutsyk², Oleg D. Olisov²

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ OOO Chaika Clinics, Moscow, Russian Federation

Aim. To identify trends in the structure of patients with liver diseases, in particular hepatocellular cancer (HCC), by analysing the experience of two specialised medical centres.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of hepatological patients who sought medical treatment at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University in 2013, 2014 and 2017 (total 2459 patients) was carried out. The number of patients with chronic viral hepatitis (CVH) was 651, with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — 590, with alcoholic liver disease (ALD) — 66, with autoimmune liver diseases — 416, with liver cirrhosis (LC) of any etiology 407, other liver diseases — 329. A retrospective analysis of the medical records of patients with HCC who were examined and treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 2008 to 2017 ($n = 86$) was carried out.

Results. The ratio of patients with chronic hepatitis C and B in 2013–2017 significantly changed. An almost twofold decrease in the number of patients with chronic hepatitis C (210 patients in 2013 and 141 patients in 2017) and an increase in the number of patients with chronic hepatitis B (20 patients in 2013 and 45 patients in 2017) was observed. An almost twofold increase in the total number of NAFLD patients was detected (163 patients in 2013 and 276 patients in 2017). The number of ALD patients increased from 12 patients in 2013 to 31 patients in 2017. The proportion of patients with autoimmune liver diseases in the overall structure of patients who applied to the department was 20 % in 2013, 13.6 % in 2014 and 10.8 % in 2017. An almost twofold decrease in the number of patients with alcoholic LC and LC associated with HBV was observed (73 patients and 17 patients in 2013 and 38 patients and 6 patients in 2017, respectively) as well as a noticeable increase in the number of patients with alcoholic LC and LC associated with HCV (6 patients and 51 patients in 2013 and 26 patients and 75 patients in 2017, respectively). In the analysis of HCC patients, the ratio of men to women was 3:1 (64 men and 22 women), the median age was 54.5 years (IQR 48–59). The median time from the establishment of chronic liver disease to the detection of HCC was 7.5 years (IQR 3–14.5). In 86 % of cases, the HCC development was preceded by cirrhosis (Child-Pugh A: $n = 24$; Child-Pugh B: $n = 30$; Child-Pugh C: $n = 20$), in 14 % — by chronic hepatitis. Viral liver lesions were the leading cause of HCC in 79 % ($n = 68$), ALD in 4 % ($n = 3$), NAFLD in 1 % ($n = 1$), AIH in 1 % ($n = 1$). In 10 % ($n = 9$), a combined liver lesion was observed, in 5 % ($n = 4$), no previous liver disease was known. The highest five-year survival rate (100 %) was found in the group of patients who received antiviral therapy (AVT) before and after liver transplantation.

Conclusions. NAFLD, ALD, and chronic hepatitis B patients began to seek medical help more frequently. An increase in the number of patients with autoimmune LC and LC associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection was observed. The conducted analysis of trends in the structure of HCC patients showed that chronic HCV and HBV infection is the main prerequisite for the development of cancer. Liver transplantation is the most effective treatment for HCC. AVT before and after liver transplantation allows a statistically significant increase in the five-year post-transplant survival of HCC patients with chronic hepatitis C to be achieved.

Keywords: chronic liver diseases, cirrhosis, hepatocellular cancer, liver transplantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mayevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Zharkova M.S., Lunkov V.D., Lutsyk K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее частое новообразование среди первичных злокачественных опухолей печени. В преобладающем большинстве случаев он возникает на фоне таких заболеваний, как цирроз и гепатит различной этиологии, алкогольная болезнь печени (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Ежегодно во всем мире регистрируется до 800 000 случаев летальных исходов от рака печени, что определяет социально-экономическую значимость данного заболевания для здравоохранения [1]. Высокие показатели смертности объясняются поздней диагностикой в связи с длительным бессимптомным течением ГЦР, отсутствием патогномо-

ничных симптомов, поздней манифестацией и наличием фоновых «маскирующих» заболеваний [2].

Большинство пациентов обращается в клинику на поздних стадиях болезни, когда размеры первичной опухоли превышают 2 см и средняя продолжительность жизни после верификации диагноза составляет от 6 до 20 месяцев [3–5].

Сложности ранней диагностики ГЦР и неблагоприятный прогноз для пациентов с поздно начатым лечением ориентируют медицинское сообщество на поиск не только новых лекарственных препаратов, но и эффективных способов профилактики данного заболевания, а также совершенствование методов скрининга. Особенно важной представляется

работа врачей первичного звена оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени, своевременное направление их на проведение визуальной диагностики, в частности скринингового ультразвукового исследования. Отсутствие единой статистической базы по ГЦР и отдельным нозологическим формам при заболеваниях печени усложняют истинное понимание проблемы.

Цель настоящей работы — проанализировать современные тенденции в изменении профиля пациентов с заболеваниями печени и особенности развития ГЦР на опыте двух специализированных медицинских центров в период с 2004 по 2017 год.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ проведен в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) и в Московском городском центре трансплантации печени на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (директор — академик РАН, профессор М.Ш. Хубутя).

Изучена документация пациентов, обратившихся в клинику им. В.Х. Василенко в 2013, 2014 и 2017 годах (всего 2459 пациентов), и проведено сравнение их количества по нозологическим формам в каждом временном интервале. Согласно этиологии заболевания печени пациенты были разделены следующим образом: хронический вирусный гепатит (ХВГ), $n = 651$; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), $n = 590$; алкогольная болезнь печени (АБП), $n = 66$; аутоиммунные заболевания печени, $n = 416$; цирроз печени (ЦП) любой этиологии, $n = 407$; другие заболевания печени, $n = 329$. Диагноз каждому пациенту был установлен на основании критериев, принятых в повседневной клинической практике. В группе ХВГ изучено изменение в количестве обратившихся больных с хроническим гепатитом С ((ХГС), $n = 556$) и хроническим гепатитом В ((ХГВ), $n = 95$); в группе аутоиммунных заболеваний печени — больных аутоиммунным гепатитом ((АИГ), $n = 156$), первичным билиарным холангитом (ПБХ), по старой терминологии — первичный билиарный цирроз печени ($n = 231$), первичным склерозирующим холангитом ((ПСХ), $n = 29$); в группе ЦП — больных аутоиммунным ЦП ((АИ ЦП), $n = 39$), алкогольным ЦП ($n = 165$), ЦП, ассоциированным с вирусом гепатита С ((НСV) $n = 169$), ЦП ассоциированным с вирусом гепатита В ((НВV), $n = 34$).

Проанализированы пациенты с ГЦР, находившиеся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2017 год ($n = 86$). Единственным критерием включения был установленный диагноз ГЦР. Были изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст), этиология фонового

хронического заболевания печени (табл. 1), морфофункциональная характеристика заболевания печени (цирроз, гепатит), характеристики опухолевого процесса (количество, размер и локализация очагов, вовлеченность крупных сосудов, наличие региональных и отдаленных метастазов), вид оперативного вмешательства, а также вид и сроки проведения противовирусной терапии, если такая имела место

Статистическая обработка проводилась при помощи Microsoft Excel 2011 и программного пакета SPSS V.25.0. Для анализа доли пациентов с различными заболеваниями использовался метод относительных величин. Для описания выборочного распределения больных ГЦР использовались непараметрические данные. Результаты обработки данных представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ). Качественные характеристики выборки представлены в виде таблицы частот. Сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 . При сравнении двух независимых выборок с непрерывными данными применялся U -критерий Манна — Уитни. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана — Майера с определением значимости по критерию Log Rank.

Результаты

При оценке распределения пациентов с заболеваниями печени по базе данных отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета были получены следующие результаты.

Общая доля **вирусных гепатитов** среди всех заболеваний составила по состоянию на 2017 год около 20 %, что несколько меньше показателей предыдущих годов (25,9 % в 2013 г., 24,8 % в 2014 г.). Однако соотношение пациентов с ХГС и ХГВ за эти годы значительно изменилось — наблюдалось почти двукратное снижение количества обратившихся пациентов с ХГС и аналогичное увеличение числа пациентов с ХГВ. В 2013 г. в Клинику им. В.Х. Василенко по поводу ХГС обратились 210 пациентов, в 2014 г. — 205 пациентов, в 2017 г. — 141 пациент, а по поводу ХГВ — 20, 30 и 45 пациентов соответственно. Графически эти показатели представлены на рисунке 1.

Анализ медицинской документации показал почти двукратное повышение как доли, так и общего количества пациентов с НАЖБП в период с 2013 по 2017 год. В 2013 г. в отделение гепатологии обратились 163 человека с данным заболеванием, в 2014 и 2017 гг. — 151 и 276 человек соответственно (рис. 2).

Можно говорить о более чем двукратном увеличении обращений количества пациентов с АБП в 2017 г. в сравнении с 2013 г. Диагноз АБП

Таблица 1. Распределение пациентов с ГЦР согласно этиологическому фактору хронического диффузного заболевания печени, на фоне которого развилась опухоль

Table 1. HCC patient distribution according to the etiological factor of the background chronic diffuse liver lesion

Этиологический фактор хронического диффузного заболевания печени, на фоне которого сформировался ГЦР Etiological factor of the background chronic diffuse liver lesion in the development of HCC	n (%)
Вирусы гепатитов Hepatitis viruses	68 (79)
• HCV	49 (72)
• HBV	9 (13)
• HBV + HDV	8 (12)
• HBV + HDV + HCV	2 (3)
АБП ALD	3 (4)
НАЖБП NAFLD	1 (1)
АИГ AIH	1 (1)
Неизвестна Unknown	4 (5)
Смешанная Combined	9 (10)

Примечание: HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С; HDV – вирус гепатита дельта; АБП – алкогольная болезнь печени; АИГ – аутоиммунный гепатит; НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HDV – hepatitis delta virus; ALD – alcoholic liver disease; AIH – autoimmune hepatitis; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

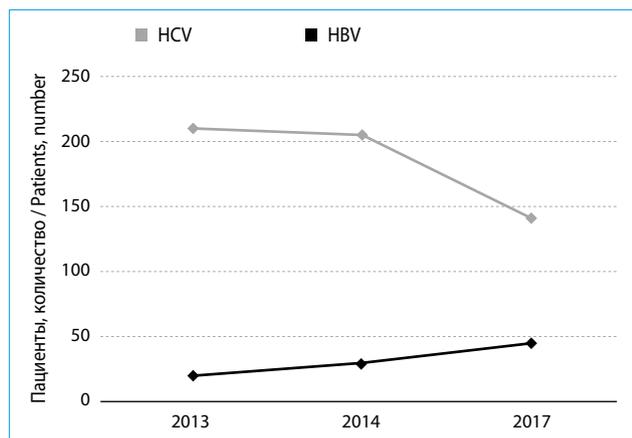


Рис. 1. Динамика количества пациентов с хроническими вирусными гепатитами, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 1. Dynamics of the number of patients with chronic viral hepatitis treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

в 2013 г. был установлен 12 пациентам, в 2014 г. – 23 пациентам, в 2017 г. – 31 пациенту (рис. 3).

Доля пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБХ, ПСХ) в общей структуре обратившихся в отделение пациентов составила 20 %

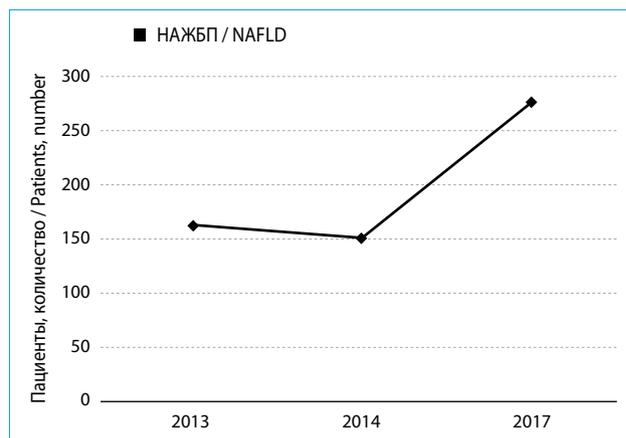


Рис. 2. Динамика количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 2. Dynamics of the number of patients with non-alcoholic fatty liver disease treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

в 2013 г., 13,6 % в 2014 г. и 10,8 % в 2017 году соответственно. Таким образом, этот показатель за 4 года снизился в 2 раза. Число больных с АИГ в 2013 г. составило 68, в 2014 и 2017 гг. – 53 и 26 человек соответственно; число больных с ПБЦ в 2013, 2014

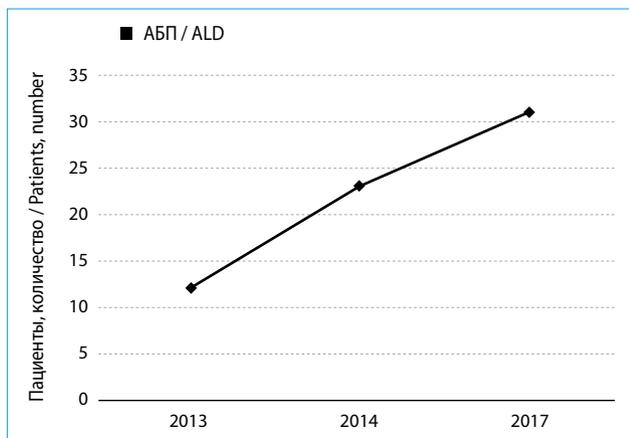


Рис. 3. Динамика количества пациентов с алкогольной болезнью печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 3. Dynamics of the number of patients with alcoholic liver disease treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

и 2017 гг. составило 100, 67 и 64 человека соответственно; с ПСХ — 6 человек в 2013 г., 9 и 6 человек в 2014 и 2017 гг. соответственно (рис. 4).

Цирроз печени (ЦП) представляет собой одну из наиболее серьезных проблем гепатологии, это финальная стадия заболеваний печени вне зависимости от этиологического фактора. Именно пациенты с ЦП — группа высокого риска развития потенциально смертельных осложнений и ГЦР, что подтверждает необходимость более пристального контроля заболеваемости в популяции. В течение всего исследуемого периода, несмотря на некоторые колебания, доля пациентов с ЦП оставалась почти неизменной и составляла около 20 % (2013 г. — 19,6 %, 2014 г. — 15,7 %, 2017 г. — 18,9 %). Мы проанализировали структуру пациентов с ЦП согласно этиологическим факторам и разделили их на следующие подгруппы: алкогольный цирроз печени, аутоиммунный цирроз печени (результат длительного течения аутоиммунного гепатита), вирусный цирроз печени вследствие хронического инфицирования HBV, HDV и HCV. Было выявлено почти двукратное снижение количества пациентов с алкогольным ЦП и ЦП, ассоциированным с HBV, и заметное увеличение числа больных АИ ЦП и ЦП, ассоциированным с HCV (рис. 5).

Таким образом, можно сделать вывод, что при одинаковом количестве обратившихся в отделение гепатологии Клиники им. В.Х. Василенко пациентов в год (около 800 человек) профиль их изменился: увеличилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией HCV, уменьшилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией HBV, уве-

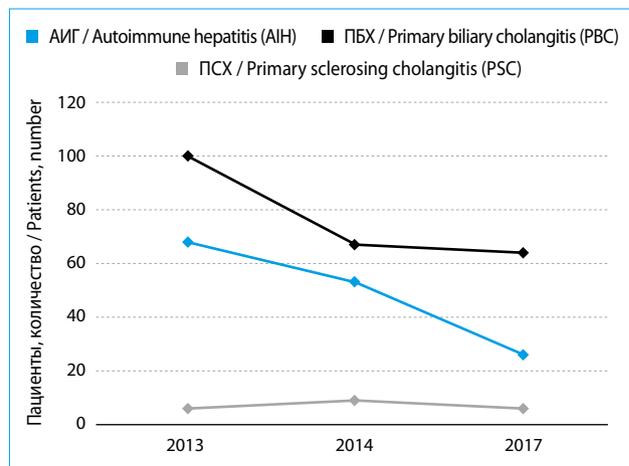


Рис. 4. Динамика количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 4. Dynamics of the number of patients with autoimmune liver diseases treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

личилось число пациентов с аутоиммунным ЦП, уменьшилось число с алкогольным ЦП.

Соотношение мужчин и женщин с ГЦР, находившиеся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, составило 3:1 (64 мужчины и 22 женщины), медиана возраста — 54,5 года (МКИ, 48–59). Медиана времени с момента установления хронического заболевания печени до обнаружения ГЦР составила 7,5 года (МКИ, 3–14,5).

В 86 % случаев развитию ГЦР предшествовал цирроз печени (Child-Pugh A $n = 24$; Child-Pugh B $n = 30$; Child-Pugh C $n = 20$), в 14 % — хронический гепатит (рис. 6).

Соотношение пациентов с ГЦР по предшествующему морфофункциональному состоянию печени: 86 % ($n = 74$) — ЦП, 14 % ($n = 12$) — хронический гепатит.

При оценке этиологии хронических диффузных заболеваний печени, на фоне которых у пациентов развился ГЦР, большинство пациентов (79 %, $n = 68$) имели ХВГ, из них 49 человек были инфицированы HCV (72 %), 9 — HBV (13 %), 8 — HBV + HDV (12 %), 2 — HBV + HDV + HCV (3 %). АБП диагностирована у 3 пациентов (4 %), НАЖБП — только у 1 пациента (1 %), АИГ также был диагностирован только у 1 пациента (1 %). У 4 пациентов этиология заболевания осталась неуточненной (5 %), 9 пациентов имели сочетание нескольких этиологических факторов (10 %) (см. табл. 1).

Вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79 % ($n = 68$), АБП — в 4 % ($n = 3$), НАЖБП — в 1 % ($n = 1$), АИГ — в 1 % ($n = 1$). Помимо этого, в 10 % ($n = 9$) наблюда-

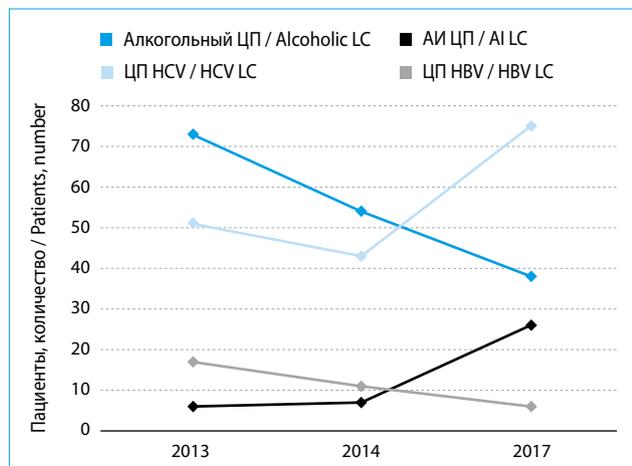


Рис. 5. Динамика количества пациентов с циррозом печени, обращавшихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Примечание: В 2013 г. в Клинику обратились 73 пациента с алкогольным циррозом, в 2014 г. — 54, в 2017 г. — 38. В 2013 г. в Клинику обратились 6 пациентов с аутоиммунным циррозом, в 2014 и 2017 гг. — 7 и 26 соответственно. В 2013 г. в Клинику обратился 51 пациент с ЦП, ассоциированным с HCV, в 2014 и 2017 гг. — 43 и 75; с ЦП, ассоциированным с HBV, — 17, 11 и 6 человек соответственно.

Fig. 5. Dynamics of the number of patients with liver cirrhosis treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

Note: In 2013, 2014 and 2017, the number of patients with alcoholic cirrhosis seeking medical treatment at the Clinic comprised 73, 54 and 38 people, respectively. 6 patients with autoimmune cirrhosis were treated at the Clinic in 2013, with this figure rising to 7 and 26 patients in 2014 and 2017, respectively. The number of patients with HCV associated liver cirrhosis was 51, 43 and 75 patients in 2013, 2014 and 2017, respectively. In 2013, 2014 and 2017, the number of patients with HBV associated liver cirrhosis was 17, 11 and 6 people, respectively.

лось сочетанное поражение печени. В 5 % ($n = 4$) о предшествующем заболевании печени известно не было (см. табл. 1).

В большинстве случаев поражение печени было монолобарным (73 %, $n = 58$), количество очагов — менее 3 (81 %, $n = 57$), максимальный размер очага — 5 (МКИ, 3–8) мм. Инвазия опухоли в крупные сосуды наблюдалась в 6 % ($n = 5$), тромбоз воротной вены — в 12 % ($n = 10$). В 9 % ($n = 8$) наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 18 пациентов были обнаружены отдаленные метастазы, преимущественно в легкие — 39 % ($n = 7$) и кости — 17 % ($n = 3$).

При анализе проводимого лечения ГЦР было выделено 2 основных направления: 1) хирургическое — трансплантация печени ($n = 75$, 87 %) и резекция печени ($n = 12$, 14 %); 2) локорегионарная терапия — инъекция этанола ($n = 14$, 16 %),

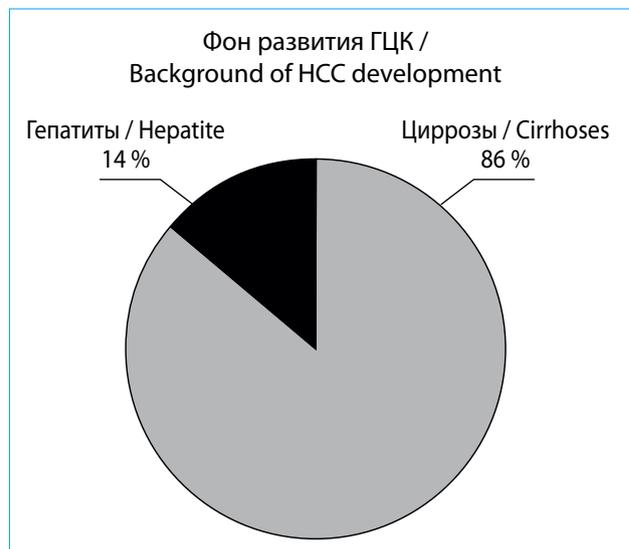


Рис. 6. Морфофункциональное состояние печени, предшествующее развитию ГЦР ($n = 86$)

Fig. 6. Morpho-functional condition of the liver preceding HCC development ($n = 86$)

химиоэмболизация ($n = 14$, 16 %), термоабляция ($n = 4$, 5 %), радиочастотная абляция ($n = 9$, 10 %).

Для анализа распределения пациентов в зависимости от сроков, схемы и исхода противовирусной терапии (ПВТ) (см. табл. 2), были сформированы 4 группы пациентов:

- группа 1: пациенты, не проходившие ПВТ ни до, ни после лечения ГЦР;
- группа 2: пациенты, проходившие ПВТ до лечения ГЦР;
- группа 3: пациенты, проходившие ПВТ после лечения ГЦР;
- группа 4: пациенты, проходившие ПВТ до и после лечения ГЦР.

При сравнительном анализе летальности были выявлены статистически значимые отличия между сравниваемыми группами. На рисунке 7 представлены кривые Каплана — Майера для каждой группы больных.

После проведения радикального лечения больных ГЦР 5-летняя выживаемость составила для 1-й группы — 50 %, для 2-й группы — 62 %, для 3-й группы — 100 %, для 4-й группы — 85 %. Таким образом, было выявлено достоверное улучшение прогноза у пациентов, которым помимо оперативного лечения проводилась также противовирусная терапия.

На основании анализа тенденций в структуре пациентов с ГЦР можно сделать вывод о том, что главной предпосылкой развития рака служит хроническая инфекция HCV и HBV. Чаще всего до манифестации ГЦР проходит 7,5 года, однако скорость развития данного заболевания во многом зависит от характера и степени выраженности предшествующей патологии. Трансплантация печени служит наиболее эффективным методом

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от сроков и исхода противовирусной терапии
Table 2. Patient distribution depending on the terms and outcome of antiviral therapy

Пациенты Patients	n (%)	Устойчивый вирусологический ответ (УВО) Persistent viral response (PVR)
Группа 1: пациенты, не проходившие ПВТ ни до, ни после лечения ГЦР Group 1: no AVT before and after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	8	0
Группа 2: пациенты, проходившие ПВТ до лечения ГЦР Group 2: AVT before HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	19	7
Группа 3: пациенты, проходившие ПВТ после лечения ГЦР Group 3: AVT after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	9	6
Группа 4: пациенты, проходившие ПВТ до и после лечения ГЦР Group 4: AVT before and after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C До хирургического лечения Before surgery	10	1
ХГС chronic hepatitis C После хирургического лечения After surgery	10	9

лечения ГЦР. Правильно подобранная схема ПВТ позволяет добиться статистически значимого повышения пятилетней посттрансплантационной выживаемости больных ГЦР с ХГС. Для этого с помощью противовирусных препаратов необходимо обеспечить достижение УВО в предтрансплантационном периоде, профилактику вирусного поражения трансплантата во время операции и терапию рецидива инфекции в постоперационном периоде.

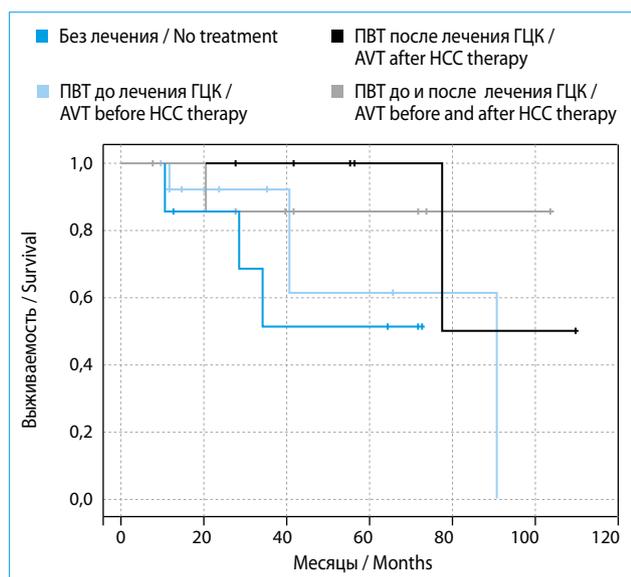


Рис. 7. Сравнительная выживаемость пациентов с ГЦР в зависимости от лечения

Fig. 7. Comparative survival of HCC patients depending on treatment

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные сигнализируют об изменении «типичной» картины пациента с патологией печени. Все чаще за медицинской помощью стали обращаться люди, страдающие заболеваниями, ранее встречавшимися в популяции достаточно редко. При этом подобные изменения коснулись не только распространенных вирусных гепатитов и циррозов, но и редких аутоиммунных заболеваний печени. Так, например, если раньше при подозрении на вирусный гепатит в 90 % обнаруживались маркеры вируса гепатита С (в 2014 г.: 210 пациентов с HCV; 20 пациентов с HBV), то в последние годы данное соотношение значительно изменилось, и практически треть случаев составляет HBV (в 2017 г.: 141 пациент с HCV; 45 пациентов с HBV).

Вирусные гепатиты. Несмотря на схожесть клинического течения ХВГ существует ряд важных для эпидемиологии различий — превалирующий путь передачи вируса и эндемичные регионы. Так, HBV, в отличие от HCV, чаще всего передается половым и перинатальным путем (от матери к ребенку), в то время как HCV — преимущественно при внутривенном введении наркотических средств и контакте с кровью [6]. Однако особенное значение в рамках нашего исследования имеют территориальные особенности распространенности [6]. В связи с этим мы считаем, что изменение заболеваемости вирусными гепатитами в РФ может быть связано с двумя факторами:

1) улучшение административных мер по маршрутизации пациентов в Москве и РФ и повышение социальной настороженности населения в отношении вирусных гепатитов, что способствует снижению заболеваемости;

2) легальный и нелегальный приток в Москву и регионы граждан стран Восточной Азии, эндемичных по HBV, что объясняет соответствующее увеличение количества пациентов с данным заболеванием.

Неалкогольная болезнь печени. Описанное почти двукратное повышение как доли, так и общего количества пациентов с НАЖБП можно связать с двумя возможными причинами.

1. Характер питания, в том числе снижение качества потребляемых продуктов питания и повышение их стоимости. В исследовании, проведенном Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ), показано, что более 70 % опрошенных обратило внимание на заметное повышение цен на мясо (79 %) и молочные продукты (72 %) [7]. В то же время около половины населения, по данным другого исследования ВЦИОМ, считает свое питание неправильным [8]. К сожалению, если придерживаться данного варианта как основного, то в скором времени можно ожидать скачок заболеваемости циррозом и ГЦР. Большую роль в развитии НАЖБП играет диетический фактор: растет потребление продуктов, способствующих развитию этого заболевания. Особенности национальных кухонь наслаиваются на эффект глобализации, что приводит к широкому употреблению фастфуда и других «нездоровых» продуктов.

2. Улучшение диагностических механизмов и более тщательное ведение медицинской статистики.

Алкогольная болезнь печени. Почти двукратное увеличение количества больных АБП мы связываем со значительным уровнем употребления спиртных напитков, а также спиртосодержащих жидкостей, что усугубляется ухудшением экономической ситуации [9].

Аутоиммунные болезни печени. Снижение количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени мы связываем с увеличением качества и доступности иммуносупрессивных и иммуномодулирующих препаратов. Данное объяснение является гипотезой и требует отдельного изучения.

Вирусные циррозы. Анализ пациентов с вирусным циррозом требует особого внимания: число больных циррозом печени, ассоциированным с HCV, увеличилось вдвое за анализируемый интервал времени, число больных циррозом печени, ассоциированным с HBV, напротив, снижается. При этом соотношение пациентов с вирусными гепатитами изменяется обратным образом. Подобное изменение соотношения пациентов с вирусным циррозом может быть связано с особенностями профиля гепатологического отделения Клиники имени В.Х. Василенко. Для определения точных

причин требуется продолжение эпидемиологических и клинических исследований в нашей стране.

Аутоиммунный и алкогольный циррозы печени. Изменения, выявленные при тщательном анализе документации (снижение общего количества АИ заболеваний на фоне увеличения как доли, так и количества пациентов с АИ ЦП и снижение числа обращений с алкогольным циррозом на фоне увеличения количества пациентов алкогольным гепатитом), не нашли у нас достоверного объяснения, что, как и в случае с вирусными циррозами, демонстрирует необходимость более детального изучения эпидемиологии.

Проведенная работа по изучению зависимости 5-летней выживаемости пациентов с ГЦР от схемы назначаемой терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) продемонстрировала наибольшую эффективность (5-летняя выживаемость — 100 %) в группе, принимавшей ПППД только после трансплантации печени. Тем не менее группа пациентов, принимавших ПППД и до, и после операции (5-летняя выживаемость — 85 %), показала наилучшие результаты лечения при более длительных сроках: пациенты, перешагнувшие рубеж в 5 лет, демонстрировали 100 % выживаемость на протяжении 8,3 года. Подобные результаты мы объясняем тем, что снижение вирусной нагрузки до пересадки органа и профилактическая элиминация вируса из крови в посттрансплантационный период обеспечивают максимальное снижение виремии, предотвращают рецидив ХГС и тем самым уменьшают риск рецидива ГЦР. Назначение именно этой схемы применения ПППД признано на данный момент наиболее целесообразным и эффективным. Мы поддерживаем позицию шведских гепатологов, опубликовавших в 2016 г. рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С, в которые они включили назначение ПППД как до трансплантации печени, так и после [10].

Заключение

Все вышеописанные заболевания, вне зависимости от их распространенности в популяции, выступают предикторами повышенного риска развития злокачественных новообразований печени. В связи с этим снижение распространенности одной формы патологии на фоне преобладания другой может означать изменение ведущего этиологического фактора развития ГЦР. Однако, согласно полученным результатам, ведущими причинами развития ГЦР все так же остаются циррозы различной этиологии (86 %) и хроническое инфицирование вирусом гепатита С (72 %), что свидетельствует о преобладании роли именно данных заболеваний в патогенезе гепатоцеллюлярного рака. Назначение ПППД как до трансплантации печени, так и после трансплантации достоверно улучшает выживаемость пациентов с ХГС и ГЦР.

Литература / References

1. *Akinyemi T., Abera S., Ahmed M., et al.* Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683–91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
2. *Kumagi T., Hiasa Y., Hirschfield G.M.* Hepatocellular carcinoma for the non-specialist. *BMJ.* 2009;339:b5039. DOI: 10.1136/bmj.b5039
3. *Тихонов И.Н., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к скринингу и ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Современная онкология. 2014;3:65–74. [*Tikhonov I.N., Pavlov Ch.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern approaches to screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Modern oncology.* 2014; 3: 65–74 (In Rus.)].
4. *Бредер В.В.* Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2017. [*Breder V.V.* Strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular cancer: dissertation for Dr. Sci. (Med.). Moscow: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 2017 (In Rus.)].
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
6. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021: на пути к ликвидации вирусного гепатита. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), июнь 2016 г. [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. World Health Organization (WHO), June 2016 (In Rus.)]. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>
7. Рост цен на товары повседневного спроса: оценки россиян. [Rising prices for consumer goods: estimates of Russians] <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115421>
8. Питание: правильное и безопасное. [Nutrition: proper and safe (In Rus.)]. <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=10047>
9. *Костикова Е.К., Покаместов Д.А., Ручкина Д.А.* Тенденции безработицы в России в кризисный период 2014–2015 годов. Мир экономики и управления. 2016;16(2):34–43. [*Kostikova E.K., Pokamestov D.A., Ruchkina D.A.* Trends in unemployment in Russia during the crisis period of 2014–2015. *The world of economics and management.* 2016; 16 (2): 34–43 (In Rus.)].
10. *Skoglund C., Lagging M, Castedal M.* No need to discontinue hepatitis C virus therapy at the time of liver transplantation. *PLoS ONE.* 2019;14(2): e0211437. DOI: 10.1371/journal.pone.021

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Новрузбеков Мурад Сафгарович — доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации печени Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Контактная информация: N.m.s@bk.ru; 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Боровков Иван Максимович — студент 5-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bigchanc97@gmail.com; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-8047>

Трофимова Дарья Георгиевна — студентка 5-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: daria.trofimova@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9944>

Information about the authors

Marina V. Maevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Murad S. Novruzbekov — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: N.m.s@bk.ru; 1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevskaya str., 3

Ivan M. Borovkov — 5 year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bigchanc97@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-8047>

Darya G. Trofimova — 5 year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: daria.trofimova@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9944>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Луньков Валерий Дмитриевич — врач-гастроэнтеролог ООО «Клиники Чайка».

Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 3. Бизнес-центр «Метрополис».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Луцык Константин Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Олисов Олег Данилович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: Dr.Olisov@gmail.com; 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propae-
deutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatol-
ogy, the Sechenov University

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Valery D. Lunkov — Gastroenterologist, ООО Chaika Clinics.

Contact information: vdlunkov@gmail.com;
125171, Moscow, Leningradskoe shosse, 16a, bld. 3, Metro-
polis business centre.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Konstantin N. Lutsyk — Cand. Sci. (Med.), Head, Surgical Unit, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: 1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevs-
kaya str., 3.

Oleg D. Olisov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Re-
search Institute for Emergency Medicine.

Contact information: Dr.Olisov@gmail.com;
1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevskaya str., 3.

Поступила: 04.09.2019 Принята: 15.12.2019 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 04.09.2019 Accepted: 15.12.2019 Published: 30.04.2020



Нутрицевтики и «фармацевтики»

Е.А. Полуэктова¹, А.Г. Бениашвили², Р.В. Масленников^{1,3,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №2 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель обзора: представить определение, классификацию нутрицевтических продуктов и их место в современной интегративной медицине.

Основные положения. Нутрицевтики — пищевые продукты и их компоненты, оказывающие положительное влияние на здоровье человека, включая профилактику и лечение болезней. К нутрицевтикам относят здоровые и функциональные пищевые продукты, а также биологически активные пищевые добавки (БАД). Здоровые пищевые продукты представляют собой полезные для здоровья пищевые продукты без какой-либо их искусственной модификации. К ним относят органические, цельные и натуральные пищевые продукты. Функциональные пищевые продукты кроме пищевой ценности также оказывают дополнительное позитивное влияние на организм человека за счет функциональных пищевых ингредиентов. БАД — дополнение к пище, содержащее один или несколько пищевых ингредиентов (витаминов, минеральных веществ, растительных компонентов, аминокислот и других). Медицинское сообщество неоднозначно относится к нутрицевтикам. Часть из них, например пробиотики, показали свою эффективность в клинических исследованиях, полезные свойства других требуют дальнейшего изучения.

Заключение. Применение нутрицевтиков, а также совместное применение с лекарственными препаратами («фармацевтиками») по показаниям, сформированным научными профессиональными сообществами на основании анализа научных исследований, может привести к повышению качества жизни населения и ее продолжительности, что представляет собой основу современного подхода к лечению заболеваний — интегративной медицины.

Ключевые слова: нутрицевтики, органические пищевые продукты, функциональные пищевые продукты, пищевые добавки, интегративная медицина

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Полуэктова Е.А., Бениашвили А.Г., Масленников Р.В. Нутрицевтики и «фармацевтики». Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):68–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75>

Nutraceuticals and Pharmaceuticals

Elena A. Poluektova¹, Allan G. Beniashvili², Roman V. Maslennikov^{1,3,*}

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

² Research Centre for Mental Health, Moscow, Russian Federation

³ Consulting and Diagnostic Centre No. 2 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

Aim. To provide a definition and classification of nutraceutical products and to show their significance in modern integrative medicine.

Background. Nutraceuticals are foodstuffs and their components, which have a positive effect on human health, including preventive maintenance and treatment of diseases. Nutraceuticals include healthy and functional foods, as well as biologically active food additives (BAFA). Healthy foods are nutritional foodstuffs without any artificial modification. These include organic, whole, and natural foods. Alongside a high nutritional value, functional food products have a positive effect on the human body due to functional food ingredients. BAFAs are food additives that contain one or several food ingredients (vitamins, mineral substances, plant components, amino acids and others). Specialists express conflicting viewpoints concerning nutraceuticals. Some nutraceuticals, such as probiotics, have confirmed their effectiveness in clinical trials, while the beneficial properties of others require further elucidation.

Conclusions. The application of nutraceuticals, as well as their combined use with pharmaceuticals, in accordance with recommendations by scientific professional associations formulated on the basis of valid research studies can lead to an improvement in the quality of the life and longevity of the population. This position forms a basis for the development of integrative medicine — a contemporary approach to the treatment of diseases.

Keywords: nutraceuticals, organic foods, functional foods, nutritional supplements, integrative medicine

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

For citation: Poluektova E.A., Beniashvili A.G., Maslennikov R.V. Nutraceuticals and Pharmaceuticals. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):68–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-68-75>

На протяжении веков врачебное искусство постоянно совершенствовалось. Помощь заболевшим сородичам при помощи минералов, трав, рыбьей чешуи, энергии солнца, воды и лечебной магии оказывали древнейшие люди [1]. В начале Нового времени Фрэнсис Бэкон и Рене Декарт призвали критически оценивать традиционные знания, заложив основы научного метода познания [2]. Девятнадцатый век подарил медицине клеточную теорию Теодора Шванна и Маттиаса Шлейдена, клеточную патологию Рудольфа Вирхова, бактериологию Роберта Коха, инфектологию Луи Пастера и множество иных открытий, которые сформировали фундамент научной медицины XX века [1]. Бурное развитие химии привело к тому, что средства для лечения (лекарственные препараты), до этого бывшие природными ингредиентами, стали синтезироваться в промышленных лабораториях. Получила признание основанная на доказательствах медицина, призванная проверить эффективность предложенных способов лечения с помощью стандартизированных статистических методов [3].

Успехи медицинской науки способствовали увеличению продолжительности жизни человека, но, как следствие данного обстоятельства, возросла частота хронических заболеваний, которые получили название «болезней цивилизации» (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и прочие) [4]. Многие пациенты с сочетанными и комбинированными заболеваниями вынуждены ежедневно принимать большое количество лекарственных препаратов. Подобная полипрагмазия нередко приводит к развитию нежелательных реакций и необходимости дополнительного назначения средств для лечения заболеваний, вызванных приемом других препаратов [5]. В связи со сложившейся ситуацией, а также в условиях неуклонно возрастающей информированности населения возрастает интерес к давно известным естественным способам поддержания здоровья и долголетия (физическая активность, оптимальный рацион, применение средств, содержащих в своем составе только натуральные компоненты).

На сегодняшний день создано несколько классов продуктов, которые в совокупности можно определить как *нутрицевтики*. Данный термин и его определение впервые сформулировал Стивен де Фелис, путем слияния слов “nutrition” (питание) и “pharmaceutical” (фармакологический препарат). *Нутрицевтики* — пищевые продукты и их компоненты, оказывающие положительное влияние на здоровье человека, включая профилактику и лечение болезней [6]. Таким образом, нутрицевтики

содержат обычные компоненты продуктов питания, в отличие от химически синтезированных «фармацевтиков». По замыслу создателей, нутрицевтики могут поддерживать здоровье и продлевать жизнь человека без развития нежелательных реакций. Однако сторонники «фармацевтиков» возражают, что эффективность нутрицевтиков не была доказана методами, принятыми в медицине, основанной на доказательствах [7].

В данном обзоре представлена основная информация относительно классификации, правового статуса и доказательной базы применения *нутрицевтиков*.

Виды нутрицевтиков

К нутрицевтикам можно отнести продукты нескольких классов: здоровые и функциональные пищевые продукты, а также биологически активные пищевые добавки (БАД).

Здоровые пищевые продукты

Здоровые пищевые продукты представляют собой полезные для здоровья пищевые продукты без какой-либо их искусственной модификации. К ним относят *органические, цельные и натуральные пищевые продукты*.

Органические пищевые продукты (растительные и животные) — продукты, выращенные в соответствии с концепцией органического фермерства, без применения ядохимикатов, химических удобрений и других технологических новшеств [8]. *Органические пищевые продукты* подлежат добровольной сертификации в США, Канаде, ЕС, Австралии, Японии и ряде других стран мира; после получения соответствующего сертификата производитель получает право наносить на упаковку специальную маркировку (рис.). В России в 2014 г. был издан ГОСТ [9], а в 2018 г. принят федеральный закон относительно органических продуктов питания, вступление которого в силу ожидается в 2020 году [10]. Данные документы в целом соответствуют аналогичным нормативным актам зарубежных стран.

Производители заявляют, что *органические пищевые продукты* полезнее, чем полученные с применением современных технологий. Однако результаты научных исследований не столь однозначны. В систематических обзорах, посвященных изучению *органических пищевых продуктов*, показано, что их потребление не влияет на концентрацию в крови антиоксидантов, витаминов А и С, глюкозы, триглицеридов, мочевой кислоты и окисленных липопротеинов низкой плотности [11]. Содержание в этих продуктах витамина С, магния, кальция,



Рис. Маркировка органических продуктов питания, прошедших специальную сертификацию, в США, Канаде, ЕС, Австралии и Японии

Fig. The labelling of organic foodstuffs certified in the USA, Canada, EU, Australia and Japan

калия и цинка значимо не отличается по сравнению с обычными продуктами [12]. Однако в отдельных исследованиях было показано, что *органические пищевые продукты* содержат больше фосфора [12] и омега-3-ненасыщенных жирных кислот [13]. Бактерии кишечной группы выявлялись одинаково часто как в *органических*, так и в обычных продуктах, но в обычных продуктах чаще выявлялись штаммы, устойчивые к антибиотикам [14].

Цельные пищевые продукты — зрелые продукты без изъятия, добавления или какого-либо другого изменения их состава, выращенные в полях или садах без химического воздействия на почву, которую удобряют исключительно отходами животного и растительного происхождения [15, 16]. К таким продуктам относятся цельные зерна без обработки (например, бурый рис), овощи и фрукты. К животной пище данный термин не применим [17]. Таким образом, *цельные пищевые продукты* можно определить как вид растительных органических продуктов, не подвергающихся последующей переработке. *Цельные пищевые продукты* противопоставляются *рафинированным растительным продуктам*, то есть продуктам, подвергающимся промышленной обработке, в частности очистке от внешней оболочки, отрубей и прочее.

Понятие *натуральных пищевых продуктов*, в отличие от описанных выше, слишком размыто и не имеет общепризнанного определения [18]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration (FDA)) сообщило, что считает натуральными те пищевые продукты, в которые не было добавлено ничего искусственного или синтетического, безотносительно способов их выращивания и производства, но подчеркнуло, что данное определение не является официальным, так как не приняты соответствующие нормативные акты [18].

Ни *цельные*, ни *натуральные пищевые продукты* не проходят специальной сертификации для признания их таковыми.

Ни в одном из нормативных актов РФ нет определения *цельных*, *натуральных* и *здоровых* пищевых продуктов.

Нет данных о том, что употребление органических и натуральных пищевых продуктов положительно влияет на качество и продолжительность жизни.

Функциональные пищевые продукты

Впервые концепция *функциональных пищевых продуктов* (food for specified health uses — FOSHU) была сформулирована в Японии в 80-х годах XX века.

Согласно определению Министерства здравоохранения, труда и процветания Японии, *функциональные пищевые продукты* — официально одобренные пищевые продукты, содержащие ингредиенты, имеющие полезные физиологические эффекты [19]. К ним могут быть отнесены продукты, имеющие в своем составе только пищевые ингредиенты и доказавшие свою эффективность и безопасность в исследованиях с участием пациентов и здоровых лиц [19].

Департамент сельского хозяйства США определяет *функциональные пищевые продукты* как пищевые продукты, которые, помимо пищевой ценности, также оказывают дополнительное позитивное влияние на организм человека и/или снижают риск развития хронических заболеваний. Действующими веществами *функциональных пищевых продуктов* служат *функциональные пищевые ингредиенты (фитохимикаты)* — оказывающие благоприятное воздействие на организм человека. В настоящее время изучается влияние следующих *функциональных пищевых ингредиентов*: растительных полифенолов на углеводный обмен, антиоксидантов черники на ментальные функции у пожилых, а также различных *фитохимикатов* на функции иммунной системы и обмен кальция. После получения достоверных научных данных о пользе применения того или иного *функционального пищевого ингредиента* решается вопрос о том, как обогатить им пищевые продукты. Возможно физическое добавление его в продукты питания, например йода в соль или отрубей в хлебобулочные изделия. Однако селекция и генная инженерия позволяют создавать особые сорта растений, обогащенные требуемыми *функциональными пищевыми ингредиентами*. Так, уже созданы

особые золотистые сорта картофеля, богатые каротиноидами, а также фиолетовые сорта, богатые антиоксидантами-антоцианами. Разрабатываются сорта кукурузы и помидоров, также богатые каротиноидами; картофеля, обогащенного фолатами; риса, содержащего антиоксиданты [20].

Уже выпущены на рынок следующие *функциональные пищевые продукты*: молочные продукты, содержащие малое количество лактозы; моцарелла с низким содержанием жира; грибы, обогащенные витамином D; полностью фруктовые батончики — заменители шоколада [20], причем последние уже представлены на российском рынке. Также на российском рынке представлены молочные *функциональные пищевые продукты*, содержащие пробиотический штамм *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* DN-173 010 (CNCM I-2494), который является *функциональным пищевым ингредиентом* продуктов линейки «Активиа». Включение их в рацион приводит к нормализации двигательной функции кишечника и уменьшает выраженность метеоризма при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием запоров [21–23] и функциональном запоре [24]. Пробиотический штамм, который добавляется в кисломолочный продукт, предварительно проходит тщательную проверку эффективности, безопасности и определения механизма его влияния на организм человека, а сам пробиотический кисломолочный продукт должен пройти целый ряд клинических исследований, подтверждающих его эффективность и его способность положительно влиять на поддержание здоровья человека.

В РФ принят ГОСТ Р 52349-2005, в котором дано следующее определение *функционального пищевого продукта* — специальный пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения, обладающий научно обоснованными и подтвержденными свойствами, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, предотвращающий дефицит или восполняющий имеющийся в организме человека дефицит питательных веществ, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе физиологически *функциональных пищевых ингредиентов*: растворимых и нерастворимых пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ, липидов, в том числе полиненасыщенных жирных кислот, полисахаридов, вторичных растительных соединений (флавоноиды, полифенолы и прочие), пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и прочих компонентов [25].

Таким образом, *функциональные пищевые продукты* позиционируются как оказывающие положительное влияние на здоровье человека за счет наличия в них определенных компонентов, в то время как *здоровые пищевые продукты* — как полезные в целом. Довольно часто *функциональные пищевые продукты* специально обогащают определенным компонентом (*функциональным пищевым ингредиентом*), в то время как здоровые

пищевые продукты не должны подвергаться какому-либо вмешательству извне.

В основе разработки *функциональных пищевых продуктов*, как правило, находятся результаты проведенных научных исследований, доказавших участие того или иного ингредиента в восстановлении или сохранении здоровья человека, *здоровых пищевых продуктов* — представление, что чем ближе процесс создания продукта к природе, тем он полезнее.

Однако некоторые продукты могут быть отнесены одновременно к обеим группам. Например, цельные зерна круп, от которых не были отделены отруби, содержат больше клетчатки [26], что позволяет рассматривать их как *функциональные пищевые продукты*. Включение в рацион продуктов из цельнозерновых круп приводит к снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и инсулина в крови, а также является профилактикой гиповитаминозов группы В [26–28].

Разработка *функциональных пищевых продуктов* является одной из задач большой группы государственных программ РФ, направленных на укрепление продовольственной безопасности и улучшение здоровья нации [29–33].

Биологически активные пищевые добавки

Биологически активные пищевые добавки (БАД) — дополнение к пище, содержащее один или несколько пищевых ингредиентов (витаминов, минеральных веществ, растительных компонентов, аминокислот и других), принимаемое внутрь в виде таблеток, капсул, жидкости и промаркированное как пищевая добавка [34–35].

Таким образом, в отличие от рассмотренных ранее пищевых продуктов, *БАД* представляют собой фармацевтические препараты, содержащие пищевые ингредиенты. От лекарственных препаратов *БАД* отличаются тем, что их действующее вещество обязательно должно быть пищевым ингредиентом, в то время как в первых часто содержатся искусственно созданные вещества, отсутствующие в обычных продуктах питания.

Большая часть *БАД* содержит поливитамины и микроэлементы. Кроме того, производятся *БАД*, содержащие пробиотические штаммы, пищевые волокна, компоненты хрящей (хондроитинсульфат, коллаген), полиненасыщенные жирные кислоты и прочие соединения. Большим разнообразием характеризуются *БАД*, применяемые в спорте. В их состав могут быть включены цельные белки, гидролизаты белков, отдельные аминокислоты, например с разветвленной углеродной цепью, креатин и углеводы.

Безопасность *БАД* обеспечивается тем, что в их составе содержатся только компоненты пищевых продуктов, следовательно, *БАД* безопасны в пределах рекомендуемых доз по определению. Однако в результате их приема возможно развитие аллергических реакций, точно так же, как и при включении в рацион некоторых продуктов питания (цитрусовых, рыбы, клубники и прочих).

Производители заявляют, что прием БАД благоприятно сказывается на здоровье потребителей. Достаточно часто эти заявления не подтверждаются ссылками на научные исследования, что, однако, не означает, что таких исследований нет вовсе. Так, например, хондроитинсульфат доказанно уменьшает выраженность боли при остеоартрозе [36], омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты — повышают показатели антиоксидантной защиты организма [37] и снижают риск развития метаболического синдрома [38], пищевые волокна оказывают положительный эффект при идиопатическом запоре [39], в серии мета-анализов была доказана также эффективность пробиотиков [40–45]. Так, пробиотики улучшают показатели функций печени при неалкогольной жировой болезни [41], снижают уровень холестерина в сыворотке крови [42], интенсивность симптомов синдрома раздраженного кишечника [43], предотвращают развитие диареи путешественников [44], уменьшают выраженность минимальной печеночной энцефалопатии [45]. Однако исследование эффективности конкретного пробиотического штамма не позволяет экстраполировать полученные результаты на другие штаммы данного вида.

Таким образом, упорядочив рынок БАД, выбрав те из них, которые содержат компоненты с доказанной активностью, можно было бы с большей степенью уверенности рекомендовать их потребителю.

Место государственных органов в регуляции применения нутрицевтиков

Согласно регламенту FDA, *здоровые и функциональные пищевые продукты* рассматриваются как обычные пищевые продукты, поэтому запрещено предоставление информации о том, что при введении в рацион данных продуктов можно проводить профилактику или лечить какие-либо конкретные заболевания [46]. Возможна маркировка пищевых продуктов, не содержащих химических добавок, как натуральных, однако данная маркировка не может обозначать, что *натуральные пищевые продукты* оказывают положительное влияние на здоровье [18].

Регулированию оборота *функциональных пищевых продуктов* в РФ посвящено несколько ГОСТов [25, 47, 48]. В тексте ГОСТ Р 55577-2013 [47] приведены требования подтверждения того, что эффективность *функционального пищевого продукта* была «обоснована при помощи утвержденных методов доказательной медицины», но без ссылок на нормативно-правовые акты, их утверждающие. В Приложениях А и Б к указанному выше ГОСТу приведены допустимые фразы для описания продукта в аннотации согласно его составу. ГОСТом Р 54059-2010 [48] утверждена классификация функциональных пищевых ингредиентов, причем один и тот же ингредиент может быть отнесен к нескольким классам; так, например, пробиотики, согласно этой классификации, «восстанавливают

микробиологию кишечной микрофлоры» и «поддерживают формирование клеток иммунной системы кишечника». Производитель, ссылаясь на данный ГОСТ, может выносить данные свойства в аннотацию к функциональному пищевому продукту.

Положение БАД в США регламентируется Законом о пищевых добавках (Dietary Supplement Health and Education Act), принятом Конгрессом США в 1994 году [34]. Согласно данному закону, БАД рассматриваются как продукты питания. В аннотации к БАД разрешено указывать характер влияния на организм без указания конкретного заболевания, например «укрепляет суставы», «улучшает деятельность сердца». После таких фраз необходимо указание на то, что «данное утверждение не было изучено FDA» и что «данный препарат не может быть использован для диагностики, лечения и профилактики какого-либо заболевания». Если в составе БАД находятся только компоненты, которые применялись до 15 октября 1994 г., дополнительных свидетельств об их безопасности не требуется, так как считается, что безопасность была доказана на практике. Если же в составе содержатся ингредиенты, которые не применялись ранее указанной даты, в FDA необходимо предоставить свидетельства их безопасности. В том случае, если свидетельства, подтверждающие безопасность, окажутся недостаточно убедительными, включение их в состав БАД может быть запрещено, кроме того, FDA может отозвать с рынка БАД, уже находящийся в продаже, если появятся данные, ставящие под сомнение безопасность его применения.

В ЕС обращение БАД регламентируется Директивой о пищевых добавках (Food Supplements Directive), изданной в 2002 году [49]. Согласно этому документу, перед выходом БАД на рынок должна быть доказана его безопасность в рекомендуемых дозах. Так же как и в США, БАД считаются продуктами питания, а не лекарственными препаратами, и не могут содержать указание на возможность их применения при конкретных заболеваниях.

Федеральной закон РФ № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» [35], также относит БАД к пищевым продуктам. Регулированию БАД в РФ посвящено несколько санитарных правил и большое количество ГОСТов. Согласно Федеральному закону РФ № 38-ФЗ «О рекламе» [50], реклама БАД не должна создавать впечатление о том, что они являются лекарственными средствами или обладают лечебными свойствами, содержать ссылки на конкретные случаи излечения людей и улучшения состояния их здоровья в результате применения БАД. В рекламе БАД не должно также содержаться указание на конкретные заболевания и их симптомы, которые могут быть устранены с их помощью [51].

Таким образом, государственные регуляторные структуры практически во всех странах сходятся во мнении: в том случае, если производитель заявляет, что производимый продукт может

применяться для профилактики и/или лечения какого-либо заболевания, то такой продукт должен быть зарегистрирован установленным образом как лекарственное средство.

Однако процедуре регистрации лекарственного препарата всегда предшествует весьма долгий и дорогостоящий процесс клинических испытаний. Тестируемый природный пищевой компонент, как правило, не подлежит патентной защите, то есть сразу после регистрации данного БАДа в качестве лекарства другие фармацевтические компании получают право зарегистрировать аналогичные лекарственные препараты, получив конкурентное преимущество, поскольку не понесли финансовых затрат на проведение клинических исследований. Кроме того, многие производные растительного сырья (вытяжки, настои и т.п.) достаточно сложно подвергнуть фармакопейной спецификации, часто необходимой для регистрации лекарственного препарата.

Представляется, что имеющаяся в настоящее время законодательная база для *нутрицевтиков* направлена на регуляцию отношений «производитель-потребитель» и полностью соответствует концепции о защите здоровья населения, поскольку разрешение регистрировать данную группу продуктов питания и БАД как лекарственные препараты приведет к тому, что недобросовестные производители начнут дезинформировать потребителя, заявляя о наличии у их продуктов не существующих полезных свойств. Так, уже появились шампуни с пробиотиками, якобы улучшающие рост волос. Однако, помимо отношений «производитель – потребитель», существуют еще отношения «производитель – специалист» и «специалист – потребитель», которые находятся в области деятельности профессиональных научных обществ, а не указанных нормативных актов.

Место профессиональных научных обществ в регуляции применения нутрицевтиков

Производителям нутрицевтиков запрещено сообщать, что их продукт может предотвратить или ле-

чить какое-либо конкретное заболевание. Однако, как было указано выше, на сегодняшний день уже накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая эффективность *нутрицевтиков*.

Профессиональные научные общества и проводимые ими образовательные мероприятия для специалистов здравоохранения могли бы стать своеобразным «фильтром», отбирающим из огромной массы *нутрицевтиков* уже доказавшие свою эффективность, а также структурирующим показания и противопоказания для назначения *функциональных продуктов питания* и БАД, что в конечном счете приведет к повышению качества оказываемой медицинской помощи.

Заключение

Помимо лекарственных препаратов («фармацевтиков»), на основе пищевых продуктов было создано несколько классов продуктов для улучшения состояния здоровья человека – нутрицевтиков.

В настоящее время государственные органы, регулирующие оборот лекарственных средств, практически во всех странах мира обоснованно запрещают производителям сообщать потребителям о том, что нутрицевтики могут применяться для профилактики и/или лечения конкретных заболеваний. Профессиональные научные общества специалистов призваны сообщать научно доказанную информацию об эффективности данных продуктов врачам-специалистам.

Представляется, что совместное применение «фармацевтиков» и нутрицевтиков по показаниям, сформированным научными профессиональными сообществами на основании анализа научных исследований, приведет к существенному повышению качества жизни населения и ее продолжительности. Подобное объединение, а не противопоставление различных концепций, представляет собой основу современного подхода к лечению заболеваний – *интегративной медицины* [52].

Литература / References

1. Сорокина Т.С. История медицины. Учебник для медицинских вузов. М.: Академия, 9-е изд., 1999, 558 с. [Sorokina T.S. The history of medicine. Textbook for medical institutions. Moscow: Academy, 9th ed., 1999, 558 p. (in Rus.)]
2. Бессонов Б.Н. История и философия науки: Учебное пособие для магистров. Люберцы: Юрайт, 2016, 394 с. [Bessonov B.N. History and Philosophy of Science: Textbook for Master Students. Lyubertsy: Yurayt, 2016, 394 p. (in Rus.)]
3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: учебное пособие для студ. высш. мед. учебных заведений и сист. послевуз. проф. образования. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008, 240 с. [Greenhalgh T. The Basics of Evidence-Based Medicine: a tutorial for students of Higher medical educational institutions and postgraduate vocational education. Moscow: GEOTAR-MED, 2008, 240 p. (in Rus.)]
4. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации. Экология человека. 2003.4:8–11 [Agadzhanyan N.A., Chizhov A.Ya., Kim T.A. Diseases of civilization. Human ecology. 2003.4: 8–11 (in Rus.)]
5. Coleman J.J., Pontefract S.K. Adverse drug reactions. Clin Med (Lond). 2016;16(5):481–485 <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>
6. Brower V. Nutraceuticals: poised for a healthy slice of the healthcare market? Nat Biotechnol. 1998;16:728–731 <https://doi.org/10.7861/10.1038/nbt0898-728>
7. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.). М.: НБЮДИАМЕД, 2009, 80 с. [Formulary committee of RAMS. Report on the state of drug provision of the population in the Russian Federation (2008). Moscow: NEWYAMED, 2009, 80 p. (In Rus.)]
8. Organic Foods Production Act of 1990 Available at: [https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/Organic_Foods_Production_Act_of_1990_\(OFPA\).pdf](https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/Organic_Foods_Production_Act_of_1990_(OFPA).pdf)
9. ГОСТ Р 56104-2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые органические. Термины и определения. [GOST R 56104-2014. National standard of the Russian Federation. Organic food products. Terms and definitions (In Rus.)]. URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/58756>
10. Федеральный закон от 03.08.2018 № 280-ФЗ «Об органической продукции и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации». Опубликован 03.08.2018 на официальном интернет-портале правовой информации <http://www.pravo.gov.ru>

- [Federal Law No. 280-FZ of 03.08.2018 "On Organic Products and on Amending Certain Legislative Acts of the Russian Federation". Published on 08/03/2018 on the official Internet portal of legal information <http://www.pravo.gov.ru> (in Rus.)]
11. *Dangour A.D., Lock K., Hayter A., Aikenhead A., Allen E., Uauy R.* Nutrition-related health effects of organic foods: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(1):203–10 <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29269>
 12. *Dangour A.D., Dodhia S.K., Hayter A., Allen E., Lock K., Uauy R.* Nutritional quality of organic foods: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):680–5 <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28041>
 13. *Srednicka-tober D., Baranski M., Seal C., et al.* Composition differences between organic and conventional meat: a systematic literature review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016;115(6):994–1011 <https://doi.org/10.1017/S0007114515005073>
 14. *Smith-Spangler C., Brandeau M.L., Hunter G.E., et al.* Are Organic Foods Safer or Healthier Than Conventional Alternatives?: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2012;157:348–366. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00007>
 15. *Turner N.* Fertility Pastures 2nd Edition. Acres U.S.A., 2009, 195 p.
 16. *Conford P., Porritt J.* The Development of the Organic Network, Linking People and Themes, 1945–95. Floris Books, 2011, 477 p.
 17. *Campbell T.C., Jacobson H.* Whole, Rethinking the Science of Nutrition. Benbella Books, 2014, 352 p.
 18. Use of the Term Natural on Food Labeling. Available at: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition/use-term-natural-food-labeling>
 19. Food for Specified Health Uses (FOSHU). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/02.html>
 20. Basics about Functional Food US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. July 2010. Available at: <https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/00000000/NPS/FinalFunctionalFoodsPDFReadVersion6-25-10.pdf>
 21. *Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P., et al.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):475–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x>
 22. *Agrawal A., Houghton L.A., Morris J., et al.* Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(1):104–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x>
 23. *Guyonnet D., Woodcock A., Stefani B., Trevisan C., Hall C.* Fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 improved self-reported digestive comfort amongst a general population of adults. A randomized, open-label, controlled, pilot study. *J Dig Dis.* 2009;10(1):61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2008.00366.x>
 24. *Yang Y.X., He M., Hu G., et al.* Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol.* 2008;14(40):6237–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6237>
 25. ГОСТ Р 52349-2005. Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения. [GOST R 52349-2005. Food Products. Functional food products. Terms and definitions (in Rus.)] URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/2161/>
 26. *Bruce B., Spiller G.A., Kleway L.M., Gallagher S.K.* A diet high in whole and unrefined foods favorably alters lipids, antioxidant defenses, and colon function. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(1):61–7 <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718915>
 27. Веселовский К. Б. Витамины, минеральные макро- и микронутриенты: справочное руководство. М.: АИРО-XXI, 2013, 574 с. [*Veselovsky K.B.* Vitamins, mineral macro- and micronutrients: a reference guide. Moscow: AIRO-XXI, 2013, 574 p. (in Rus.)]
 28. *Mckeown N.M., Meigs J.B., Liu S., Wilson P.W., Jacques P.F.* Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):390–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.390>
 29. Распоряжение Правительства РФ от 29.06.2016 № 1364-р «Об утверждении Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года». [Order of the Government of the Russian Federation No. 1364-r of June 29, 2016 "On the approval of the Strategy for improving the quality of food products in the Russian Federation until 2030". (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 30. Распоряжение Правительства РФ от 17.04.2012 № 559-р (ред. от 13.01.2017) «Об утверждении Стратегии развития пищевой и перерабатывающей промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». [Order of the Government of the Russian Federation No. 559-r of 04.17.2012 (as amended on 01/13/2017) "On the approval of the Development Strategy of the food and processing industry of the Russian Federation for the period until 2020". (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 31. ВП-П8-2322. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года (утв. Правительством РФ 24.04.2012 № 1853п-П8). [VP-P8-2322. A comprehensive program for the development of biotechnology in the Russian Federation for the period until 2020 (approved by the Government of the Russian Federation on 24.04.2012 No. 1853p-P8) (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 32. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года». [Order of the Government of the Russian Federation No. 164-r of 05.02.2016 "On approval of the Strategy of actions in the interests of senior citizens in the Russian Federation until 2025". (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 33. Распоряжение Правительства РФ от 03.07.2014 № 1215-р «Об утверждении Концепции развития внутренней продовольственной помощи в Российской Федерации». [Order of the Government of the Russian Federation No. 1215-r of 03.07.2014 "On approval of the Concept for the Development of Domestic Food Aid in the Russian Federation". (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 34. Dietary Supplement Health and Education Act. Public Law 103-417. Available at: https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA_Wording.aspx
 35. Федеральный закон от 2 января 2000 г. № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов». [Federal Law No. 29-FZ of January 2, 2000 "On the Quality and Safety of Food Products" (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
 36. *Honvo G., Bruyère O., Geerinck A., Veronese N., Reginster J.Y.* Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther.* 2019;36(5):1085–99. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w>
 37. *Heshmati J., Morvaridzadeh M., Maroufizadeh S., et al.* Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2019;104462. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104462>
 38. *Jang H., Park K.* Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019;61:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.032>
 39. *Christodoulides S., Dimidi E., Fragkos K.C., Farmer A.D., Whelan K., Scott S.M.* Systematic review with meta-analysis: effect of fibre supplementation on chronic idiopathic constipation in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(2):103–16. <https://doi.org/10.1111/apt.13662>

40. Probiotics: What You Need To Know. Available at: <https://nc.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm>
41. Liu L., Li P., Liu Y., Zhang Y. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64(12):3402–412 <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05699-z>
42. Mo R., Zhang X., Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc).* 2019;152(12):473–81. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.09.007>
43. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E., Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–60. <https://doi.org/10.1111/apt.15001>
44. McFarland L.V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27:11–9. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.007>
45. Cao Q., Yu C.B., Yang S.G., et al. Effect of probiotic treatment on cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *HBPD INT.* 2018;17(1):9–16. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.00>
46. Food Labeling & Nutrition Available at: <https://www.fda.gov/food/food-labeling-nutrition>
47. ГОСТ Р 55577-2013. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые специализированные и функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности. [GOST R 55577-2013. National standard of the Russian Federation. Specialised and functional food products. Information on the hallmarks and effectiveness. (in Rus.)] URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/55874/>
48. ГОСТ Р 54059-2010. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые функциональные. Ингредиенты пищевые функциональные. Классификация и общие требования. [GOST R 54059-2010. National standard of the Russian Federation. Functional food products. Functional food ingredients. Classification and general requirements. (in Rus.)] URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/50895/>
49. Food Supplements Directive: Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>
50. Федеральный закон от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе». [Federal Law No. 38-FZ of 13.03.2006 “On Advertising”. (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
51. Постановление Пленума ВАС РФ от 08.10.2012 № 58 «О некоторых вопросах практики применения арбитражными судами Федерального закона “О рекламе”» [Decisions of the Plenum of the Supreme Arbitration Court of the Russian Federation No. 58 of 08.10.2012 “On Certain Issues of the Application Practice of the Federal Law “On Advertising” by Arbitration Courts”. (in Rus.)] URL: <http://www.pravo.gov.ru>
52. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? Available at: <https://nc.nih.gov/health/integrative-health>

Сведения об авторах

Полужетова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Российская Федерация. Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Масленников Роман Вячеславович* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач общей практики государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения города Москвы». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Information about the authors

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Research Centre for Mental Health. Contact information: beniashvilia@yandex.ru; 115522, Moscow, Kashirskoe shosse, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-3760>

Roman V. Maslennikov* — Cand. Sci. (Med.), Assist., Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), General practitioner, Consulting and Diagnostic Centre No. 2 of the Moscow Department of Healthcare. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Поступила: 30.10.2019 Принята: 30.11.2019 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 30.10.2019 Accepted: 30.11.2019 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Д.И. Абдулганиева³, С.А. Алексеенко⁴, Н.Ю. Ивашкина², Н.В. Корочанская⁵, С.Н. Маммаев⁶, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Трухманов¹, Ю.П. Успенский⁷, В.В. Цуканов⁸, О.С. Шифрин¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, А.И. Ульянин^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН, Красноярск, Российская Федерация

Цель: представить практические рекомендации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых.

Основные положения. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. К основным функциям пробиотиков относятся: поддержка колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных метаболитов, продукция субстратов, необходимых для макроорганизма, а также регуляция местного и адаптивного иммунного ответа. Пробиотики могут быть зарегистрированы на территории РФ как биологически активные добавки (БАД) к пище или как лекарственные средства (ЛС) в соответствии с микробиологическими стандартами и законодательными требованиями РФ. К пробиотикам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАД для взрослых, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* и грибы рода *Saccharomyces*, к пробиотикам, зарегистрированным в качестве ЛС, — бактерии рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus* и грибы рода *Saccharomyces*. В состав отдельных зарегистрированных на территории РФ пробиотиков включены пробиотические штаммы, подтвердившие свою эффективность для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи, профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни, эрадикации инфекции *H. pylori*, а также для лечения синдрома раздраженного кишечника и функционального запора.

Заключение. Клиническая эффективность пробиотиков зависит от входящих в его состав пробиотических штаммов и подтверждается путем сравнительного анализа результатов надлежащих клинических

исследований. Не во всех пробиотиках, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД или ЛС, идентифицирован штамм, что не гарантирует развитие ожидаемого клинического эффекта.

Ключевые слова: пробиотик, пробиотический штамм, острая диарея, антибиотик-ассоциированная диарея, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, эрадикация *H. pylori*, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, паучит, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ивашкина Н. Ю., Корочанская Н. В., Маммаев С. Н., Полуэктова Е. А., Трухманов А. С., Успенский Ю. П., Цуканов В. В., Шифрин О. С., Зольникова О. Ю., Ивашкин К. В., Лапина Т. Л., Масленников Р. В., Ульянин А. И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):76–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>

Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Diana I. Abdulganieva³, Sergey A. Alekseenko⁴, Natalya Yu. Ivashkina², Natalya V. Korochanskaya⁵, Suleyman N. Mammaev⁶, Elena A. Poluektova¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Yury P. Uspensky⁷, Vladislav V. Tsukanov⁸, Oleg S. Shifrin¹, Oxana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Anatoly I. Ulyanin^{1*}

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁴ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

⁷ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" — Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. To provide practical recommendations on the use of probiotics for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults.

General provisions. Probiotics are living microorganisms that benefit the health of the host when administered in adequate amounts. The main functions of probiotics include the support for colonisation resistance, the metabolism of food substrates and utilisation of end metabolites, the production of substrates necessary for the macro-organism, as well as the regulation of local and adaptive immune responses. Probiotics can be registered in the Russian Federation as biologically active food additives (BAFA) or as pharmaceutical products (drugs) in accordance with the microbiological standards and legislative requirements of the Russian Federation. The probiotics registered in the Russian Federation as BAFA for adults include bacteria of the *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, and *Escherichia* genera, and fungi of the *Saccharomyces* genus; probiotics registered as drugs — bacteria of *Lactobid*, *Lactobacid*, *Escherichia* and *Enterococcus* genera and fungi of the *Saccharomyces* genus. Some probiotics registered in the Russian Federation include probiotic strains that have proved to be effective for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea, the prevention of *C. difficile*-associated disease, the eradication of *H. pylori* infection, as well as for the treatment of irritable bowel syndrome and functional constipation.

Conclusions. The clinical efficacy of probiotics depends on the probiotic strains included in their composition and is confirmed by a comparative analysis of the results of appropriate clinical studies. Not all probiotics registered in the Russian Federation as BAFA or drugs contain bacterial or fungal strains; as a result, the expected clinical effect may not be achieved.

Keywords: probiotic, probiotic strain, acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *C. difficile*-associated disease, *H. pylori* eradication, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pouchitis, irritable bowel syndrome, functional constipation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspensky Yu.P., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Ulyanin A.I. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):76–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89>

1. Пробиотики

1.1 Определение

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [1].

В качестве пробиотиков чаще всего применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Bacillus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces* [2].

Помимо пробиотиков на здоровье человека также оказывают влияние *пребиотики*. К пребиотикам относятся ферментируемые микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося таким образом пользу здоровью организма хозяина. К наиболее важным группам пребиотиков относят фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды [3].

Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название *синбиотиков* [4].

1.2 Роды, виды и штаммы пробиотических продуктов

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например: *Lactobacillus casei* DN-114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными эффектами при его применении, подтвержденными клиническими исследованиями.

1.3 Механизм действия пробиотиков

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида или даже штамма. Ниже представлены основные механизмы действия и функции пробиотиков.

Поддержание колонизационной резистентности

В основе колонизационной резистентности лежит способность пробиотических штаммов предотвращать колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их активности и способности к размножению вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.) [5].

Метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека

Находясь в просвете кишечника, пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (например, первичные желчные кислоты) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. К таким ферментам, в частности, относятся β -галактозидаза (осуществляет гидролиз β -галактозидов в моносахариды) и гидролаза желчных солей (участвует в деконъюгации желчных кислот и их солей) [6].

Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат и бутират, поддерживающие регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [7]. В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы продуцируют различные медиаторы — допамин (участвует в формировании мотивации и поведенческих реакций, является предшественником норадреналина и адреналина), норадреналин (регулирует процессы в центральной нервной системе (ЦНС), ответственные за бодрствование, запоминание, обучение и внимание), серотонин (регулирует желудочно-кишечную секрецию и перистальтику, вазоконстрикцию и психоэмоциональный статус), гамма-аминомасляную кислоту (основной ингибиторный нейротрансмиттер в ЦНС), ацетилхолин (основной медиатор в холинергических нервных путях) и гистамин (медиатор гистаминовых рецепторов в клетках ЦНС, ЖКТ, сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем) [8].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан [8] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека — рибофлавин (витамин В₂), кобаламин (витамин В₁₂) и фолиевую кислоту (витамин В₉) [9].

Регуляция местного и адаптивного иммунного ответа

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза

противовоспалительных цитокинов (в основном Ил-4 и Ил-10). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [10].

2. Медицинские требования к пробиотикам

2.1 Регламент регистрации пробиотиков в РФ

Пробиотики могут быть зарегистрированы на территории РФ в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) или в качестве лекарственных средств (ЛС) в соответствии с законодательными актами Российской Федерации.

Безопасность пробиотиков, зарегистрированных как в качестве БАД, так и в качестве ЛС, должна соответствовать строгим микробиологическим стандартам, которые определяются Единными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору, и контролируются Роспотребнадзором [11].

Биологически активные добавки к пище (БАД) – это природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции [12].

Для реализации пробиотиков на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕЭС) в качестве БАД пробиотики должны соответствовать гигиеническим требованиям безопасности пищевой продукции, установленным в Приложениях 1, 2, 3 технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) [13].

После подтверждения соответствия образцов указанным выше гигиеническим требованиям безопасности пищевой продукции принимается решение о государственной регистрации БАД с внесением в Единый реестр свидетельств о государственной регистрации, который контролируется Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) [12].

В целях предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей, Роспотребнадзором утверждена и внесена в Единый реестр систем добровольной сертификации (ДСС) «Система добровольной сертификации биологически активных добавок к пище, пищевых добавок и пищевых продуктов, полученных из генетически модифицированных источников» – в рамках которой предусматривается подтверждение качества про-

дукции в соответствии с постановлением СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)». ДСС для пробиотиков, зарегистрированных в качестве БАД, подтверждает эффективность и соответствие свойств пробиотика, декларированных производителем или импортером. Нанесение информации на этикетку БАД (и/или на потребительскую (вторичную) упаковку БАД, инструкцию к применению, вкладыш и т.д.) об эффективности использования пробиотика в качестве БАД возможно только после проведения добровольной сертификации БАД и наличия вышеуказанного сертификата соответствия.

При регистрации пробиотиков в качестве БАД на территории Российской Федерации информация на этикетке должна включать:

- *надпись: «Биологически активная добавка к пище»;*
- *название: «БАД к пище»;*
- *надпись: «Не является лекарством»;*
- *ингредиентный состав вместе со вспомогательными компонентами;*
- *форму выпуска и упаковки;*
- *область применения, с указанием, источником каких пищевых биологически активных веществ является БАД;*
- *процент от адекватного уровня потребления;*
- *дозировку;*
- *рекомендации по применению;*
- *противопоказания;*
- *условия хранения, срок годности;*
- *сведения о возможности реализации в аптечных учреждениях и специализированных магазинах или отделах продовольственных магазинов по продаже диетических продуктов;*
- *номер технических условий производства (для отечественных БАД);*
- *название организации-изготовителя и ее юридический адрес (для импортируемых на территорию РФ продуктов – страна происхождения и наименование фирмы-изготовителя);*
- *номер и дату выдачи свидетельства о государственной регистрации;*
- *реквизиты и контактный телефон организации, уполномоченной принимать претензии от потребителей.*

Регистрация пробиотика в качестве ЛС осуществляется согласно требованиям Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [14]. Для пробиотиков, зарегистрированных как ЛС, применимы правила оборота ЛС, определенные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 июля 2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе

иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [15].

Пробиотик, зарегистрированный в качестве ЛС, идентифицируется как иммунобиологический лекарственный препарат, который содержит живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Такие пробиотики должны соответствовать фармакопейным требованиям получения производственного штамма и его посевного материала для формирования производственной биомассы, а также требованиям качества ЛС для определенной лекарственной формы [16].

Зарегистрированный в качестве ЛС пробиотик должен быть отнесен к определенной фармакотерапевтической группе (пробиотик, эубиотик, противодиарейное средство, пробиотик или эубиотик из группы медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП-пробиотик или МИБП-эубиотик)) и классифицироваться в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХК). Зарегистрированные в качестве ЛС на территории РФ пробиотики имеют следующие коды АТХК: сахаромицеты *Boulardii* (A07FA02), противодиарейные микроорганизмы (A07FA), лактобациллы (G01AX14), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту (A07FA01), и микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами (A07FA51). Некоторые из зарегистрированных в качестве ЛС пробиотиков могут иметь одинаковый состав, но при этом отличаться по АТХК и принадлежности к фармакотерапевтической группе.

2.2 Дозы и эффективность пробиотиков

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) [17], однако эффективная суточная доза пробиотика может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска.

Определение оптимальной дозировки должно основываться на результатах клинических исследований, демонстрирующих развитие ожидаемых благоприятных эффектов конкретного штамма пробиотика в указанной дозе.

Сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности пробиотика также является необходимым условием для его эффективного применения.

Немаловажным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов и поступление достаточного количества КОЕ в толстую кишку, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта — высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [18]. Инструментом скрининга

для определения выживаемости потенциальных пробиотиков в верхних отделах ЖКТ служат тесты *in vitro*, воспроизводящие условия его проксимальных отделов и способные помочь определению оптимального количества КОЕ в пробиотике.

Несмотря на многообразие лекарственных форм (капсула, таблетки, саше, назальные спреи и прочие), преимущественной формой доставки пробиотических штаммов в толстую кишку служат капсулы и микрокапсулы, изготовленные из синтетических, полусинтетических или натуральных полимеров, обеспечивающие сохранность пробиотических штаммов в агрессивной среде верхних отделов пищеварительного тракта и обеспечивающие последовательное их высвобождение на протяжении ЖКТ в метаболически активном состоянии [19, 20].

В пробиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок. Такая форма сохранения штаммов увеличивает срок годности пробиотика, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [21].

Необходимо отметить, что некоторые пробиотики, выпускающиеся в иных формах (порошки, растворы, саше и пр.), доказали свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях надлежащего качества.

3. Обзор пробиотических штаммов, зарегистрированных в РФ

К пробиотикам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАД для взрослых, в состав действующих веществ которых не входят пробиотические добавки (инулин, пектин, лактоза, фруктоолигосахариды и пр.), витамины и микроэлементы, иммуноглобулины, метаболиты (в том числе нуклеотиды) или продукты жизнедеятельности микроорганизмов, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Escherichia* и грибы рода *Saccharomyces*. Пробиотики, в составе которых содержатся данные микроорганизмы, перечислены в Едином реестре свидетельств о государственной регистрации и разрешены к продаже на территории РФ (по состоянию на октябрь 2019 г.) (табл. 1).

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве ЛС, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, а также грибами рода *Saccharomyces* (табл. 2).

4. Клиническое применение

Не все пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве БАД или ЛС, имеют указание штамма. В таком случае развитие ожидаемого эффекта от пробиотика не гарантировано.

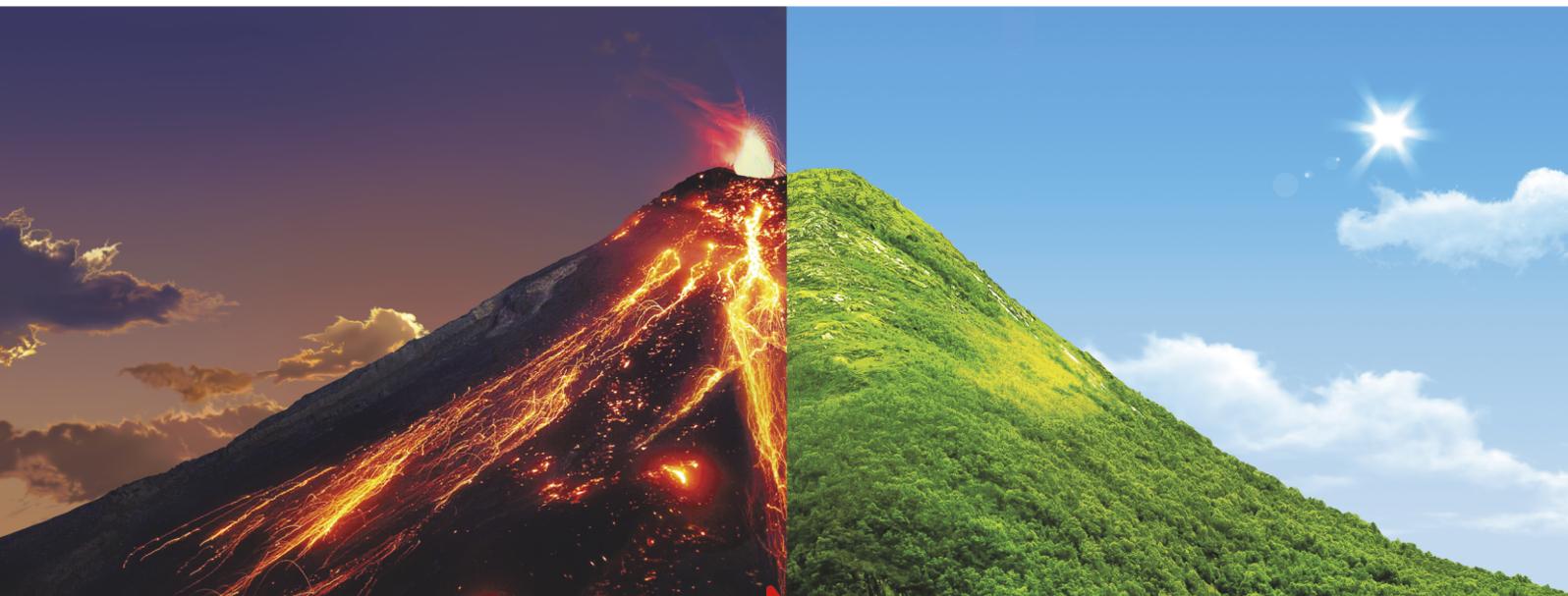


Флориоза

микротре польза



ПОСЕТИТЕ САЙТ
Florioza.ru



КОГДА МИКРОФЛОРЕ УГРОЗА

**СОВРЕМЕННЫЙ ИТАЛЬЯНСКИЙ
ПРЕ- и ПРОБИОТИК
ДЛЯ ФИЗИОЛОГИЧНОГО
ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ**



- 1 ОСОБЫЕ ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ШТАММЫ БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИЙ¹**
- 2 ВЫСОКАЯ ДОЗИРОВКА ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ²**
- 3 СОДЕРЖИТ ИНУЛИН 800 МГ¹**
- 4 ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В**
- 5 РАЗРАБОТАНО И ПРОИЗВЕДЕНО В ИТАЛИИ**

Источники: 1. Листок-вкладыш для биологически активной добавки к пище Флориоза ВитаСтронг. 2. Сравнительный вывод сделан на основании изучения составов пробиотических препаратов, представленных на фармацевтическом рынке РФ, IMS Health, сентябрь 2019 г.

Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.Е.001326.04.19 от 09.04.2019 г.

Представительство компании "Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд" в России. Адрес: Россия, 107023, г. Москва, ул. Электровзаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30. Тел.: +7 (495) 234-56-11

www.sunpharma.com



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

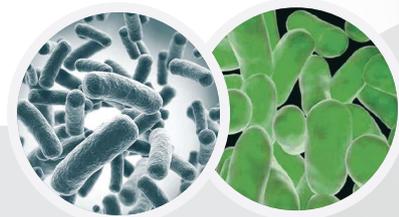
ПробиоЛог

КАЛЕЙДОСКОП ПРОБИОТИКОВ из Европы
для нормализации работы кишечника



От **1** млрд. бактерий

В среднем **2,5** млрд. бактерий



Бифидо и лактобактерии относятся к облигатной микрофлоре и занимают доминирующее положение в толстом кишечнике, составляя **90-95% от всех микроорганизмов кишечника**²



Уникальный процесс производства капсул и упаковки обеспечивает сохранение жизнеспособности бактерий, что позволяет достичь максимальной эффективности Пробиолога и Пробиолога Форте¹



1. Инструкции по применению Пробиолога и Пробиолога Форте
2. С.В. Бельмер, А.В. Малоч Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования Лечащий врач №4 2006

* Одобрено управлением по контролю за продуктами и лекарствами США
** Произведено в Европе

www.probiolog.ru



ООО «МАЙОЛИ СПИНДЛЕР»
127051 Москва, ул. Садовая-Самотёчная, д. 24/27
Тел: +7 (495) 664-83-03. E-mail: vopros@mayoly-spindler.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Таблица 3. Уровни доказательности Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах для оценки эффективности лечения применительно к вопросу «Помогло ли это лечение?»
Table 3. The levels of evidence of the Oxford Medical Centre based on the evidence for the assessment of treatment efficacy regarding the question “Was this treatment successful?”

Уровень доказательности Level of evidence	Тип исследования Study type
1	Системный обзор рандомизированных исследований Systemic review of randomised studies
2	Рандомизированное или обсервационное исследование, продемонстрировавшее эффективность Randomised or observational study, which demonstrated efficiency
3	Нерандомизированное контролируемое когортное исследование / динамическое наблюдение Non-randomised controlled cohort study / dynamic observation
4	Серии случаев, исследования «случай-контроль», контролируемые исследования Case series, case-control studies, controlled studies
5	Обоснование механизма действия Substantiation of action mechanisms

Таблица 4. Пробиотические штаммы, эффективные для лечения острой диареи

Table 4. Probiotic strains, effective for the treatment of acute diarrhea

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Комментарий Comment	Исследование Study
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 1×10 ⁹ CFU × 2 times a day	3	Уменьшение частоты стула Decrease in stool frequency	E. Grossi et al., 2010 [23]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5×10 ⁹ CFU × 2 times a day	2	-	S.J. Allen et al., 2010 [24], W. Höchter et al., 1990 [25]

Таблица 5. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи

Table 5. Probiotic strains, effective for the prevention of antibiotic-associated diarrhea (AAD)

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Комментарий Comment	Исследование Study
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ × 2 раза в день 10 ¹⁰ CFU × 2 times a day	1	Профилактика ААД у амбулаторных и госпитализированных пациентов	S. Hempel et al., 2012 [26]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5×10 ⁹ CFU × 2 times a day	1	ААД prevention in outpatient and hospitalised patients	S. Hempel et al., 2012 [26]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10 ⁸ КОЕ × 2 раза в день 1×10 ⁸ CFU × 2 times a day	3	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов	L. Cimperman et al., 2011 [27]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04	1,7×10 ¹⁰ КОЕ в день 1,7×10 ¹⁰ CFU per day	2	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов	A.C. Ouweland et al., 2014 [28]

Продолжение таблицы 5

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Комментарий Comment	Исследование Study
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Bifidumbacterium animalis</i> ssp. <i>Lactis</i> BB-12	2×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 2×10 ⁹ CFU × 2 times a day	2	Сокращение длительности и уменьшение тяжести диареи на фоне приема амоксициллина или цефадроксила Decrease of duration and severity of diarrhea against the background of amoxicillin or cefadroxil administration	S. Chatterjee et al., 2013 [29]

Таблица 6. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни

Table 6. Probiotic strains, effective for the prevention of *C. difficile*-associated disease

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Исследование Study
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5×10 ⁹ CFU × 2 times a day	3	J.Z Goldenberg et al., 2013 [30]

Таблица 7. Пробиотические штаммы, увеличивающие эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Table 7. Probiotic strains promoting the efficacy of *H. pylori* infection eradication

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Комментарий Comment	Исследование Study
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день*; 6×10 ⁹ CFU × 2 times a day*; 1×10 ⁸ –10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 1×10 ⁸ –10 ⁹ CFU × 2 times a day	2	* Уменьшение побочных эффектов при терапии первой линии * Decrease in adverse effects during the first line therapy	Y. Dang et al., 2014 [32], V. Ojetti et al., 2012 [33]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5×10 ⁹ CFU × 2 times a day	1	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии Decrease in adverse effects during the eradication therapy	Y. Dang et al., 2014 [32]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10 ⁸ КОЕ × 3 раза в день 1×10 ⁸ CFU × 3 times a day	2	Уменьшение побочных эффектов при терапии второй линии с применением левофлоксацина Decrease in adverse effects during the second line therapy with levofloxacin	V. Ojetti et al., 2012 [33]

4.4.3 Болезнь Крона

Нет зарегистрированных в РФ штаммов

4.5 Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Пробиотики уменьшают выраженность абдоминальной боли и вздутия живота, а также увеличи-

вают показатели уровня качества жизни у пациентов с СРК (табл. 8).

4.6 Функциональный запор

Основным эффектом пробиотиков при функциональном запоре является увеличение кратности дефекации в неделю (табл. 9).

Таблица 8. Пробиотические штаммы, эффективные при СРК

Table 8. Probiotic strains effective for the treatment of IBS

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1×10 ¹⁰ КОЕ × 1 раз в день 1×10 ¹⁰ CFU × 1 time a day	2	Уменьшение выраженности боли в животе Decrease in abdominal pain intensity	P. Ducrotté et al., 2012 [34], A.C. Ford et al., 2014 [35]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, штамм <i>S. cerevisiae</i>	5×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5×10 ⁹ CFU × 2 times a day	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК Improvement in the quality of life of IBS patients	C.H. Choi et al., 2011 [36]
<i>Bifidobacterium longum</i> (<i>infantis</i>) 35624	1×10 ⁸ КОЕ × 1 раз в день 1×10 ⁸ CFU × 1 time a day	2	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК Subjective decrease in general IBS symptoms	P.J. Whorwell et al., 2006 [37], P. Moayyedi et al., 2010 [38]
<i>Lactobacillus animalis lactis</i> BB12, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> подвид <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4×10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 4×10 ⁹ CFU × 2 times a day	3	Уменьшение выраженности абдоминальной боли и метеоризма Decrease in abdominal pain intensity and meteorism	E. Jafari et al., 2014 [39]
<i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7485, <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483	(1–2)×10 ⁹ КОЕ в день (каждого штамма) (1–2)×10 ⁹ CFU per day (of each strain)	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК (опросник IBS-QoL) Improvement in the quality of life of IBS patients (IBS-QoL questionnaire)	V. Lorenzo-Zúñiga et al., 2014 [40]
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Флорасан-D)	1 капсула (250 мг) × 2 раза в день 1 capsule (250 mg) × 2 times a day	2	Уменьшение клинических симптомов и устранение синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с СРК с запором Decrease in clinical symptoms and elimination of bacterial overgrowth syndrome in IBS patients with constipation	V. Ivashkin et al., 2015 [41]

Таблица 9. Пробиотические штаммы, эффективные при функциональном запоре

Table 9. Probiotic strains effective for the treatment of functional constipation

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dosage	Уровень доказательности Level of evidence	Ссылки References
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10 ⁸ КОЕ × 2 раза в день 1×10 ⁸ CFU × 2 times a day	3	V. Ojetti et al., 2014 [42]

Заключение

Изменения в составе кишечной микробиоты оказывают влияние на формирование симптомов заболеваний различных органов и систем.

Для профилактики и увеличения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, широко применяются пробиотики.

Практические рекомендации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых разработаны для выбора оптимального пробиотического штамма, способствующего предотвращению или более быстрому обратному развитию симптомов определенного заболевания.

Литература / References

- World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines>
- Markowiak P., Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021
- Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S. J., et al. Probiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
- Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1
- Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 1):S49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
- Halloran K., Underwood M.A. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
- Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
- Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
- de Moreno de LeBlanc A., Levit R., de Giori G.S., LeBlanc J.G. Vitamin Producing Lactic Acid Bacteria as Complementary Treatments for Intestinal Inflammation. *Anti-inflammatory Antiallergy Agents Med Chem*. 2018;17(1):50–56. DOI: 10.2174/1871523017666180502170659
- Halloran K., Underwood M.A. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
- Евразийская экономическая комиссия. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Утверждены Решением Комиссии таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299. [Eurasian Economic Commission. Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for the Goods Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control). Approved by the Decision of the Customs Union Commission No. 299 dd. May 28, 2010 (In Russ.)] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Что нужно знать о биологически активных добавках к пище. Информационный бюллетень 12.05.2019 г. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. What you need to know about dietary supplements. Newsletter 12.05.2019 (In Russ.)] https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11900
- ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» от 9 декабря 2011 года № 880. [TR TS 021/2011 Technical Regulation of the Customs Union No 880 of December 9, 2011 “On Food Safety” (In Russ.)] <http://old.gost.ru/wps/portal/pages/main>
- Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law No. 61-FZ on the Circulation of Medicines of April 12, 2010 (In Russ.)] <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstvadok.html>
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 12 сентября 2017. [Order of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation No 403n “On approval of the rules for dispensing drugs for medical use, including immunobiological drugs, by pharmacy organisations, individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities” of July 11, 2017 (In Russ.)] <https://rg.ru/2017/09/12/minzdrav-prikaz403-site-dok.html>
- Общая фармакопейная статья «Пробиотики» ОФС.1.7.1.0008.15 Министерства Здравоохранения РФ. [General Pharmacopoeial Monograph “Probiotics” OFS.1.7.1.0008.15 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (In Russ.)] <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>
- Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K., Mohd Ismail N. I., Yin O.S. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res*. 2016;27(2):73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6
- Ishibashi N., Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):465S–70S. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.465s
- de Vos P., Faas M.M., Spasojevic M.M., Sikkema J. Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *Int Dairy J*. 2010;20:292–302. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.008
- Burgain J., Gaiani C., Linder M., Scher J. Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. *J Food Eng*. 2011;104:467–83. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031
- Salas-Jara M., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. *Microorganisms*. 2016;4:35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035
- Howick J., Chalmers I., Glasziou P., Greenhalgh T., Heneghan C., Liberati A., et al. “Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Grossi E., Buresta R., Abbiati R., Cerutti R., Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44 Suppl 1:S35–41. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e103f4
- Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
- Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–92.
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
- Cimperman L., Bayless G., Best K., Diligente A., Mordarski B., Oster M., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(9):785–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42
- Ouwehand A.C., DongLian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., Miller L.E. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.11.053
- Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multicenter trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013 Oct;61(10):708–12.
- Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the preven-

- tion of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
31. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 32. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
 33. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E., Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381. DOI: 10.1155/2012/740381
 34. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012
 35. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–61; quiz 1546, 1562. DOI: 10.1038/ajg.2014.202
 36. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):679–83. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e
 37. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
 38. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59(3):325–32. DOI: 10.1136/gut.2008.167270
 39. Jafari E., Vahedi H., Merat S., Momtahan S., Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):466–70. DOI: 0141707/AIM.003
 40. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C., Álvarez B., Abreu L., Espadaler J., Serra J. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709–16. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8709
 41. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
 42. Ojetti V., Ianiro G., Tortora A., D'Angelo G., Di Rienzo T.A., Bibbò S., et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2014;23(4):387–91. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.234.e1r

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kont087@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: Diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета (ДВГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Клиники внутренних болезней Дорозной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД).
Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Information about the authors

Vadimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kont07@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Internal Diseases Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: Diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University, Head, Clinic of Internal Diseases, Road clinical hospital of the Khabarovsk-1 station of the Far Eastern railroad (FERR).
Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Zaparina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: akliha@bk.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0847-9234>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корпус 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, ректор ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru, 367000 Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: polouektova@rambler.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Успенский Юрий Павлович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии им. Профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный гастроэнтеролог Санкт-Петербурга. Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Цуканов Владислав Владимирович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС), г. Красноярск; главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа (СФО). Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Natalya Yu. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Contact information: akliha@bk.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0847-9234>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6 bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Suleyman N. Mammaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hospital Therapy No. 1, Rector, Dagestan State Medical University. Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru, 367000 Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: polouektova@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Faculty Therapy named after V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Principal Gastroenterologist. Contact information: uspenskiy65@mail.ru; 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Digestive System Pathology in Adults and Children, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Principal Gastroenterologist of Siberian Federal District. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Зольникова Оксана Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ks.med@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 2135833@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Лापина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач общей практики ГБУЗ г. Москвы «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0001-7513-1636

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.ulianin@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Oxana Yu. Zolnikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: Ks.med@mail.ru,
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Internal Diseases Propedeutics Department, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Contact information: tatlapina@gmail.com;
19991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Assist., Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), General practitioner, Consulting and Diagnostic Centre No. 2 of the Moscow Department of Healthcare.

Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435,
Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1
ORCID: 0000-0001-7513-1636

Anatoly I. Ulyanin* — Doctor, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dr.ulianin@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Поступила: 15.03.2019 Принята: 02.04.2019 Опубликовано: 30.04.2020

Submitted: 15.03.2019 Accepted: 02.04.2019 Published: 30.04.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гевискон® Двойное Действие — препятствует возникновению рефлюкса¹, нейтрализует кислотный карман²

1

Препятствует рефлюксу¹

В течение 3 минут образуется альгинатный барьер

2

Нейтрализует кислотный карман²

Антацид облегчает симптомы диспепсии



1. Инструкция по медицинскому применению Гевискон® Двойное Действие, суспензия для приема внутрь [мятная] от 06.07.2017.

2. Kwiatek M.A., Roman S., Fareduddin A., et al, An alginate-antacid formulation (Gaviscon® Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34:59-66. А. Квятек С. Роман А. Фаридууддин Дж. Э. Пандольфино П. Дж. Кахрилас. Альгинат-антацидный состав (Гевискон® Двойное Действие суспензия) может устранить или сместить кислотный карман после приема пищи у пациентов с симптомами ГЭРБ).

Информация предназначена для медицинских работников. Предоставляя данную информацию, ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр" не рассчитывает на первоочередную рекомендацию своей продукции и не требует передачи информации о продукции компании пациентам. Регуд. ЛП-001624; ЛП-001587. Фармакотерапевтическая группа: средство лечения рефлюкс-эзофагита. Представитель в России: ООО "Рекитт Бенкизер Хэлскэр", Россия, 115114, Москва, Шлюзовая наб., д. 4, этаж 3. Телефон горячей линии в России: 8 800 200 82 20 (звонок бесплатный). Дата выхода материала: 01.07.2019

ИНФОРМАЦИЮ О СПОСОБАХ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАХ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТАХ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

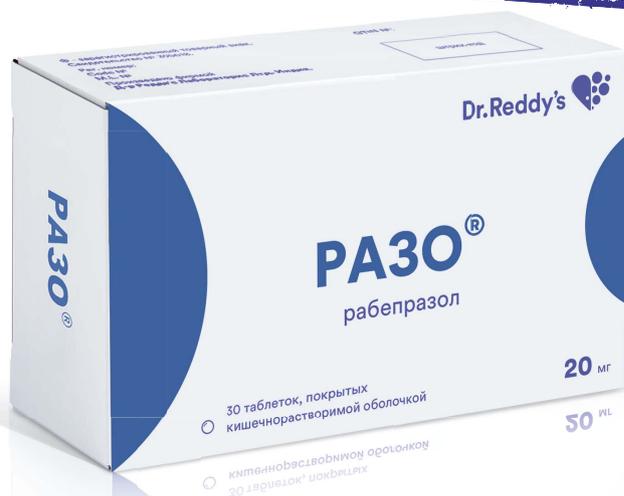
РАБЕПРАЗОЛ

РАЗО®



- pH** Удобный прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи*
- pH** Низкий риск лекарственного взаимодействия¹
- pH** 30 таблеток в упаковке по доступной цене¹

№1 РАБЕПРАЗОЛ В РОССИИ²



Per. №ЛП-002666 от 29.12.2018

ДОСТАТОЧНО ОДНОГО РАЗО®*

* Прием 1 раз в день независимо от времени и приема пищи для терапии ГЭРБ, НЭРБ, ЯБЖ и ДК неассоциированных с *Helicobacter pylori*.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения РАЗО®.

2. По данным ООО «Ай Эм Эс Хелс» в натуральном выражении, в сегменте розничных продаж на территории РФ за период март 2018 – февраль 2019 года.

Для внимания медицинских работников. Для конференций. Реклама.

ООО «Др. Редди'с Лабораторис», Россия, 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1,
тел./факс: +7 (495) 783-29-01; сайт компании: www.drreddys.ru