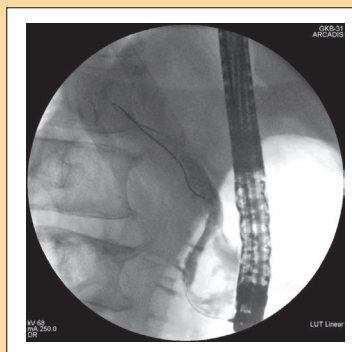
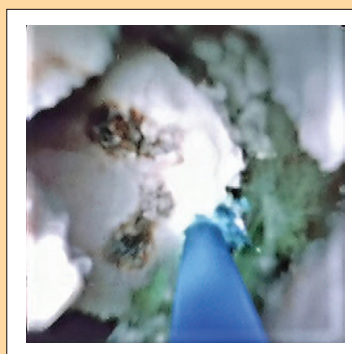
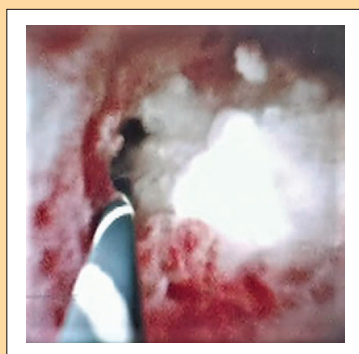




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Контактная лазерная литотрипсия большого конкремента главного панкреатического протока с использованием нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера. Пояснения на с. 54–64
Contact laser lithotripsy of a large calculus of the major pancreatic duct using a novel superpulsed fiber-optic thulium laser. See pp. 54–64

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 2 • Том 31 • 2021

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,
Студёный проезд, 4-2-37,
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

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

Редакция: editorial@gastro-j.ru
127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37
127282, Москва, а/я 84
(для корреспонденции)
+79031926919

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
Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

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

Отпечатано: типография
ООО «Пресс Бюро», 127015,
Москва, ул. Масловка Н., 3

Тираж: 3000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2021

Подписано в печать: 30.04.2021

«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://mcbrbm.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 последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (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 Нураттинович — 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

Нерсесов 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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

Printed: «Press-Bureau» LLC,
127015, Moscow,
Maslovka N., 3

Circulation: 3000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2021

Signed to print: 30.04.2021

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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Natalya B. Huberhrits — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Cand. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Pathology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), 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.О. Буеверов, А.В. Зилов*
Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа.....7
- А.Э. Багрий, А.Д. Зубов, М.В. Хоменко, Е.С. Михайличенко, Е.А. Пылаева, Н.А. Хаустова, Е.В. Брюховецкая*
Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа.....14

Оригинальные исследования

- И.Ю. Колесникова, А.С. Новикова*
Полипы желудка и атрофический гастрит.....27
- О.В. Смирнова, А.А. Синяков, В.В. Цуканов*
Особенности хемилюминесцентной активности моноцитов при раке желудка.....34

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- А.А. Шептулин, О.А. Сторонова, Д.Е. Румянцев*
Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над *i* уже расставлены?.....40

Клинические наблюдения

- Е.В. Баркалова, С.С. Пирогов, Д.Н. Андреев, М.А. Овсепян, И.В. Маев, А.Д. Каприн*
Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта, на фоне неэффективной антисекреторной терапии.....46
- С.А. Будзинский, С.Г. Шаповальянц, Е.Д. Федоров, Е.А. Воробьева, М.Ю. Свирин, М.Г. Маляров, П.Л. Чернякевич, Е.Н. Платонова*
Первый опыт применения суперимпульсного волоконного тулиевого лазера для контактного разрушения камней общего желчного и главного панкреатического протока.....54

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Д.И. Абдулганиева, С.А. Алексеенко, А.В. Горелов, И.Н. Захарова, О.Ю. Зольникова, Н.Ю. Ивашкина, Н.В. Корочанская, С.Н. Маммаев, Е.А. Полуэктова, А.С. Трухманов, Д.В. Усенко, Ю.П. Успенский, В.В. Цуканов, О.С. Шифрин, И.В. Бережная, К.В. Ивашкин, Т.Л. Лапина, Р.В. Масленников, С.В. Николаева, Н.Г. Сугян, А.И. Ульянин*
Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых.....65

Contents

Reviews

<i>Aleksey O. Bueverov, Aleksey V. Zilov</i> Liver Damage in Type 1 Diabetes Mellitus	7
<i>Andrey E. Bagriy, Alexander D. Zubov, Marina V. Khomenko, Evgeniya S. Mikhailichenko, Ekaterina A. Pylaeva, Natalia A. Khaustova, Elena V. Bryukhovetskaya</i> Patient Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus	14

Original articles

<i>Irina Yu. Kolesnikova, Anastasiya S. Novikova</i> Gastric Polyps and Atrophic Gastritis.....	27
<i>Olga V. Smirnova, Aleksandr A. Sinyakov, Vladislav V. Tsukanov</i> Monocyte Chemiluminescence Traits in Gastric Cancer.....	34

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkadiy A. Sheptulin, Olga A. Storonova, Diana E. Rumyantseva</i> Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on Functional Dyspepsia (2020): Have We Dotted All the I's?.....	40
---	----

Clinical cases

<i>Elena V. Barkalova, Sergey S. Pirogov, Dmitriy N. Andreev, Maria A. Ovsepyan, Igor V. Maev, Andrey D. Kaprin</i> Asymptomatic Barrett's Oesophagus-Complicated Gastroesophageal Reflux Disease at Ineffective Antisecretory Therapy	46
<i>Stanislav A. Budzinskiy, Sergey G. Shapovalyants, Evgeniy D. Fedorov, Elizaveta A. Vorobyeva, Maxim Yu. Svirin, Mikhail G. Malyarov, Pavel L. Chernyakevich, Elena N. Platonova</i> First Use of Superpulsed Fibre Thulium Laser-Based Contact Stone Ablation in Common Bile and Main Pancreatic Ducts.....	54

Clinical guidelines

<i>Vadimir T. Ivashkin, Igor V. Mayev, Diana I. Abdulganieva, Sergey A. Alekseenko, Alexander V. Gorelov, Irina N. Zakharova, Oxana Yu. Zolnikova, Natalia Yu. Ivashkina, Natalia V. Korochanskaya, Suleyman N. Mammaev, Elena A. Poluektova, Alexander S. Trukhmanov, Denis V. Usenko, Yury P. Uspensky, Vladislav V. Tsukanov, Oleg S. Shifrin, Irina V. Berezhnaya, Konstantin V. Ivashkin, Tatiana L. Lapina, Roman V. Maslennikov, Svetlana V. Nikolaeva, Narine G. Sugyan, Anatoly I. Ulyanin</i> Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults	66
--	----



Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа

А.О. Бугверов^{1,2,*}, А.В. Зиллов¹

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

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Представить данные о распространенности, патогенезе, диагностике и лечении гепатологических осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД 1).

Основные положения. СД 1 существенно чаще служит причиной поражения печени, чем традиционно считается. На сегодня у больных СД 1 описано три варианта печеночной патологии: стеатоз, гликогеновая гепатопатия и диабетический гепатосклероз, при этом два последних, по-видимому, являются патогномоничными для этого типа диабета. Патогенез рассматриваемых заболеваний сложен и не до конца изучен. Важным его звеном выступает нефизиологическое поступление инсулина в ткани, особенно в условиях значительных колебаний гликемии, вероятно наличие определенной генетической предрасположенности. Основным методом профилактики и лечения всех рассматриваемых состояний — адекватный гликемический контроль. Представление практикующих врачей о вариантах поражения печени при СД 1 позволяет избежать назначения неоправданных исследований и неэффективных лекарственных препаратов.

Заключение. Как эндокринологи, так и интернисты должны быть осведомлены о возможности вовлечения печени в патологический процесс при СД 1, что позволит улучшить результаты лечения пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, печень, стеатоз, гликогеновая гепатопатия, диабетический гепатосклероз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бугверов А.О., Зиллов А.В. Поражение печени при сахарном диабете 1-го типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13>

Liver Damage in Type 1 Diabetes Mellitus

Aleksey O. Bueverov^{1,2,*}, Aleksey V. Zilov¹

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Aim. An up-to-date review of the prevalence, pathogenesis, diagnosis and management of hepatological complications of type 1 diabetes mellitus (T1D).

Key points. Diabetes type 1 causes a markedly more common liver injury than traditionally assumed. Three types of hepatic damage have been described to date in T1D patients, steatosis, glycogen hepatopathy and diabetic hepatosclerosis, with the latter two apparently pathognomonic of this diabetes type. Their pathogenesis is complex and not fully understood. Its important link is a likely inherited non-physiological insulin supply to the tissue, especially at marked glycaemic fluctuations. An adequate glycaemic control is the main prevention and treatment measure in these conditions. The practitioner's understanding of liver damage in T1D is an earnest to avoid unnecessary tests and ineffective medications.

Conclusion. Both endocrinologists and internists ought to contemplate the possibility of liver involvement in T1D for improving the patient outcomes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, liver, steatosis, glycogen hepatopathy, diabetic hepatosclerosis.

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

For citation: Bueverov A.O., Zilov A.V. Liver Damage in Type 1 Diabetes Mellitus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-7-13>

В то время как патология печени при сахарном диабете 2-го типа (СД 2), представленная преимущественно неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), хорошо изучена, состояние печени

при сахарном диабете 1-го типа (СД 1) остается в тени других органов-мишеней.

Вместе с тем поражение печени при СД 1 нельзя игнорировать ввиду нескольких обстоятельств.

Во-первых, заболевания печени, прежде всего НАЖБП, в условиях хронической гипергликемии могут прогрессировать, что обуславливает развитие таких жизнеугрожающих состояний, как цирроз и гепатоцеллюлярный рак. Значимые патологические изменения печеночной ткани при СД 1 подтверждены на экспериментальных моделях [1]. Во-вторых, отсутствие четких представлений о вариантах поражения печени при СД 1 ведет к назначению неоправданных и часто дорогостоящих исследований и неэффективных лекарственных препаратов. Наконец, отклонения «печеночных» лабораторных показателей могут служить первым сигналом неадекватного гликемического контроля, влияющего на все органы-мишени, в том числе и на структуру и функцию печени. В перекрестном обсервационном исследовании, включившем 45 519 взрослых больных СД 1, отмечено повышение активности печеночных ферментов в 19,8 % случаев, что коррелировало с повышенным сердечно-сосудистым риском и с худшим контролем гликемии [2].

Все вышеупомянутое определяет целесообразность детального рассмотрения нозологических форм, о которых недостаточно осведомлены как эндокринологи, так и гастроэнтерологи.

Стеатоз печени

Хотя накопление жира в печени у пациентов с СД 1 описано более 80 лет назад [3], роли НАЖБП при этой нозологической форме уделяется несравнимо меньше внимания по сравнению с СД 2. Это обусловлено существенным преобладанием СД 2 в общей структуре больных диабетом, тесной ассоциацией СД 2 с ожирением, а также сосредоточением врачей на «классических», часто наблюдающихся осложнениях СД 1.

Остается открытым вопрос доминирующей причины развития НАЖБП при СД 1. С одной стороны, очевидным представляется влияние неадекватного гликемического контроля. Вероятно, нефизиологическое поступление инсулина у пациента с СД 1 также играет свою роль в развитии структурных и функциональных нарушений. С другой стороны, нельзя исключать определенную генетическую предрасположенность, поскольку стеатоз выявляется и у пациентов с компенсированным диабетом [4]. На момент написания статьи нам не удалось обнаружить публикации, посвященные изучению генетической основы рассматриваемой проблемы.

Инсулинорезистентность (ИР), являющаяся одним из ключевых патогенетических звеньев СД 2, весьма часто встречается и у больных СД 1. У 12–61 % пациентов наблюдается снижение чувствительности тканей к инсулину. Помимо этого, о наличии у этих пациентов ИР косвенно свидетельствует высокая частота выявления компонентов метаболического синдрома при СД 1 — от 20 до 50 % [4–6]. В недавно опубликованной работе М. de Vries et al. констатируется наличие

НАЖБП (по данным как инвазивных, так и неинвазивных методов диагностики) у 19,3 % в общей популяции и у 22,0 % взрослых больных СД 1 [7]. Как наличие НАЖБП усиливает ИР, так и снижение чувствительности тканей к инсулину тесно ассоциировано с НАЖБП [8]. ИР проявляется подавлением синтеза АТФ, активизацией оксидативного стресса, а также нарушениями метаболизма жира и гликогена в печени. Более того, показано, что у пациентов с СД 1 модификация образа жизни или применение метформина повышает чувствительность тканей к инсулину на 20–60 % [9].

Рассматривая физиологические эффекты инсулина, необходимо отметить, что помимо стимуляции синтеза гликогена и подавления глюконеогенеза он увеличивает экспрессию стерол-регулирующих элемент-связывающих протеинов (SREBPs) в гепатоцитах. SREBPs представляют собой семейство транскрипционных факторов, вовлеченных в синтез и захват холестерина, жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов. Высокая концентрация глюкозы, независимо от инсулина, стимулирует SREBP-1с, необходимого для экспрессии глюкокиназы и пируваткиназы печеночного типа, синтазы жирных кислот и ацетил-СоА-гидролазы. Инсулин также индуцирует экспрессию изоформы печеночного X-рецептора LXR α , играющей важную роль в активации генов липогенеза. С практической позиции необходимо представлять, что любые отклонения от физиологического соотношения, будь то гипо- или гиперинсулинемия, ведут к активации накопления триглицеридов в печени [4, 9].

Большинство исследований, оценивающих накопление жира в печени у взрослых и детей с СД 1, основано на данных УЗИ, не позволяющего определить стеатоз количественно [10–12]. Кроме того, надежные УЗ-признаки жировой инфильтрации печени проявляются при ее наличии как минимум в 1/3 гепатоцитов, тогда как патологическим считается отложение жира более чем в 5 % клеток [4, 13]. Более того, были опубликованы данные о сниженном накоплении липидов в печени у этих пациентов [14]. Гистологическое исследование выраженности стеатоза и сопутствующего ему воспаления выполнено на небольших выборках [4]. Магнитно-резонансное определение протонной плотности фракции жира дает возможность количественной оценки, но характеризуется высокой стоимостью и доступно лишь в немногих медицинских учреждениях [8, 15].

У детей и подростков печеночный стеатоз наблюдается относительно редко (4,5–11,3 %) и ассоциирован с более высокими значениями HbA1c [11]. У взрослых частота обнаружения НАЖБП на фоне СД 1 значительно более высока. Так, по данным S. Gaiani et al., сочетание этих нозологических форм отмечено в 24 % случаев, при этом у пациентов с НАЖБП был более высокий индекс массы тела [12]. G. Targher et al. выявили стеатоз у 44,4 % пациентов, которые характеризовались

преобладанием мужского пола, большей длительностью диабета, более высоким HbA1c, более низкой клубочковой фильтрацией, а также повышенной частотой альбуминурии. Эти больные были старше (47 и 37 лет соответственно), чаще имели ожирение и метаболический синдром [16]. В следующей работе той же группы авторов констатирована еще большая частота НАЖБП — 53,1 % при практически аналогичной совокупности ассоциированных состояний [17]. Таким образом, можно утверждать, что частота выявления НАЖБП при СД 1 не ниже, чем в общей популяции, но, видимо, и не выше [18].

В клинической практике в качестве простого, но довольно надежного индикатора гепатоцеллюлярного повреждения при НАЖБП рассматривается повышение активности аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), хотя корреляция между наличием стеатогепатита и сывороточными маркерами цитолиза наблюдается не всегда [13, 19, 20]. Повышенная активность АлАТ отмечается у 10–35 % больных СД 1, но, помимо стеатогепатита, она может быть обусловлена и другими причинами [21, 22]. Для косвенной оценки прогрессирования фиброза печени весьма ценным оказывается определение соотношения аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы (АсАТ/АлАТ). Активность АсАТ, превышающая таковую АлАТ более чем в 1,3 раза при условии исключения злоупотребления алкоголем, с высокой степенью достоверности позволяет предположить наличие септального фиброза или цирроза печени. К другим часто выявляемым отклонениям относятся повышенные уровни γ -глутамилтранспептидазы, ферритина, триглицеридов [23, 24]. Тромбоцитопения, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия могут указывать на прогрессирование портальной гипертензии и декомпенсацию цирроза.

Помимо риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, НАЖБП у больных СД 1 сопряжена с повышенной частотой кардиоваскулярных осложнений. Многофакторный анализ подтвердил роль НАЖБП в отсутствие зависимости от других факторов, таких как возраст, пол, курение, длительность диабета, уровень HbA1c и холестерина липопротеинов низкой плотности, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации и наличие метаболического синдрома [17]. Следовательно, можно предположить, что НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза. По-видимому, основная роль в патогенезе принадлежит гиперпродукции при стеатогепатите провоспалительных и протромбогенных факторов с последующим их выходом в системную циркуляцию и повреждением сосудистого эндотелия. В качестве дополнительного механизма может рассматриваться усиленная экскреция из печени в кровоток липопротеинов очень низкой плотности, обусловленная необходимостью элиминации избытка печеночных триглицеридов [23, 24]. Помимо сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП независимо повышала

вероятность таких осложнений СД 1, как ретинопатия и хроническая болезнь почек [18].

Принципы лечения НАЖБП при СД 1 аналогичны таковым у пациентов без диабета. Рекомендуются модификация образа жизни путем снижения потребления насыщенных жиров и быстросусвояемой фруктозы в сочетании с физической активностью. Эти меры ведут к уменьшению пула висцерального жира даже в отсутствие снижения массы тела [13, 23, 24]. Что касается фармакотерапии, то ее возможности ограничены. Систематический обзор лекарственных средств при НАЖБП продемонстрировал весьма неоднозначные результаты для практически всех основных препаратов (сахароснижающих, антиоксидантных, гиполипидемических и т.д.) [25]. В то же время, как указывалось выше, лечение метформином, наряду с модификацией образа жизни, значимо уменьшает инсулинорезистентность, являющуюся важнейшим патогенетическим звеном НАЖБП [10]. В качестве весьма перспективного класса лекарственных средств рассматриваются агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа, однако при СД 1 они противопоказаны.

Гликогеновая гепатопатия

Под термином «гликогеновая гепатопатия» (ГГ) обычно понимается сочетание плохо контролируемого СД 1, значительного подъема сывороточных аминотрансфераз и инфильтрации печени гликогеном по данным гистологического исследования [26–29]. Подобное состояние у детей, сочетающееся с задержкой роста, гепатомегалией, гиперкортицизмом и задержкой полового созревания впервые было описано Р. Маугиас в 1930 г. [30]. В настоящее время классический синдром Мориака практически не встречается благодаря ранней диагностике и своевременному началу лечения СД 1 у детей. Однако дальнейшие наблюдения показали, что лежащая в основе синдрома Мориака ГГ может развиваться также у подростков и взрослых, при этом в отсутствие яркой клинической симптоматики своевременная диагностика вызывает затруднения [31, 32].

Накопленные данные позволяют констатировать, что чем лучше осуществляется гликемический контроль, тем меньше вероятность развития ГГ. Характерно, что суточные дозы инсулина, получаемые пациентами с ГГ, значительно превышают таковые у лиц с отсутствием этого осложнения (в среднем 1,33 Ед/кг) [28, 33, 34]. Риск перегрузки печени гликогеном существенно возрастает при повторных эпизодах кетоацидоза, поскольку лечение последнего предусматривает внутривенное введение высоких доз инсулина [35].

В качестве основного патогенетического механизма ГГ рассматриваются значительные колебания уровней инсулина и глюкозы, ведущие к избыточному захвату последней гепатоцитами и последующему ее фосфорилированию [33]. В цитоплазме гепатоцитов глюкоза под действием глюкокиназы

необратимо превращается в глюкозо-6-фосфат. Далее глюкозо-6-фосфат полимеризуется с помощью гликогенсинтазы с формированием и аккумуляцией в печени гликогена. При этом гиперпродукция гликогена некоторое время сохраняется после снижения сывороточной концентрации инсулина. Неактивная форма гликогенсинтазы конвертируется в активную под действием фосфатазы, активность которой зависит от уровня глюкозы, а концентрация — от уровня инсулина. Таким образом, синтез гликогена в печени определяется как гипергликемией, так и гиперинсулинемией, что часто наблюдается у пациентов с нестабильным течением диабета, получающими высокие дозы инсулина [26, 32, 34]. Упрощенная схема, отражающая эффекты инсулина и глюкозы на накопление гликогена и жира в печени, представлена на рисунке 1.

Явные клинические проявления ГГ могут отсутствовать, а могут маскироваться симптомами диабетического кетоацидоза: слабостью, абдоминальной болью, рвотой, одышкой. При объективном исследовании нередко обнаруживается значительно увеличенная, чувствительная при пальпации печень. Лабораторные данные, как правило, отражают декомпенсацию СД: выраженная гипергликемия,

повышение гликозилированного гемоглобина, метаболический ацидоз и др. Поражение печени демонстрируют умеренно или значительно повышенная активность АлАТ и АсАТ (45–4000 ед/л), часто наряду с γ -глутамилтранспептидазой; активность щелочной фосфатазы остается в пределах нормы или незначительно превышает ее [31]. В ряде случаев ГГ сопровождается дислипидемией с преобладанием атерогенных фракций липидов.

УЗИ и КТ подтверждают наличие гепатомегалии, при этом другие патологические изменения, такие как признаки фиброза, цирроза, портальной гипертензии, очаговые образования, отсутствуют. Вместе с тем выраженное увеличение печени в сочетании с повышенной экзогенностью паренхимы при УЗИ не позволяет надежно отличить гликогенотоз от стеатоза [35]. КТ в венозную фазу определяет симметричную гепатомегалию, по показателям плотности отличную от стеатоза, сосудистых поражений и злокачественной инфильтрации. Так, при ГГ плотность печеночной ткани, как правило, повышена, тогда как при НАЖБП — понижена [36]. М. Saikusa et al. в качестве надежного метода дифференциальной диагностики ГГ от стеатоза печени предлагают магнитно-резонансную

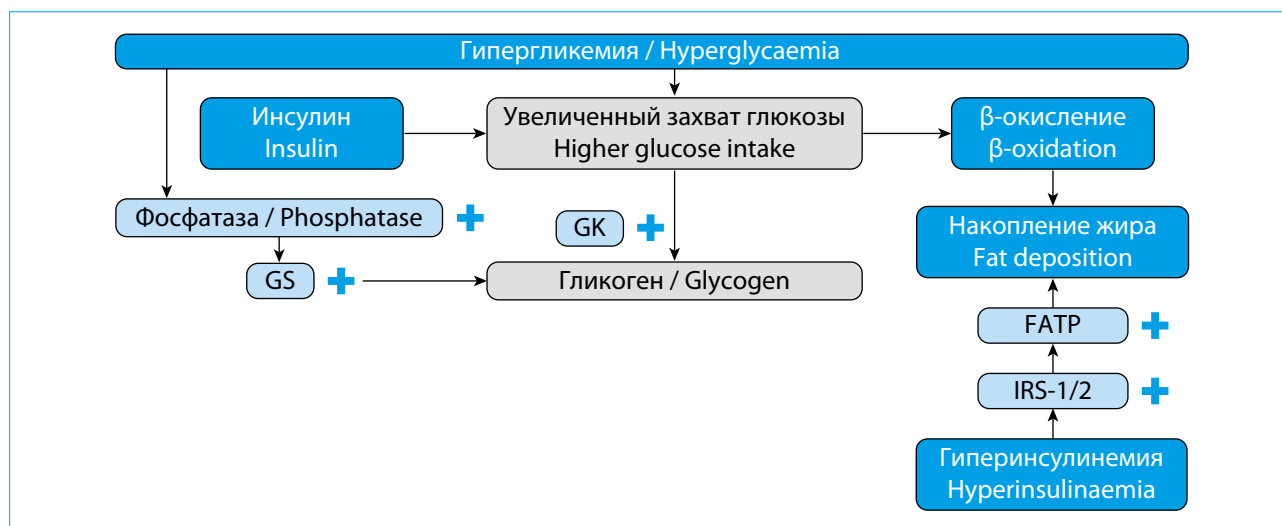


Рис. 1. Влияние инсулина и гипергликемии на накопление гликогена и жира в печени

Под воздействием инсулина глюкоза более активно проникает в клетки печени и под действием гликогенсинтазы запасается в виде гликогена. Инсулин также активирует фосфопротеинфосфатазу, которая в дальнейшем дефосфорилирует гликогенфосфорилазу и делает ее неактивной. Таким образом блокируется распад гликогена. Параллельно с вышеуказанным процессом накопления гликогена гиперинсулинемия, блокируя гормонзависимые липазы, приводит к накоплению жира в ткани печени.

Сокращения: GK — глюкокиназа, GS — гликогенсинтаза, IRS — субстрат инсулинового рецептора, FATP — транспортные белки жирных кислот

Fig. 1. Effect of insulin and hyperglycaemia on hepatic glycogen and fat accumulation

Insulin facilitates a higher glucose intake by liver cells, where it transforms to glycogen deposits with glycogen synthase. Insulin also activates phosphoprotein phosphatase that dephosphorylates and inhibits glycogen phosphorylase, thus breaking the glycogen catabolism. Hyperinsulinaemia induces fat deposition in liver by inhibiting hormone-dependent lipases, which parallels the glycogen accumulation process.

Abbreviations: GK, glucokinase; GS, glycogen synthase; IRS, insulin receptor substrate; FATP, fatty acid transport protein

томографию с градиентным двойным эхо-изображением [37]. Содержание гликогена в печени может быть также оценено магнитно-резонансным методом с ^{13}C глюкозой [38].

В биоптатах печени значимые стромально-паренхиматозные патологические изменения не выявляются. Видны увеличенные гепатоциты с четко отграниченной бледной цитоплазмой. Единичные клетки находятся в разных стадиях апоптоза. Основной характеристикой служит диффузная гликогеновая инфильтрация, подтверждаемая окраской Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакция). Кроме гликогена положительную реакцию могут давать такие ШИК-положительные вещества, как кислые и нейтральные мукополисахариды, мукопротеины, гликопротеины и др. После обработки амилазой окрашивание препаратов не происходит, что позволяет идентифицировать гликоген в качестве инфильтрирующей субстанции. Незначительное число гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии (5–10 %) в отсутствие воспаления не исключает диагноз ГГ [26, 31, 35].

Дифференцировать ГГ приходится в первую очередь с НАЖБП. Если для первой типичны аминотрансферазные «вспышки», вторая характеризуется персистирующим, как правило, незначительным или умеренным цитолизом. Проявления ГГ, в отличие от стеатоза печени, довольно быстро редуцируют после нормализации гликемии. Кроме того, даже многократно рецидивирующая ГГ, по видимому, не приводит к фиброзу и тем более циррозу печени. Значительно повышенная активность аминотрансфераз требует исключения вирусного, аутоиммунного, лекарственного гепатита, а также наследственных гликогенозов, протекающих с поражением печени [35]. Во всех неясных диагностических ситуациях целесообразно выполнение пункционной биопсии печени.

Для ГГ характерно острое рецидивирующее течение, быстро — в течение дней-недель — разрешающееся на фоне адекватной инсулинотерапии, но с тенденцией к возобновлению при нарушении гликемического контроля. К.Е. Imtiaz et al. указывают, что установка инсулиновой помпы является оптимальным методом лечения у детей и подростков, ведущим к предотвращению не только резких колебаний сыровоточного уровня глюкозы, но и рецидивов ГГ [26].

В отличие от НАЖБП, ГГ — полностью обратимое состояние при условии проведения адекватной инсулинотерапии. Редукция клинической симптоматики и лабораторных показателей, как правило, наблюдается в течение нескольких дней после нормализации гликемии [26, 35, 39]. Описаны случаи успешной трансплантации поджелудочной железы при рецидивирующем течении ГГ [40].

Диабетический гепатосклероз

Идентификация новой формы поражения печени при СД была осуществлена на основании

аутопсийных данных [41–44]. Гистологически диабетический гепатосклероз (ДГ) представлен отложениями коллагена в синусоидах и формированием базальной мембраны, отсутствующей в норме. При этом признаки стеатоза и других характерных для СД патологических изменений печени отсутствуют. ДГ описан как при СД 1, так и при СД 2 с длительным анамнезом и наличием других патологических микрососудистых изменений, преимущественно нефропатии [42–44]. Последнее позволяет рассматривать ДГ в качестве печеночной диабетической микроангиопатии. Из лабораторных показателей наиболее типично персистирующее повышение активности щелочной фосфатазы (до 83 % случаев), дающее основание предположить данный диагноз при исключении причин внутрипеченочного холестаза — лекарственного, аутоиммунного, алкогольного и т.д. Наряду с щелочной фосфатазой отмечается повышение γ -глутамилтранспептидазы, умеренно — АлАТ и АсАТ. Возможно незначительное увеличение сыровоточной концентрации билирубина [43, 45].

Поскольку подтверждение ДГ требует обязательного гистологического исследования, его истинная распространенность, клиническое течение и прогностическое значение остаются плохо изученными. Наблюдение R.J. King et al., основанное на парных биопсиях печени с разницей в 10 лет у 50-летней женщины, страдающей СД 1 в течение 24 лет, продемонстрировало медленную прогрессию синусоидального склероза без формирования фиброзных септ [43]. Пациенты с ДГ тем не менее требуют наблюдения. Во-первых, при многолетнем течении болезни нельзя исключить риск развития портальной гипертензии, во-вторых, его развитие в определенной степени отражает динамику других микрососудистых осложнений. Первое обстоятельство определяет целесообразность выполнения общего анализа крови и УЗИ органов брюшной полости с интервалом в 1 год. При обнаружении тромбоцитопении, спленомегалии, расширения воротной и/или селезеночной вены показано проведение ЭГДС для исключения варикозного расширения вен пищевода [45].

Подходы к лечению ДГ не имеют принципиальных отличий от таковых при других сосудистых осложнениях СД и включают контроль гликемии и артериального давления, прекращение курения, а также назначение гиполипидемических препаратов.

Заключение

СД 1 непосредственно может приводить к развитию как минимум трех заболеваний печени: НАЖБП, ГГ и ДГ. Хотя чаще всего жизненный прогноз больных определяется «классическими» осложнениями, роль поражения печени, видимо, остается недооцененной. Так, в лонгитудинальном исследовании D.J. Harman et al. из 4644 больных

СД 1 у 57 (1,2 %) была выполнена биопсия печени. У последних в 53,1 % случаев обнаружен стеатоз, у 20,4 % — стеатогепатит; в 73,5 % биоптатов выявлен фиброз, а у 14 пациентов (24,5 %) — цирроз печени. Частота неблагоприятных исходов, опосредованных наличием патологии печени, была сопоставима в группах СД 1 и СД 2 [46].

В настоящем обзоре мы рассмотрели только болезни, имеющие четкую патогенетическую ассоциацию с СД 1. При этом следует помнить о возможности наличия у пациента самостоятельных нозологических форм, находящихся

во взаимоотношениях с диабетом, таких как хронический гепатит С, алкогольная болезнь печени, наследственный гемохроматоз, аутоиммунный и лекарственный гепатит. Выявление этих заболеваний обуславливает необходимость внесения соответствующих корректив в программу лечения. На сегодня можно констатировать, что патология печени при СД 1 весьма разнообразна и требует своевременной диагностики. Многие вопросы остаются открытыми, следовательно, проблема оставляет поле деятельности для дальнейших исследований.

Литература / References

- Jiang S., Tang X., Wang K., Liang Y., Yan Qian Y., Lu C., et al. Hepatic functional and pathological changes of type 1 diabetic mice in growing and maturation time. *J Cell Mol Med.* 2019;23(8):5794–807. DOI: 10.1111/jcmm.14504
- Stadler M., Bollow E., Fritsch M., Kerner W., Schuetz-Fuhrmann I., Krakow D., et al. Prevalence of elevated liver enzymes in adults with type 1 diabetes: a multicentre analysis of the German/Austrian DPV database. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(8):1171–8. DOI: 10.1111/dom.12929
- Connor C.L. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol.* 1938;14(3):347–64.
- Regnell S.E., Lernmark Å. Hepatic steatosis in type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud.* 2011 Winter;8(4):454–67. DOI: 10.1900/RDS.2011.8.454
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23:469–80. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
- Cusi K., Sanyal A.J., Zhang S., Hartman M.L., Bue-Valleskey J.M., Hoogwerf B.J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1630–4. DOI: 10.1111/dom.12973
- de Vries M., Westerink J., Kaasjager K.H.A.H., de Valk H.W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):3842–53. DOI: 10.1210/clinem/dgaa575
- Sviklāne L., Olmane E., Dzērve Z., Kupčs K., Pīrāgs V., Sokolovska J. Fatty liver index and hepatic steatosis index predict non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;33(1):270–6. DOI: 10.1111/jgh.13814
- Kaul K., Apostolopoulou M., Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(12):1629–39. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.09.002
- Rashid M., Roberts E.A. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):48–53. DOI: 10.1097/00005176-200001000-00017
- Al-Hussaini A.A., Sulaiman N., Al-Zahrani M., Alenzi A.S., Khan M. Prevalence of liver disease among type 1 diabetic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Oct;12:160. DOI: 10.1186/1471-2431-12-160
- Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G.C., Bolognesi M., Amor F., de Kreutzenberg S.V., et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *J Ultrasound.* 2009;12(1):1–5. DOI: 10.1016/j.jus.2008.12.002
- Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Sharma B.C., Mostafa I., Bugianesi E., et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
- Wolf P., Fellingner P., Pfleger L., Smajis S., Beiglböck H., Gajdošik M., et al. Reduced hepatocellular lipid accumulation and energy metabolism in patients with long standing type 1 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2019;9(1):2576. DOI: 10.1038/s41598-019-39362-4
- Llauradó G., Sevastianova K., Sädevirta S., Hakkarainen A., Lundbom N., Marju Orho-Melandner M., et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):607–16. DOI: 10.1210/jc.2014-3050
- Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Zoppini G., Pichiri I., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol.* 2010;53(4):713–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.030
- Targher G., Pichiri I., Zoppini G., Trombetta M., Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. *Diabet Med.* 2012;29(2):220–6. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03427.x
- Petit J.M., Pedro L., Guiu B., Duvillard L., Bouillet B., Jooste V., et al. Type 1 diabetes is not associated with an increased prevalence of hepatic steatosis. *Diabet Med.* 2015;32(12):1648–51. DOI: 10.1111/dme.12805
- Mofrad P., Contos M.J., Haque M., et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37(6):1286–92. DOI: 10.1053/jhep.2003.50229
- West J., Brouil J., Gazis A., Jackson L., Mansell P., Bennett A., et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM.* 2006;99(12):871–6. DOI: 10.1093/qjmed/hcl116
- Leeds J.S., Forman E.M., Morely S., Scott A.R., Tesfaye S., Sanders D.S. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet Med.* 2009;26:1235–41. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02839.x
- Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):330–44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
- Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.147
- Wong V.W., Chan R.S., Wong G.L., Cheung B.H., Chu W.C., Yeung D.K., et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2013;59:536–42.
- Lombardi R., Onali S., Thorburn D., Davidson B.R., Gurusamy K.S., Tsochatzis E., et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD011640. DOI: 10.1002/14651858.CD011640.pub2
- Imtiaz K.E., Healy C., Sharif S., Drake I., Awan F., Riley J., et al. Glycogenic hepatopathy in type 1 diabetes: an

- underrecognized condition. *Diabetes Care*. 2013;36(1):e6–7. DOI: 10.2337/dc12-1134
27. Elzubeir A., Alam S., Sington J. Image of the month: Mauriac variant: a rare complication of poorly controlled diabetes. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):76–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0826
 28. Khoury J., Zohar Y., Shehadeh N., Saadi T. Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17(2):113–8. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.02.006
 29. Fujisaki N., Kosaki Y., Nojima T., Higaki T., Yamada T., Koga H., et al. Glycogenic hepatopathy following attempted suicide by long-acting insulin overdose in patient with type 1 diabetes. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(5):1097–100. DOI: 10.1002/emp2.12093
 30. Mauriac P. Grosventre, hepatomegalie, trouble de la croissance chez les enfants diabetiques: traits depuis plusieurs années. *Gaz Hebl Sci Med Bordeaux*. 1930;26:402–10.
 31. Torbenson M., Chen Y.Y., Brunt E., Gottfried M., Jakate S., Liu Y.-C., et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:508–13. DOI: 10.1097/00000478-200604000-00012
 32. Giordano S., Martocchia A., Toussan L., Stefanelli M., Pastore F., Devito A., et al. Diagnosis of hepatic glycogenosis in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(6):882–8. DOI: 10.4239/wjd.v5.i6.882
 33. Ferrer J.C., Favre C., Gomis R.R., Fernández-Novell J.M., Mar García-Rocha M., de la Iglesia N., et al. Control of glycogen deposition. *FEBS Lett*. 2003;546(1):127–32. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00565-9
 34. Murata F., Horie I., Ando T., Isomoto E., Hayashi H., Akazawa S., et al. A case of glycogenic hepatopathy developed in a patient with new-onset fulminant type 1 diabetes: the role of image modalities in diagnosing hepatic glycogen deposition including gradient-dual-echo MRI. *Endocr J*. 2012;59:669–76. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0081
 35. Irani N.R., Venugopal K., Kontorinis N., Lee M., Siniah R., Bates T.R., et al. Glycogenic hepatopathy is an under-recognized cause of hepatomegaly and elevated liver transaminases in type 1 diabetes mellitus. *Int Med J*. 2015;45(7):777–9. DOI: 10.1111/imj.12807
 36. Julián M.T., Alonso N., Ojanguren I., Pizarro E., Ball-estar E., Puig-Domingo M., et al. Hepatic glycogenosis: an underdiagnosed complication of diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015;6(2):321–5. DOI: 10.4239/wjd.v6.i2.321
 37. Saikusa M., Yatsuga S., Tonan T., Koga Y. Glycogenic hepatopathy and non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes patients. *Pediatr Int*. 2013;55:806–7. DOI: 10.1111/ped.12235
 38. Petersen K.F., Price T.B., Bergeron R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise: impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4656–64. DOI: 10.1210/jc.2004-0408
 39. Abaci A., Bekem O., Unuvar T., Ozer E., Bober E., Arslan N., et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:325–8. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.11.002
 40. Fridell J.A., Saxena R., Chalasani N.P., Goggins W.C., Powelson J.A., Cummings O.W., et al. Complete reversal of glycogen hepatopathy with pancreas transplantation: two cases. *Transplantation*. 2007; 83:84–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000239510.27872.07
 41. Mendoza M., Younossi Z. Diabetic hepatosclerosis: a novel entity or a rare form of nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatology* 2006;44:1362–3. DOI: 10.1002/hep.21349
 42. Chen G., Brunt E.M. Diabetic hepatosclerosis: a 10-year autopsy series. *Liver Int*. 2009;29:1044–50. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01956.x
 43. King R.J., Harrison L., Gilbey S.G., Santhakumar A., Wyatt J., Jones R., et al. Diabetic hepatosclerosis: another diabetes microvascular complication? *Diabet Med*. 2016;33:e5–7. DOI: 10.1111/dme.12898
 44. Hamed A.E., Elwan N., Naquib M., Elwakil R., Gamal Esmat G., Kassas M.E., et al. Diabetes association with liver diseases: an overview for clinicians. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(3):274–80. DOI: 10.2174/1871530318666181116111945
 45. Nazzari E., Grillo F., Celiento T., Picciotto A., Ferone D., Murialdo M., et al. Diabetic hepatosclerosis presenting with severe cholestasis. *Diabetes Care*. 2013;36(12):e206. DOI: 10.2337/dc13-1762
 46. Harman D.J., Kaye P.V., Harris R., Ayako Suzuki A., Anastasios Gazis A., Aithal G.P. Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes. *Hepatology*. 2014;60(1):158–68. DOI: 10.1002/hep.27098

Сведения об авторах

Буверов Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: bcl72@yandex.ru;

129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Зилов Алексей Вадимович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: avzilov@hotmail.com;

119435, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>

Information about the authors

Aleksey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Contact information: bcl72@yandex.ru;

129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Aleksey V. Zilov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: avzilov@hotmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>

Поступила: 02.02.2021 Принята: 03.03.2021 Опубликована: 30.04.2021

Submitted: 02.02.2021 Accepted: 03.03.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа

А.Э. Багрий¹, А.Д. Зубов¹, М.В. Хоменко¹, Е.С. Михайличенко¹, Е.А. Пылаева^{1,*},
Н.А. Хаустова², Е.В. Брюховецкая²

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

² Коммунальное учреждение «Центральная городская клиническая больница № 1 г. Донецка»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

Цель обзора: характеристика современных немедикаментозных и лекарственных подходов в лечении лиц с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Основные положения. НАЖБП ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском (вследствие ассоциации с «метаболическим» синдромом) и риском развития цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы. При сочетании с СД 2 макро- и микрососудистые осложнения диабета влекут за собой увеличение общей смертности. Важнейшее место в лечении таких больных занимает комбинация изменений образа жизни и рациональных медикаментозных подходов с достижением целевых уровней гликозилированного гемоглобина, холестерина липопротеидов низкой плотности, систолического и диастолического артериального давления. Снижение массы тела на 5–7 % и более (благодаря ограничению калоража пищи или бариатрическим хирургическим вмешательствам) способствует отчетливому снижению количества жира в печени и даже обратному развитию стеатогепатита; дозированные физические нагрузки оказывают такое действие даже при отсутствии значимой динамики массы тела. Критически важно сведение к минимуму употребления алкоголя и отказ от курения. При НАЖБП с умеренными фибротическими изменениями важнейшее значение приобретает медикаментозная терапия с гепатотропными эффектами. Она включает сахароснижающие средства (метформин, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2), препараты желчных кислот (в частности, 24-норурсодезоксихолевая кислота), агонисты фарнезидных X-рецепторов (обетихолевая кислота, тропифексор), статины, ацетилсалициловую кислоту. Эффективность комбинаций вышеуказанных препаратов превышает таковую для отдельных ее компонентов.

Заключение. Лечение сочетания НАЖБП и СД 2 требует тесного сотрудничества специалистов разного профиля: гепатолога/гастроэнтеролога, эндокринолога и кардиолога. Эта мультидисциплинарная проблема может быть решена путем настойчивого воплощения рекомендаций по изменению образа жизни и назначению рациональных медикаментозных подходов, включающих доказанный гепатопротекторный эффект.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багрий А.Э., Зубов А.Д., Хоменко М.В., Михайличенко Е.С., Пылаева Е.А., Хаустова Н.А., Брюховецкая Е.В. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):14–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-14-26>

Patient Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Andrey E. Bagriy¹, Alexander D. Zubov¹, Marina V. Khomenko¹, Evgeniya S. Mikhailichenko¹, Ekaterina A. Pylaeva^{1,*},
Natalia A. Khaustova², Elena V. Bryukhovetskaya²

¹ Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic (Ukraine)

² Central City Clinical Hospital No. 1, Donetsk, Donetsk People's Republic (Ukraine)

Aim. A current overview of non-pharmacological and drug-based approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (T2D).

Key points. NAFLD is associated with an increased cardiovascular risk (due to association with “metabolic syndrome”) and the risks of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Macro- and microvascular complications in

T2D comorbidity entail a higher overall mortality. A conjunction of lifestyle change and rational medication strategies to reach the target levels of glycosylated haemoglobin, low-density lipoprotein cholesterol, systolic and diastolic blood pressure is key in management of such patients. A body weight loss by 5–7 % or more (through caloric restriction or a bariatric surgery) promotes a marked reduction in liver fat and even reversal of steatohepatitis. Metered exercise exerts this effect even at insignificant weight loss. Minimising alcohol consumption and smoking is critical. A hepatotropic drug therapy is most essential in moderate fibrotic NAFLD. It includes antidiabetic agents (metformin, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors), bile acid preparations (e.g., 24-nor-ursodeoxycholic acid), farnesoid X receptor agonists (obeticholic acid, tropifexor), statins, acetylsalicylic acid. Combinations are superior to individual-drug schemes.

Conclusion. The management of combined NAFLD-T2D requires a close inter-specialty involvement from hepatology, gastroenterology, endocrinology and cardiology. This interdisciplinary problem can be tackled through persuasive lifestyle recommendations and choosing rational medication strategies with a proved hepatoprotective efficacy.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus

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

For citation: Bagriy A.E., Zubov A.D., Khomenko M.V., Mikhailichenko E.S., Pylaeva E.A., Khaustova N.A., Bryukhovetskaya E.V. Patient Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):14–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-14-26>

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) представляет серьезную проблему современной клиники внутренних болезней, что определяется как высокой распространенностью такой комбинации, значительными экономическими затратами на лечение, так и ее существенным негативным влиянием на прогноз [1–5]. Между НАЖБП и СД 2 констатируется наличие «отчетливой двунаправленной ассоциации» патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [6–8]. Так, с одной стороны, показано, что наличие СД 2 более чем в 2 раза повышает вероятность развития НАЖБП в целом, способствует формированию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессированию фибротических процессов, увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 7, 9]. С другой стороны, имеются доказательства примерно двукратного повышения распространенности СД 2 у лиц с НАЖБП; продемонстрирована тесная связь наличия у больных с диабетом НАСГ (особенно при стадиях $\geq$ F3 фиброза печени) с развитием макрососудистых (главным образом, сердечно-сосудистых) и микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) осложнений диабета, а также с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [3, 8, 10].

Взаимная связь НАЖБП и СД 2 настолько тесна, что ряд экспертов уже рассматривают НАЖБП/НАСГ в числе стандартных осложнений диабета [3, 5, 8]. Иллюстрацией здесь может явиться опубликованная в 2020 г. работа с показательным названием “Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes” («Время включить неалкогольный стеатогепатит в лечение больных с сахарным диабетом 2-го типа») [7]. В ней авторы подчеркивают, что эндокринологам следует рассматривать НАСГ как частое и серьезное осложнение диабета, стремиться к активному выявлению при СД 2 тех, кто имеет проявления поражения печени. На этапе

умеренного фибротического поражения печени необходимо использовать адекватную лечебную тактику: настойчивое снижение массы тела, возможно, назначение пиоглитазона, некоторых новых сахароснижающих препаратов, иных перспективных лекарственных средств.

Примечательно также, что наряду с существованием отдельных отечественных и международных авторитетных рекомендаций, посвященных лечению как НАЖБП, так и СД 2 [6, 11–15], в последние годы стали появляться документы, определяющие лечебную тактику при сочетании этих состояний [8, 16].

Целью настоящего обзора литературы служит характеристика современных подходов к лечению лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2. Представлены данные об эпидемиологии этих состояний, рассматривается роль в лечении таких больных изменений образа жизни, принципы выбора сахароснижающих препаратов, а также возможности применения других классов лекарственных средств. Рассмотрение достаточно сложных вопросов патофизиологии и диагностики находится вне пределов данного сообщения.

Вопросы эпидемиологии

НАЖБП рассматривается в настоящее время как наиболее частое среди заболеваний печени. Распространенность НАЖБП в общей популяции взрослых в мире составляет 20–30 %; она варьирует в зависимости от используемых методов диагностики, пола, возраста и этнической принадлежности [3, 6, 9, 16, 17]. Считается, что частота НАЖБП среди мужчин примерно в 2 раза выше в сравнении с женщинами; она увеличивается с возрастом; ниже у лиц африканского и азиатского происхождения (13–20 %) и выше — у европеоидных жителей Европы, Северной Америки и Ближнего Востока (25–32 %) [7, 18]. Распространенность НАСГ в общей популяции составляет, вероятно, около 3–4 % (колебания от 1,5 до 6,45 %) [4, 8, 13, 19].

Общеизвестна тесная ассоциация НАЖБП с клиническими состояниями, объединяемыми термином «метаболический синдром»: ожирением, СД 2, артериальной гипертонией и дислипидемией (особенно гипертриглицеридемией и повышением уровней холестерина липопротеидов высокой плотности), а также с другими нередко сопутствующими им состояниями (синдромом обструктивного апноэ сна, колоректальным раком, остеопорозом, псориазом, эндокринопатиями, синдромом склерокистозных яичников) [1, 8, 20]. Ввиду частого наличия подобных сочетаний для лиц с НАЖБП типично наличие повышенного сердечно-сосудистого риска [3, 9, 16, 21]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [7, 18, 22].

Течение НАЖБП в ряде случаев относительно доброкачественное, в других — носит прогрессирующий характер [1, 3, 9]. Полагают, что 10–35 % взрослых лиц, исходно имеющих нормальную гистологическую картину печени, в течение жизни демонстрируют развитие ее стеатоза; далее среди них у 12–44 % развивается стеатогепатит; и наконец, среди последних до 15 % имеют трансформацию в цирроз печени [3, 13, 18]. Ряд экспертов считает, что многие случаи цирроза печени с неустановленной этиологией («криптогенный» цирроз, удельный вес которого достигает 30 % среди циррозов печени в целом) могут быть следствием недиагностированных НАЖБП/НАСГ [7, 16, 18]. Если в общей популяции взрослых среди причин смерти заболевания печени занимают 12-е место, то среди лиц с НАЖБП они делят 2–3-ю позиции [3, 16]. В США НАСГ составляет вторую по частоте причину трансплантации печени, уступая лишь вирусным гепатитам [7, 9].

НАЖБП рассматривается как весомый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы; критериями дополнительного повышения риска у этих больных служат возраст, высокие уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), тромбоцитопения (маркер повышенного темпа фиброобразования печени) и СД 2 [3, 8]. Показано, что при стадии фиброза $\geq F3$ риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 7 раз [16, 18]. Онкологические причины являются одной из трех наиболее распространенных причин смерти больных с НАЖБП [7, 14].

СД 2 характеризуется высокой и нарастающей распространенностью, для характеристики эпидемиологии СД 2 эксперты используют термин «глобальная эпидемия» [12]. Распространенность СД 2 в Российской Федерации среди взрослых составляет около 3 %, однако с учетом того, что в обычной практике около половины случаев диабета остаются не диагностированными, реальная цифра распространенности СД 2 может достигать 6 % [11]. Наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности больных с СД 2 являются системные сосудистые осложнения: нефропатия,

ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [23, 24].

НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска развития СД 2 [7, 10, 12, 25]. С другой стороны, наличие диабета связано с развитием и прогрессированием НАЖБП [6, 13, 16]. Примерно 1/3–2/3 лиц с СД 2 имеют НАЖБП, при СД 2 с избыточной массой тела распространенность НАЖБП достигает 70–95 %, а при наличии ожирения — 98 % [8, 18, 20]. НАЖБП, по данным инструментальных исследований, констатируется у 1/3–1/2 больных с СД 2, имеющих нормальные уровни АЛТ [7, 18]. Распространенность НАСГ среди больных с СД 2 достигает 17,6–22,0 % (что в 4–5 раз выше, чем у лиц без диабета); по данным биопсий, значимые фибротические изменения печени (стадии $\geq F2$ – $F3$) констатируются при диабете у 10,4 % [7, 12, 16]. Продemonстрирована тесная ассоциация СД 2 с темпом прогрессии НАЖБП и развитием НАСГ, формированием фиброза и цирроза печени, риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 3, 25].

Лечение больных НАЖБП с СД 2

В основе лечения больных с НАЖБП и СД 2 лежит комбинация изменений образа жизни и медикаментозных подходов [9, 13, 26]. Общие принципы контроля гликемии, липидемии и АД у лиц с НАЖБП и диабетом соответствуют общепринятым для больных с СД [16]. Целевые уровни обычно составляют:

- гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,5–7,0 %;
- холестерина липопротеидов низкой плотности — $<1,8$ ммоль/л или снижение на 50 %, если исходный уровень составлял 1,8–3,5 ммоль/л;
- систолического АД 120–129 мм рт. ст. (у лиц в возрасте >65 лет — 130–139 мм рт. ст.) и диастолического АД — 70–79 мм рт. ст. [8, 11, 16].

Изменения образа жизни при НАЖБП с СД 2

Такие меры, как уменьшение избыточной массы тела, достигаемое посредством снижения калоража пищи и умеренной физической активности, действенное снижение употребления алкоголя, отказ от курения, представляют собой краеугольный камень лечения обсуждаемой категории больных [3, 11, 13, 14, 20]. Не останавливаясь на характеристике деталей этого подхода, отметим лишь некоторые важные в практическом отношении моменты, представленные в рекомендациях и статьях последних лет.

1. Изменения образа жизни у лиц с НАЖБП и СД 2 способствуют как снижению сердечно-сосудистого риска, стабилизации гликемии [16], липидемии [8] и артериального давления (АД) [16], так и уменьшению накопления жира в печени, замедлению процессов воспаления и фиброза в печени [6].

2. Изменения образа жизни являются обязательным первым шагом и постоянным компонентом лечения всех больных с НАЖБП и СД 2 [24]. При представлении больному информации, касающейся этого подхода, врачу следует иметь достаточно времени, проявлять разумную настойчивость (избегая навязчивости), понимание и доброжелательность, обосновывать крайнюю полезность этих рекомендаций [8].

3. Уменьшение массы тела, достигаемое при изменениях образа жизни (а также, вероятно, при бариатрических хирургических вмешательствах), способствует отчетливому снижению количества жира в печени. Улучшение гистологической картины печени у этих больных обычно пропорционально степени снижения массы тела. Для достижения этого эффекта ограничение общего калоража пищи является более важным, чем выбор отдельных вариантов диеты [27].

4. Отчетливому уменьшению стеатоза печени способствует снижение массы тела на 5–7 % от исходной величины: для достижения обратного развития стеатогепатита может требоваться уменьшение массы тела на 8–10 % [16].

5. Дозированное увеличение физических нагрузок способствует снижению содержания жира в печени даже в случаях, когда уменьшения массы тела достичь не удастся [8]. При этом приемлемы как аэробные, так и резистивные виды нагрузок (однако первые предпочтительны для снижения сердечно-сосудистого риска) [24].

6. Критически важным элементом лечения является сведение к минимуму употребления алкоголя [8]. Отмечается, что многие больные, несмотря на убедительную рекомендацию отказаться от его приема, продолжают выпивать (что, безусловно, затрудняет дифференциальный диагноз с истинной НАЖБП) [28].

7. Курение повышает риск прогрессирования НАЖБП наряду с увеличением сердечно-сосудистого, бронхолегочного и онкологического риска [8]; отказ от курения рекомендуется всем лицам с НАЖБП независимо от наличия диабета [24].

8. В нескольких недавних сообщениях показано уменьшение прогрессии НАЖБП при умеренном употреблении кофе, но это требует дополнительного подтверждения [8].

Медикаментозная терапия при НАЖБП с СД 2

Проблема медикаментозного лечения НАЖБП является достаточно острой [1, 3, 29]. Ее характеризуют как «крупную нерешенную задачу» современной внутренней медицины [6, 14, 16]. Пока ведущими мировыми регуляторными ассоциациями (Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA)) для лечения НАЖБП/НАСГ еще не рекомендовано ни одного лекарственного препарата, хотя поиск таких лекарственных средств активно проводится [7, 8, 29]. В 2020 г. выполнялось не менее 80 (!) зарегистрированных

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых у лиц с НАЖБП/НАСГ, в т.ч. при СД 2, оценивались эффективность и безопасность различных лечебных режимов; большая часть посвящена изучению монотерапии, некоторые — изучению комбинированной терапии [7, 8, 15, 16, 30]. Множество предлагаемых лечебных концепций при отсутствии осязаемого общепризнанного результата, по мнению некоторых специалистов, создает «обескураживающее впечатление хаоса» [3, 7, 29]; однако целый ряд подходов, включая применение как сахароснижающих препаратов, так и иных средств, выглядит достаточно обнадеживающим [8, 16, 26].

Место сахароснижающих препаратов при НАЖБП у лиц с СД 2

Наряду с изменениями образа жизни лицам с НАЖБП и СД 2 рекомендуется прием сахароснижающих препаратов [11, 20]. До настоящего времени ни один из классов этих лекарственных средств (включая как неинсулиновые препараты, так и производные инсулина) не имеет специальных, признанных международным сообществом показаний для назначения при диабете именно у лиц с НАЖБП/НАСГ [3, 7, 8, 13, 16]. Далее более подробно рассматривается место отдельных классов сахароснижающих препаратов у этих больных.

Метформин в настоящее время в мире сохраняет позицию наиболее часто применяемого сахароснижающего средства у лиц с СД 2, он нередко служит основой комбинированного лечения (в сочетании как с неинсулиновыми препаратами, так и с производными инсулина) [11]. При НАЖБП/НАСГ у лиц с диабетом в нескольких РКИ метформин не продемонстрировал какого-либо позитивного влияния на структуру печени [7, 8, 16]. В то же время следует отметить, что СД 2 в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а применение метформина может способствовать уменьшению этого риска [30, 31].

Тиазолидиндионы. Среди них у лиц с НАЖБП и СД 2 наиболее изучен пиоглитазон [7, 8, 27]. Это — агонист пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов γ (PPAR- γ), обладающий способностью повышать чувствительность тканей к инсулину [11, 32]. Пиоглитазону в дозе 30 мг/день в РКИ PIVENS не удалось продемонстрировать благоприятных эффектов у лиц с НАСГ и СД 2 в сравнении с плацебо [32]. В то же время в другом РКИ применение этого препарата в дозе 45 мг/день у лиц с предиабетом и диабетом и НАСГ значительно чаще, чем плацебо, ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени (51 % против 19 %) [33]. В недавнем метаанализе также были подтверждены позитивные биохимические и гистологические эффекты пиоглитазона при НАСГ [34, 35]. Полагают,

что позитивное действие на морфологию печени при НАСГ скорее связано с замедлением прогрессирования фибротических изменений, чем с достижением регрессии уже развившегося фиброза [16, 32]. Эксперты American Association for the Study of Liver Diseases и European Association for the Study of Liver рекомендуют пиоглитазон для лечения лиц с гистологически подтвержденным НАСГ и СД 2 [13, 14]. В то же время его рутинное применение в целом при НАЖБП у больных с СД 2 ограничено вследствие достаточно высокой частоты побочных эффектов, включая увеличение массы тела, задержку жидкости, остеопороз с повышением риска переломов [7]. Сейчас в лечении больных с СД 2 и НАЖБП в РКИ 2 фазы изучается еще один представитель этого класса — лобеглитазон, который уже продемонстрировал снижение уровней печеночных ферментов и снижение содержания жира в ткани печени при неинвазивной оценке [16, 30].

Агонисты рецепторов глюкоагно-подобного пептида 1 (арГПП-1) среди новых классов сахароснижающих препаратов представляются наиболее изученными применительно к обсуждаемой проблеме [7, 8, 16]. Эти препараты воздействуют на соответствующие рецепторы, расположенные в различных органах (поджелудочной железе, кишечнике, жировой ткани, головном мозге) [36]. Влияя на инкретиновую систему, арГПП-1 стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы; они также замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит [11]. Побочные эффекты арГПП-1 включают дозозависимые желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения [37]. В нескольких крупных РКИ лекарственные средства этого класса (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) продемонстрировали благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2, имевших атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения или высокий риск их развития; им, возможно, также присущи и ренопротекторные эффекты [23, 37]. В последние годы публикуются и сообщения о возможных гепатопротекторных свойствах арГПП-1, в т.ч. при НАЖБП (как в сочетании с СД 2, так и без него) [27, 36]. Так, в РКИ LIRA-NAFLD применение лираглутида на протяжении 6 месяцев у лиц с НАЖБП и СД 2 ассоциировалось с уменьшением массы тела и снижением относительного содержания жира в ткани печени на 31 % (оценка с помощью магнитно-резонансной спектроскопии) [38]. В метаанализе данных с этим препаратом, включавших более 4 тысяч больных с СД 2, лираглутид в сравнении с плацебо способствовал статистически значимому снижению уровней печеночных ферментов в сыворотке крови, что связали с благоприятным эффектом препарата на массу тела и гликемию [36]. В последовавшем за этим РКИ 2 фазы LEAN (52 больных с СД 2 и гистологически подтвержденным НАСГ)

лираглутид продемонстрировал существенное уменьшение морфологических проявлений НАСГ без увеличения выраженности фиброза печени [16]. Согласно проведенному исследованию с еще одним представителем данного класса терапия дулаглутидом у пациентов с НАЖБП обуславливает значимое снижение массы тела, улучшение показателей углеводного и липидного обмена, а также уменьшение биохимических маркеров активности стеатогепатита [39]. В настоящее время изучаются возможности применения при СД 2 (в т.ч. в сочетании с НАСГ) препаратов с двойным механизмом действия, как присущим арГПП-1, так и влияющим на рецепторы глюкагона (котадутид) или рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного пептида (тирзепатид) [15, 30].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) — еще один новый класс сахароснижающих препаратов с перспективами применения в гепатологической практике [7, 8, 16]. Свое сахароснижающее действие эти лекарственные средства реализуют за счет индукции глюкозурии; наряду с этим также оказывают натрийуретическое и диуретическое действие, снижают интрагломерулярное давление, уменьшают гломерулярную гиперфильтрацию, вызывают ряд благоприятных плеiotропных эффектов [11, 40]. При их приеме отмечается небольшое снижение массы тела и артериального давления [41, 42]. Несколько ограничивает их использование повышение частоты генитальных микотических инфекций (вследствие глюкозурии), профилактикой которых, однако, служит обычный гигиенический уход (ежедневный душ), а лечение вполне достижимо при использовании локальных противогрибковых средств [43]. Ряд РКИ с представителями иНГЛТ-2 (эмпаглифлозином, канаглифлозином, дапаглифлозином) убедительно продемонстрировал их позитивное действие на сердечно-сосудистый прогноз с достоверным уменьшением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, снижением сердечно-сосудистой и общей смертности — для лиц с СД 2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями [23, 40, 43, 44]. Для всех этих препаратов показаны также ренопротекторные эффекты (уменьшение альбуминурии, снижение темпа прогрессии диабетической нефропатии) [41, 43]. иНГЛТ-2 сейчас привлекают внимание исследователей и в отношении возможного более широкого использования в лечении НАЖБП при СД 2 [27, 45, 46]. Для лекарственных средств этого класса показаны благоприятные эффекты на кетогенез и утилизацию неэстерифицированных жирных кислот в печени, снижение при длительном применении уровней АЛТ (параллельное уменьшению массы тела и гликемии) [7, 8, 40, 46, 47]. В РКИ у лиц с НАЖБП/НАСГ в сочетании с диабетом на фоне приема различных представителей иНГЛТ-2 (в частности, эмпаглифлозина, дапаглифлозина, ликоглифлозина,

ипраглифлозина) отмечены уменьшение содержания жира в печени (при неинвазивной оценке), а также снижение клиничко-лабораторных (FIB-4, коллаген 7S типа IV) и инструментальных (эластография) маркеров фиброза печени [16, 44, 45, 47–51]. В сочетании с перечисленными выше кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами эти данные служат основой для планирования и выполнения нескольких крупных РКИ с иНГЛТ-2 у больных с НАЖБП/НАСГ при СД2 [7, 8, 30].

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (иДПП-4) в настоящее время в лечении больных с СД 2 благодаря приемлемой эффективности и удовлетворительной переносимости назначаются все чаще [11]. Ввиду того что убедительных данных благоприятного влияния препаратов этого класса на клиничко-лабораторные, инструментальные и гистологические печеночные параметры при НАЖБП у лиц с СД 2 получено не было, иДПП-4 самостоятельного значения в лечении таких больных не приобрели [8, 14, 16, 51].

Место несакхароснижающих препаратов при НАЖБП с СД 2

Витамин Е является антиоксидантом с предполагаемым гепатопротекторным потенциалом: в нескольких работах при его длительном применении показано уменьшение апоптоза и оксидативного стресса гепатоцитов [3, 30], а также повышение выживаемости и снижение частоты декомпенсации болезни печени у пациентов с выраженным фиброзом [52]. У лиц с НАСГ без диабета витамин Е может способствовать уменьшению степени выраженности фиброза печени [4, 6, 13]. Данные о его применении у лиц с НАЖБП/НАСГ в сочетании с СД 2 эксперты считают недостаточными для того, чтобы рекомендовать его назначение этой категории больных [8, 14, 16]. Кроме того, имеются опасения, что длительное использование витамина Е может быть ассоциировано с увеличением общей смертности, повышением риска геморрагических инсультов и рака предстательной железы [3, 16].

Норурсодезоксихолевая кислота (24-норурсодезоксихолевая кислота — норУДХК) — это гомолог урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с укороченной на одну метиленовую группу боковой цепью C23 [53, 54]. Благодаря этой структурной особенности норУДХК приобретает ряд дополнительных ценных свойств [8, 55]. В отличие от УДХК, норУДХК не подвергается значимой конъюгации с таурином и глицином, но секретируется в желчь отчасти в неизменной форме, отчасти в виде тригидрокси-derivатов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов. Далее норУДХК абсорбируется холангиоцитами, возвращается в печень и ресекретируется в желчь [55, 56]. Такое холегепатическое шунтирование приводит к усилению выделения желчи, богатой бикарбонатом, и создает для холангиоцитов защитный «бикарбонатный зонтик» (этот эффект

позволяет ожидать для препарата позитивного эффекта в лечении первичного склерозирующего холангита) [55]. НорУДХК и ее метаболиты присутствуют в желчи преимущественно в мономерной, а не в мицеллярной форме, что усиливает ее осмотический и холеретический эффект [54, 55]. Снижая содержание желчных кислот в гепатоцитах, норУДХК оказывает комплекс противовоспалительных, антипролиферативных и антифибротических эффектов, мощное антихолестатическое действие [16, 53, 55]. Переносимость препарата сравнима с плацебо [8]. Недавно представлены данные показательного РКИ 2-й фазы (198 больных с НАЖБП, у 54 из них — СД 2), в котором отмечено, что применение норУДХК в течение 12 недель в дозе 1500 мг/сут (6 капсул в сутки) приводило к отчетливому уменьшению уровней АЛТ; от наличия диабета этот эффект не зависел [53]. Запланировано проведение РКИ 3-й фазы с оценкой влияния препарата на гистологическую картину печени при НАСГ [30].

Агонисты фарнезоидных X-рецепторов (FXR). Эти рецепторы представляют собой транскрипционные факторы, активируемые желчными кислотами [56, 57]. FXR участвуют в регуляции метаболизма желчных кислот и печеночного метаболизма в целом, а также оказывают ряд плеiotропных действий, включая противовоспалительное и антифибротическое [58, 59]. Лекарственные средства, активирующие FXR, обладают благоприятными эффектами при холестатических состояниях, в настоящее время они активно изучаются и у лиц с НАЖБП/НАСГ [16, 58]. В РКИ 2-й фазы агонисты FXR продемонстрировали улучшение морфологической картины печени при НАСГ [8, 59]. В промежуточном анализе РКИ 3-й фазы применение наиболее изученного представителя агонистов FXR — **обетихолевой кислоты**, являющейся derivатом желчных кислот, — ассоциировалось с отчетливым уменьшением выраженности фиброза печени при НАСГ (применение в дозе 25 мг/день на протяжении 18 месяцев) [60]. Обетихолевая кислота может также увеличивать уровни инсулина в сыворотке крови, однако значимого влияния на гликемию при этом не отмечается (РКИ FLINT) [16, 51, 56]. Применение препаратов этого класса, относящихся к derivатам желчных кислот, ограничивают частые побочные эффекты, включая зуд, повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (эти эффекты дозозависимы) [54, 55]. Для нивелирования нежелательных липидных эффектов этих препаратов предпринимаются попытки их комбинирования со статинами, также разработаны и активно изучаются агонисты FXR, не являющиеся derivатами желчных кислот [8, 59]. Один из них, тропифексор, в РКИ 2-й фазы FLIGHT-FXR продемонстрировал снижение уровней АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, а также снижение выраженности

стеатоза печени; еще несколько подобных препаратов (цилофексор, надифексор) также находятся на разных этапах изучения [30, 59].

Статины, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов липидснижающих препаратов, достаточно давно были предложены в качестве одного из компонентов комбинированной лечебной тактики при НАЖБП/НАСГ как с наличием СД 2, так и без диабета [3, 61–63]. Основанием для их назначения при этом являлось стремление взять под контроль присущую таким больным атерогенную гипер/дислипидемию и снизить имеющийся у них повышенный сердечно-сосудистый риск [26, 64, 65]. Более широкое применение статинов у больных обсуждаемой категории сдерживали как традиционно имевшиеся у практикующих врачей опасения гепатотоксичности статинов, так и данные о наличии у статинов небольшого диабетогенного потенциала [66, 67]. Данные крупных РКИ и метаанализов, проведенных в последнее время, убедительно демонстрируют, что благоприятные эффекты статинов на сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий больных (без диабета, с предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, у родственников больных с СД 2, у имеющих манифестный СД 2, у пожилых) далеко превосходят риск, связанный с возможными умеренными неблагоприятными эффектами на гликемию [11, 64]. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9696 больных), отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA_{1c} , сопутствующее приему статинов, весьма невелико и составляет за 3,6 года лишь 0,12 % [67]. Снижению распространенности в отношении влияния статинов на печень способствовали данные сообщений последних лет, где для препаратов этой группы продемонстрирован ряд весьма ценных свойств [63–65, 67]. Препараты этого класса (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, симвастатин), благодаря воздействию на системы интегрин и ROCK, Rho-GTP-азы и транскрипционный фактор KLF2, RhoA и gas, печеночные рецепторы Nogo-B и другие механизмы, в экспериментальных и клинических работах показывали снижение стеатоза, противовоспалительные и антифибротические эффекты [64, 66–69]. Имеются данные об ассоциированных с их приемом защите эндотелиальных клеток печени, уменьшении накопления жира в ткани печени, ослаблении индуцированного стеатозом фиброгенеза посредством ингибирования паракринного эффекта гепатоцитов на звездчатые клетки печени, ингибирования пролиферации печеночных фибробластов [63, 65–67]. Поскольку отсутствуют крупные РКИ, в которых было бы отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП/НАСГ под влиянием статинов, самостоятельного места в лечении таких лиц статины не приобрели [8, 13, 14, 16], однако они по-прежнему являются важным средством контроля дислипидемии

и повышенного сердечно-сосудистого риска у этих больных [11, 12, 63, 64]. Следует также принять во внимание данные нескольких работ, в которых сообщают об ассоциированном с приемом статинов снижении риска развития портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы [63, 64, 67, 69].

Другие классы гиполлипидемических лекарственных средств (включая никотиновую кислоту, эзетимиб, фибраты, ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты, секвестранты желчных кислот) не продемонстрировали устойчивых благоприятных эффектов при НАЖБП, ввиду чего применения у этой категории лиц не находят [8, 13, 14, 16]. Начато изучение использования в данной области нового перспективного класса гиполлипидемических препаратов — ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [16, 70].

Ацетилсалициловая кислота (АСК). В проспективном исследовании (361 пациент с гистологически подтвержденным НАСГ, из них у 40 % — СД 2) было показано, что длительный регулярный прием низких доз АСК был ассоциирован с уменьшением степени выраженности фиброза печени; наиболее значимым этот эффект оказался у лиц, длительность применения АСК у которых была не менее 4 лет [71].

Элафибранор и другие агонисты пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов (PPAR) объединяют три транскрипционных фактора (α , γ и δ), активно участвующих в метаболизме липидов и глюкозы и оказывающих противовоспалительное действие [16]. PPAR- α играют важную роль в процессах абсорбции, транспортировки и β -окисления жирных кислот; PPAR- γ — в регуляции адипогенеза и улучшении инсулиночувствительности жировой ткани, скелетных мышц и печени; PPAR- δ — в β -окислении свободных жирных кислот, метаболизме глюкозы, оказывает ряд противовоспалительных эффектов [8, 16]. О месте пиоглитазона, являющегося PPAR- γ -агонистом, упоминалось выше. В настоящее время на разных этапах изучения при НАЖБП (в т.ч. с СД 2) находятся несколько сочетанных агонистов PPAR: элафибранор (α - и δ -), сароглитазар (α - и γ -), ланифибранор (агонист всех трех PPAR) [30]. Подробнее коснемся лишь более изученного элафибранора — его пример наглядно иллюстрирует превратности и сложности процесса внедрения препаратов в практику. В нескольких некрупных, но хорошо спланированных РКИ 2-й фазы элафибранор представил целый ряд обнадеживающих данных о наличии у него антихолестатических, противовоспалительных и антифибротических эффектов, в т.ч. у лиц с первичным склерозирующим холангитом и с НАСГ (с уменьшением уровней печеночных ферментов, выраженности стеатоза и фиброза печени при неинвазивной и инвазивной оценке) [16, 30]. Однако, по данным промежуточного анализа масштабного РКИ 3 фазы RESOLVE-IT (1070 больных с НАСГ,

из них 530 — с СД 2, результаты обнародованы в мае 2020 г.), элафибранор не смог продемонстрировать ожидавшегося от него благоприятного действия на структуру печени в сравнении с плацебо [8]. С учетом этого компанией-разработчиком объявлено о прекращении изучения препарата в этой области; исследования с ним будут продолжены лишь у больных с первичным склерозирующим холангитом.

Краткая характеристика других препаратов, не обладающих сахароснижающим действием, ранее широко использовавшихся при НАЖБП

с СД 2, но не показавших значимого влияния на гистологическую структуру печени и частоту значимых «печеночных» событий, представлена ниже в таблице.

Другие классы препаратов, изучаемые в лечении больных с НАЖБП/НАСГ. Среди прочих лекарственных средств, оценка эффективности и безопасности которых при НАЖБП находится на разных стадиях изучения, можно выделить [4, 8, 16]:

- ингибиторы метаболических энзимов: стероил-коэнзим А десатуразы 1 (SCD-1), ацетил-коэнзим

Таблица. Краткая характеристика препаратов, не обладающих сахароснижающим действием, не показавших значимого влияния на гистологическую картину и частоту значимых «печеночных» событий при НАЖБП с СД 2

Table. Summary of non-sugar-lowering drugs with minor effect on histology and rate of significant hepatic events in NAFLD-T2D

Группа препаратов Drug	Фармакологическая характеристика Pharmacological description	Факты, ограничивающие их применение при НАЖБП и СД 2 Limiting factors in NAFLD-T2D
Урсode-зокси-холевая кислота <i>Ursodeoxycholic acid</i>	Наименее агрессивная из естественных желчных кислот, не обладающая цитотоксичностью [72, 73], оказывает желчегонное и умеренное гипогликемическое действие, снижает литогенность желчи, уменьшает синтез холестерина в кишечнике [6, 74] Least aggressive natural bile acid, non-cytotoxic [72, 73], choloretic and moderate hypoglycaemic, reduces bile lithogenicity and intestinal cholesterol synthesis [6, 74]	Не уменьшает выраженность фиброза печени (как для стандартных — 13–15 мг/кг/день, так и для высоких — 23–28 мг/кг/день — доз препарата) [53, 54, 75, 76] Does not reduce liver fibrosis (in both standard, 13–15 mg/kg/day, and high, 23–28 mg/kg/day, dosages) [53, 54, 75, 76]
Эссенциальные фосфолипиды <i>Essential phospholipids</i>	Высокоочищенные фосфатидилхолиновые фракции, экстрагированные из соевых бобов, содержащие линолевую и иные ненасыщенные жирные кислоты (основной активный компонент — полиэтилфосфатидилхолин), накопление которых в мембране гепатоцитов сопровождается эффектом мембранопротекции за счет коррекции сниженных уровней фосфолипидов и фосфатидилхолина [6, 77] High-pure phosphatidylcholine fractions from soybeans, contain linoleic and other unsaturated fatty acids (polyenylphosphatidylcholine as main active substance), membrane-protective at accumulation in hepatocytes via compensating low-level phospholipids and phosphatidylcholine [6, 77]	Способность эссенциальных фосфолипидов уменьшать выраженность фиброза печени при НАСГ не подтверждена при гистологическом исследовании [77] Essential phospholipid-modulated reduction of liver fibrosis in NASH not confirmed in histology [77]
Пентоксифиллин <i>Pentoxifylline</i>	Оказывает умеренно выраженное противовоспалительное действие, блокируя провоспалительные цитокины [4] Moderate anti-inflammatory effect via proinflammatory cytokine inhibition [4]	В дозе 400 мг 3 раза в сутки способствовал улучшению выраженности гистологической картины при НАСГ (лишь у 5 из 55 больных был СД 2); в другом РКИ это не подтверждено [8, 76] Improved NASH histology at 400 mg × 3 times/day (only 5 of 55 patients had T2D); not confirmed in another RCT [8, 76]
L-Карнитин <i>L-carnitine</i>	Модулятор транспорта и окисления свободных жирных кислот в митохондриях, антиоксидант, положительно влияет на состояние гепатоцитов [4, 16]; у лиц с НАСГ доза 1 г/сут за 24 недели приводила к снижению уровней ферментов и улучшению гистологической картины печени [78] Modulates free fatty acid transport and oxidation in mitochondria, antioxidant, positively affects hepatocytes [4, 16]; at 1 g/day for 24 weeks, lowered enzyme levels and improved liver histology in NASH [78]	Применение карнитин-оротатного комплекса 824 мг 3 р/сут 12 недель у больных с НАЖБП с СД 2 ассоциировано со снижением выраженности стеатоза печени лишь по неинвазивной оценке [79] Carnitine-orotate complex at 824 mg × 3 times/day for 12 weeks associated in NAFLD-T2D patients with reduced hepatic steatosis in non-invasive assessment only [79]

Продолжение таблицы

Группа препаратов Drug	Фармакологическая характеристика Pharmacological description	Факты, ограничивающие их применение при НАЖБП и СД 2 Limiting factors in NAFLD-T2D
Орлистат <i>Orlistat</i>	Ингибитор абсорбции жира в кишечнике, используемый для снижения массы тела, что крайне важно при НАЖБП [8, 13] Intestinal fat absorption inhibitor used for weight loss, crucial in NAFLD [8, 13]	В единичных РКИ демонстрировал благоприятный эффект на гистологическую картину печени при НАЖБП, но СД 2 имелся лишь у нескольких из всех наблюдаемых больных [14, 16] Favourable effect on liver histology in NAFLD (only few patients had T2D) shown in selected RCTs [14, 16]

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СД 2 — сахарный диабет 2-го типа; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

Note. NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; T2D — type 2 diabetes mellitus; NASH — non-alcoholic steatohepatitis; RCT — randomised controlled trial

А карбоксилазы (ACC), диацилглицерол-ацил-трансферазы 2 (DGAT-2), кетогексокиназы (КНН);

- агонисты рецепторов тиреоидных гормонов бета (TR β) — с препаратом ресметиром сейчас проводится крупное РКИ 3-й фазы MAESTRO-MASH у лиц с НАСГ со стадией фиброза F2–F3;

- ингибиторы переносчика пирувата в митохондриях (MPC);

- агонисты факторов роста фибробластов 19 и 21 (FGF19, FGF21);

- ингибиторы хемокиновых рецепторов (CCR2/CCR5) — представитель этого класса ценикривирок в настоящее время проходит РКИ 3-й фазы AURORA у лиц с НАСГ.

Комбинированное лечение больных с НАЖБП/НАСГ при СД 2

Многообразие патофизиологических механизмов НАЖБП (метаболическая перегрузка гепатоцитов, процессы их повреждения, воспаления и фибротической трансформации, связанные с этим негативные эффекты на жировую ткань, поджелудочную железу, кишечник, иммунную и сердечно-сосудистую системы), а также сложность в получении достаточно показательного эффекта от единственного изучаемого класса лекарственных средств мотивируют смещение поиска путей

лечения НАЖБП/НАСГ в сторону комбинированных подходов [6, 13, 80, 81]. Ряд РКИ, где у этих больных оценивались различные сочетания лекарственных препаратов, уже завершены (например, пиоглитазон с витамином Е, обетихоловая кислота с аторвастатином, метформин с УДХК и др.), при этом благоприятные эффекты от использования комбинаций оказывались более значимыми, чем от монотерапии [3, 8, 30, 60]. В обзоре литературы, специально посвященном комбинированному лечению НАЖБП, отмечены хорошие перспективы применения комбинаций препаратов с преобладающим метаболическим действием и средств, оказывающих преимущественно противовоспалительные и антифибротические эффекты [30].

В заключение еще раз подчеркнем многообразность и сложность проблемы сочетания НАЖБП и СД 2, ее мультидисциплинарный характер [6, 16]. Имеющиеся данные позволяют согласиться с мнением о том, что НАЖБП может быть отнесена к числу классических осложнений диабета [7, 8]. Лечение таких больных должно осуществляться при тесном сотрудничестве специалистов разного профиля (гепатолога, гастроэнтеролога, терапевта, эндокринолога, возможно, кардиолога), направлено на действенное воплощение рекомендаций по изменению образа жизни и подбор современной медикаментозной терапии [2, 24].

Литература / References

1. Земляничина О.В., Дунаева И.П., Савенков В.И., Синайко В.М., Мальцева Ю.В., Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, этиология и патогенез, направления диагностики и терапии (обзор литературы и собственные данные). Международный эндокринологический журнал. 2018;14(7):684–93. [Zemlyanitsyna O.V., Dunaeva I.P., Savenkov V.I., Sinaiko V.M., Maltseva Yu.V., Kravchun N.A. Non-alcoholic fatty liver disease: prevalence, etiology and pathogenesis, directions of diagnosis and therapy (literature review and own data). Int Endocrinol J. 2018;14(7):684–93 (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777]
2. Кондратьев Е.А., Боднар П.Н., Лисянский Н.И., Бельская Л.Н., Лисяная Т.А., Пономарева И.Г. Особенности дисбиотических нарушений у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Семейная медицина. 2015;3(59):181. [Kondratyuk E.A., Bodnar P.N., Lisyanskiy N.I., Belskaya L.N., Lisyanyaya T.A., Ponomareva I.G. Features of dysbiotic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. Family medicine. 2015;3(59):181 (In Russ.).]
3. Diehl A.M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2017;377:2063–72. DOI: 10.1056/NEJMra1503519
4. Steinacher D., Claudel T., Trauner M. Therapeutic mechanisms of bile acids and nor-ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2017;35:282–7. DOI: 10.1159/000454853
5. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P., Lopez R., Kirwan J.P., Feldstein A.E., et.al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-con-

- trolled trial. *Hepatology*. 2011;54:1610–9. DOI: 10.1002/hep.24544
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт*. 2016;2:24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;2:24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
 7. Cusi K. Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:275–9. DOI: 10.2337/dci19-0064
 8. Kim K.S., Lee B.W., Kim Y.J., Lee D.H., Cha B.S., Park C.Y. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: part II. Treatment. *Diabetes Metabol J*. 2019;43:127–43. DOI: 10.4093/dmj.2019.0034
 9. Sanyal A.J. Past, present and future perspectives in non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:377–86. DOI: 10.1038/s41575-019-0144-8
 10. Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher J. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41:372–82. DOI: 10.2337/dc17-1902
 11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020;23(S2):4–102. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. Clinical Guidelines. *Diabetes mellitus*. 2020;23(S2):4–102 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8807
 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S37–47. DOI: 10.2337/dc20-S004
 13. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
 14. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;16:1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 15. Tapper E.B., Lok A.S-F. Use liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377:756–68. DOI: 10.1056/NEJMr1610570
 16. Lee B.W., Lee Y.H., Park C.Y., Rhee E.J., Lee W.Y., Kim N.H., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A position statement of the fatty liver research group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metabolism J*. 2020;44(3):382–401. DOI: 10.4093/dmj.2020.0010
 17. Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Кейян В.А., Салиев К.Г., Сбикина Е.С. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. Терапевтический архив. 2020;92(8):73–8. [Anisonyan A.V., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., Keyan V.A., Saliev K.G., Sbikina E.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of diagnosing liver fibrosis. *Therapeutic archiv*. 2020;92(8):73–8 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
 18. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69:896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
 19. Thomas M.C., Cherney D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098–107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0
 20. Куфтова Ю.В., Глинкина И.В. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(5):17–25. [Kuftova Yu.V., Glinkina I.V. Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease in the practice of a therapist. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(5):17–25 (In Russ.)].
 21. Wild S.H., Walker J.J., Morling J.R., McAllister D.A., Colhoun H.M., Farran B. et al. Cardiovascular disease, cancer and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care*. 2018;41:341–7. DOI: 10.2337/dc17-1590
 22. Wu S.D., Li L., Wang J.Y. Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(11):1247–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283572ec0
 23. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Рос кардиол журн*. 2020;25(4):3858. [Bagriy A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: the state of the problem. *Rus J Cardiol*. 2020;25(4):3858 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3858
 24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S48–65. DOI: 10.2337/dc20-S005
 25. Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Ананян К.Р., Ахт Е.В., Гуль К.А., Маркина А.Ю. и др. Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. 2017;1:80–84. [Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Ananyan K.R., Axt E.V., Gul K.A., Markina A.Yu., et al. Features of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Modern science: topical problems of theory and practice. Series: natural and technical sciences*. 2017;1:80–84 (In Russ.)].
 26. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В., Шинкин М.В., Петраков А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения. *РМЖ*. 2017;25(22):1607–12. [Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Nilova T.V., Shinkin M.V., Petrakov A.V. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment. *Breast cancer*. 2017;25(22):1607–12 (In Russ.)].
 27. Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1040–60. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
 28. Бирюкова Е.В., Родионова С.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Морозова И.А. Индивидуализация подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. Лечение и профилактика. 2017;2(22):65–74. [Birykova E.V., Rodionova S.V., Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Morozova I.A. Individualization of the approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Treatment and prevention*. 2017;2(22):65–74 (In Russ.)].
 29. Lazarus J.V., Ekstedt M., Marshesini G., Mullen J., Novak K., Pericás J. P., et al. A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver

- disease in Eur J Hepatol. 2020;72:14–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.027
30. Dufour J.-F., Caussy C., Loomba R. Combination for therapy non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. Gut. 2020;69(10):1877–1884. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104
 31. Fujita K., Iwama H., Miyoshi H., Tani J., Oura K., Tadokoro T., et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016;22:6100–13. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6100
 32. Bril F., Kalavalapalli S., Clark V.C., Lomonaco R., Soldevila-Pico C., Liu I.-C., et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16:558–66. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001
 33. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al. Long-Term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Intern Med. 2016;165:305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
 34. Davidson M.B., Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. Diabetes Res Clin Pract. 2018;135:102–10. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.002
 35. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177:633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
 36. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;87:679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 37. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino Sr R.B., Granger C.B., Jones N.P., et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
 38. Petit J.-M., Cercueil J.-P., Loffroy R., Denimal D., Bouillet B., Fourmont C., et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:407–15. DOI: 10.1210/jc.2016-2775
 39. Богомолов П.О., Бугверов А.О., Древал А.В., Нечаева О.А., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. и др. Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование DEMOS). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(9):4–10. [Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Dreval A.V., Nechaeva O.A., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. et al. Preliminary data on dulaglutide application in non-alcoholic fatty liver disease (a DEMOS study). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;(9):4–10]. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-4-10
 40. Seko Y., Sumida Y., Sasaki K., Itoh Y., Iijima H., Hashimoto T., et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. J Gastroenterol. 2018;53:140–51. DOI: 10.1007/s00535-017-1364-8
 41. Шумилова Н.А., Павлова С.И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. Acta medica Eurasica. 2019;1:44–51. [Shumilova N.A., Pavlova S.I. Glyflosins: glycemic and non-glycemic effects. Acta medica Eurasica. 2019;1:44–51 (In Russ.)]
 42. Traussnig S., Shattenberg J.M., Demir M., Wiegand J., Geier A., Teuber G. Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:781–93. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30184-0
 43. Zhang W., Yang X., Chen Y., Hu W., Liu L., Zhang X., et al. Activation of hepatic Nogo-B receptor expression—A new anti-liver steatosis mechanism of statins. Biochim Biophys Acta. Mol. Cell Biol. Lipids. 2018;1863:177–90. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.002
 44. Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J. T., Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetologia. 2018;61:2115–2163. DOI: 10.1007/s00125-018-4702-3
 45. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.-A., Johansson L., Kvarnström M., Moris L., et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. Diabetologia. 2018;61:1923–34. DOI: 10.1007/s00125-018-4675-2
 46. Latva-Rasku A., Honka M.-J., Kullberg J., Mononen N., Lehtimäki T., Saltevo J., et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-Week treatment in type 2 diabetes patients. Diabetes Care. 2019;42:931–7. DOI: 10.2337/dc18-1569
 47. Harisson S., Manghi F., Smith W.B. LIK066 (licogliflozin), an SGLT1/2 inhibitor, robustly decreases ALT and improves markers of hepatic and metabolic health in patients with non-alcoholic fatty liver disease: interim analysis of a 12-week, randomized, placebo controlled, phase 2A study. Hepatology. 2019;70:1453–62
 48. Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., Farooqui K.J., Singh M.K., Wasir J.S., et al. Effect of Empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). Diabetes Care. 2018;41:1801–8. DOI: 10.2337/dc18-0165
 49. Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., Nonaka M., Hyogo H., Fujii H., et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis by sodium glucose transporter-2 inhibitor, ipragliflozin; a multicenter randomized controlled trial. Journal of Hepatology. 2020;73:S138–9. DOI: 10.1016/S0168-8278(20)30787-X
 50. Cui J., Philo L., Nguyen P., Hofflich H., Hernandez C., Bettencourt R., et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2016;65:369–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.021
 51. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Go odrich E.L., Bonaca M.P., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
 52. Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gawrieh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., Chalasani N. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. Hepatology. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1002/hep.30368
 53. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q. M., Goodman Z., et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394:2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
 54. Malnick S., Mildiner S., Neuman M.G. Obeticholic acid for treatment of NAFLD — A drug in search of a disease. GastroHep. 2020;2:133–7. DOI: 10.1002/ygh2.397
 55. Bowlus C.L., Pockros P.J., Kremer A.E., Parés A., Forman L.M., Drenth J.P.H., et al. Long-term obeticholic acid therapy improves histological endpoints in patients with primary biliary cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;8:1170–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.050

56. Mudaliar S., Henry R.R., Sanyal A.J., Morrow L., Marshall H.-J., Kipnes M., et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:574–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
57. Sumida Y., Yoneda M., Ogawa Y., Yoneda M., Okano T., Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Exp Opin Pharmacother*. 2020;21:953–67. DOI: 10.1080/14656566.2020.1744564
58. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.L., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
59. Younossi Z.M., Tampi R.P., Racila A., Qiu Y., Burns L., Younossi I., et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43:283–9. DOI: 10.2337/dc19-1113
60. Pockros P.J., Fuchs M., Freilich B., Schiff E., Kohli A., Lawitz E.J., et al. CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int*. 2019;39:2082–93. DOI: 10.1111/liv.14209
61. Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Лычкова А.Э. Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Эксп клин гастроэнтерол*. 2019;3(163):81–8. [Zvenigorodskaya L.A., Khomeriki S.G., Lychkova A.E. Promising methods of treatment of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Clin Gastroenterol*. 2019;3(163):81–8 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88
62. Imprialos K.P., Stavropoulos K., Doulas M., Skalkou A., Zografou I., Athyros V.G. The potential role of statins in treating liver disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:331–9. DOI: 10.1080/17474124.2018.1439379
63. Nascimbeni F., Pellegrini E., Lugari S., Onfiani G., Carubbi F., Lonardo A. Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis*. 2019;284:66–74. DOI: 10/1016/j.atherosclerosis.219.02.028
64. Schierwagen R., Uschner F.E., Magdaleno F., Klein S., Trebicka J. Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiology*. 2017;312:G407–12. DOI: 10.1152/ajpgi.00441.2016
65. Kamal S., Khan M.A., Seth A., Cholankeril G., Gupta D., Singh U. Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1495–505. DOI: 10.1038/ajg.2017.170
66. Pose E., Trebicka J., Mookerjee R.P., Angeli P., Gines P. Statins: old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol*. 2019;70:194–202. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.019
67. Ridruejo E., Romero-Caimi G., Obregon M.J., Kleiman de Pisarev D., Alvarez L. Potential molecular targets of statins in the prevention of hepatocarcinogenesis. *Ann Hepatol*. 2018;17:490–500. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7394
68. Sigler M.A., Congdon L., Edwards K.L. An evidence-based review of statin use in patients with nonalcoholic fatty liver disease, clinical medicine insights. *Gastroenterology*. 2018;11:324–31. DOI: 10.1177/1179552218787502
69. Islam M.M., Poly T.M., Walther B.A., Yang H.-C., Li Y.-C. Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol*. 2018;68:476–84. DOI: 10.3390/cancers12030671
70. Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*. 2018;14:70–7. [Smolina M.O., Benimetskaya K.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. PCSK9: new victories and horizons. *Atherosclerosis*. 2018;14:70–7 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20180311
71. Simon T.G., Henson J., Osganian S., Masia R., Chan A.T., Chung R.T., et al. Daily aspirin use associated with reduced risk for fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2276–84. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.061
72. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann J., Arnold J.C., Rössle M., Cordes H.-J., et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472–9. DOI: 10.1002/hep.23727
73. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140–9. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
74. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:1011–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
75. Fickert P., Hirshfield G.M., Denk G., Marshall H.-U., Altorjay I., Färkkilä M.A., et al. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:549–58. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.009
76. Van Wagner L.B., Wilcox J.E., Ning H., Lewis C. E., Carry J. J., Rinella M. E., et al. Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: the CARDIA study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:1–11. DOI: 10/1161/jaha.119.014279
77. Maev I.V., Samsonov A.A., Palgova L.K., Pavlov Ch.S., Shirokova E.N., Vovk E.I., et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7:1–11. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000368
78. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M., et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1338–45. DOI: 10.1038/ajg.2009.719
79. Bae J.C., Lee W.Y., Yoon K.H., Park J.Y., Hyun S.S., Kyung A. H., et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-ornitine complex in type 2 diabetes (CORONA): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1245–52. DOI: 10.2337/dc14-2852
80. Romeo S. Notch and nonalcoholic fatty liver and fibrosis. *N Engl J Med*. 2019;380:681–3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1815636
81. Stefan N., Haring H.-U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2

Сведения об авторах

Багрий Андрей Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: bagriyae@mail.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Зубов Александр Демьянович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: amipt@mail.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0636-5030>

Хоменко Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО им. профессора А.И. Дядька ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: mv.homenko@gmail.com;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-7537>

Михайличенко Евгения Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: klassiki@inbox.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

Пылаева Екатерина Алексеевна* — аспирант кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: ruda.lisitsa@yandex.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0558-9542>

Хаустова Наталья Александровна — врач-эндокринолог поликлинического отделения КУ «ЦГКБ № 1 г. Донецка».
Контактная информация: docgkb5@yandex.ru;
283001, ДНР, Донецк, ул. Артема, д. 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-382X>

Брюховецкая Елена Владимировна — врач поликлинического отделения КУ «ЦГКБ № 1 г. Донецка».
Контактная информация: elenadonetsk2@gmail.com;
283001, ДНР, Донецк, ул. Артема, д. 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-6148>

Information about the authors

Andrey E. Bagriy — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: bagriyae@mail.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Alexander D. Zubov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: amipt@mail.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0636-5030>

Marina V. Khomenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.
Contact information: mv.homenko@gmail.com;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-7537>

Evgeniya S. Mikhailichenko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: klassiki@inbox.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

Ekaterina A. Pylaeva* — Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: ruda.lisitsa@yandex.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0558-9542>

Natalia A. Khaustova — Physician (endocrinology), Outpatient Unit, Central City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: docgkb5@yandex.ru;
283001, Donetsk People's Republic, Donetsk, Artema str., 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-382X>

Elena V. Bryukhovetskaya — Physician, Outpatient Unit, Central City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: elenadonetsk2@gmail.com;
283001, Donetsk People's Republic, Donetsk, Artema str., 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-6148>

Поступила: 24.01.2021 Принята: 29.04.2021 Опубликована: 30.04.2021
Submitted: 24.01.2021 Accepted: 29.04.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Полипы желудка и атрофический гастрит

И.Ю. Колесникова, А.С. Новикова*

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

Цель исследования: изучить частоту и выраженность атрофического гастрита у больных с полипами желудка (ПЖ).

Материал и методы. Обследован 61 пациент с гиперпластическими ПЖ (ГПЖ) и 41 с аденоматозными ПЖ (АПЖ). Помимо общеклинического, эндоскопического и гистологического исследований, диагностики *Helicobacter pylori*, всем больным проведена суточная интрагастральная pH-метрия, изучение уровней пепсиногенов I и II, гастрин-17.

Результаты. Клинические проявления у пациентов с ПЖ были незначительными, с преобладанием тяжести и переполнения в эпигастрии. У пациентов с ПЖ по данным анамнеза редко проводилась диагностика *H. pylori*, отсутствовал контроль эффективности эрадикационной терапии при ее назначении. Ингибиторы протонной помпы в качестве симптоматической терапии пациенты с ПЖ принимали как по назначению врача, так и самостоятельно. Эндоскопическая картина очагового атрофического гастрита выявлена у 12 (19,7 %) больных с ГПЖ и 16 (39,0 %) — с АПЖ, распространенного атрофического гастрита, соответственно, у 49 (80,3 %) и 25 (60,9 %). Гистологически при ГПЖ преобладала низкая активность хронического гастрита, при АПЖ — преимущественно умеренная, а в 21,9 % случаев даже выраженная. При ГПЖ зарегистрирована умеренная (27,9 %) и выраженная (65,6 %) атрофия слизистой оболочки желудка, в группе АПЖ соответствующие характеристики выявлены в 53,7 и 39,0 % случаев. Дисплазия в полипе выявлена в 20 % ГПЖ и в 75,6 % АПЖ. Уровень пепсиногена I менее 25 мкг/л при соотношении пепсиноген-I/пепсиноген-II менее 3 обнаружен у 38 (62,3 %) пациентов с ГПЖ и 18 (43,9 %) больных с АПЖ. При ГПЖ у 65,6 % больных диагностирована гипо- и анацидность, при АПЖ — у 31,7 %. *H. pylori*-позитивными были 52,5 % пациентов с ГПЖ и 70,7 % с АПЖ.

Заключение. Во многом сходный этиопатогенез полипов желудка и хронического атрофического гастрита предполагает необходимость диагностики *H. pylori*, а также более детального обследования пациента с уточнением степени и стадии хронического гастрита, функциональной недостаточности слизистой оболочки желудка, выраженности гиперпластических и диспластических изменений. Эрадикация *H. pylori* в отличие от антисекреторной терапии позволяет замедлить прогрессирование хронического гастрита и служит важнейшей составляющей канцеропревенции в отношении развития рака желудка.

Ключевые слова: полипы желудка, атрофический гастрит, канцерогенез

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Колесникова И.Ю., Новикова А.С. Полипы желудка и атрофический гастрит. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):27–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-27-33>

Gastric Polyps and Atrophic Gastritis

Irina Yu. Kolesnikova, Anastasiya S. Novikova*

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

Aim. A study of atrophic gastritis severity and rate in patients with gastric polyps (GP).

Materials and methods. The study enrolled 61 patients with hyperplastic (HGP) and 41 — with adenomatous GP (AGP). All patients had 24-h gastric pH-metry, control of the pepsinogen I, II and gastrin-17 levels, in addition to a general clinical, endoscopic, histological examination and testing for *Helicobacter pylori*.

Results. GP patients had benign manifestations prevailed with epigastric heaviness and overflow, and a scarce history of *H. pylori* testing at no control of rendered eradication therapy. A symptomatic proton pump inhibitor treatment in GP was either prescribed or voluntary. Focal atrophic gastritis in endoscopy was revealed in 12 (19.7 %) HGP and 16 (39.0 %) AGP patients, diffused atrophic gastritis — in 49 (80.3 %) HGP and 25 (60.9 %) AGP patients. Low-grade chronic gastritis in histology prevailed in HGP, moderate — in AGP, and severe — in 21.9 % cases. Moderate (27.9 %) to severe (65.6 %) atrophy of gastric mucosa was registered in HGP, with 53.7 and 39.0 % respective AGP cases. Polyp dysplasia was detected in 20 % HGP and 75.6 % AGP cases. Pepsinogen I <25 µg/L at a pepsinogen I/II ratio <3 was observed in 38 (62.3 %) HGP and 18 (43.9 %) AGP patients. Hypo- and anacidic were 65.6 % HGP and 31.7 % AGP patients. *H. pylori*-positive were 52.5 % HGP and 70.7 % AGP cases.

Conclusion. A largely similar aetiopathogenesis of gastric polyps and chronic atrophic gastritis warrants the *H. pylori*

diagnosis and a more detailed patient control for chronic gastritis grading and staging, functional insufficiency of gastric mucosa and the severity of hyperplastic and dysplastic change. The *H. pylori* eradication, in contrast to anti-secretory therapy, allows the containment of chronic gastritis and is a critical measure in gastric cancer prevention.

Keywords: gastric polyps, atrophic gastritis, carcinogenesis

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

For citation: Kolesnikova I.Yu., Novikova A.S. Gastric Polyps and Atrophic Gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):27–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-27-33>

Основными предраковыми заболеваниями желудка являются аденоматозные полипы желудка (риск малигнизации 8–59 %) и хронический атрофический гастрит (повышение риска развития рака желудка в 3–18 раз) [1]. В этом аспекте меньше опасений вызывают иные типы полипов желудка (ПЖ), в частности гиперпластические, хотя их распространенность весьма высока, а злокачественный потенциал тоже присутствует [2]. Атрофический гастрит может развиваться как самостоятельное заболевание аутоиммунной природы или формироваться в течение длительного времени в результате естественного течения хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [3]. В этиопатогенезе как атрофического гастрита, так и ПЖ важное значение придается инфекции *H. pylori* [4].

Цель исследования: изучить частоту и выраженность атрофического гастрита у больных с полипами желудка.

Материал и методы

Обследовано 102 больных с ПЖ — 19 мужчин и 83 женщины.

Критерии включения:

- наличие гиперпластического или аденоматозного ПЖ;
- согласие пациента на эндоскопическую полипэктомию;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Условия не включения:

- ранее выполненные оперативные вмешательства на органах брюшной полости;
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия 2–3-й степени, сердечная недостаточность 2–3-й стадии).

На основании первичного эндоскопического исследования с биопсией полипа(ов) и гистологическим исследованием биоптатов все обследуемые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу был включен 61 пациент с гиперпластическими ПЖ (ГПЖ), а во 2-ю группу — 41 пациент с аденоматозными ПЖ (АПЖ). В группе ГПЖ возраст больных был от 32 до 71 года, медиана возраста составила 64 года. Мужчин было 10 (16,4 %), а женщин — 51 (83,6 %). В группе АПЖ возраст больных был от 29 до 68 лет, медиана возраста составила 53 года. Мужчин было 9 (22,0 %), а женщин — 32 (78 %).

Проводили анализ жалоб больных, уточняли длительность и особенности течения заболевания, а также наличие в анамнезе диагностики и лечения *H. pylori*, назначения антисекреторных препаратов.

Помимо стандартного клинического обследования, включавшего исследования перед эндоскопической полипэктомией, всем пациентам без назначения каких-либо лекарственных препаратов была выполнена суточная интрагастральная рН-метрия. При этом первый датчик располагался в кардиальном отделе желудка, второй — в теле, а третий — в антральном отделе желудка. Применяли программно-аппаратный комплекс «Гастроскан-24» (ГНПП «ИСТОК-Система», г. Фрязино, Россия). В ходе исследования уточняли средние значения рН в теле и антруме, продолжительность периодов гиперацидности, нормацидности и гипоацидности.

Выраженность атрофических изменений и представленность кишечной метаплазии определена путем морфологического исследования биоптатов по системе OLGA.

При помощи тест-системы «ГастроПанель» («Biohit Plc», Финляндия) в сыворотке крови определена концентрация пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношение, а также уровень гастрин-17 и концентрация антител к *H. pylori* (IgG). Данные исследования уточняют выраженность и топографию атрофического гастрита [5].

Исследование было одобрено этическим комитетом Тверского ГМУ Минздрава России.

Данные были статистически обработаны и представлены в виде среднего, ошибки средней. Применяли параметрический критерий Стьюдента для несвязанных выборок, и непараметрическую методику χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

Клиническая симптоматика в обеих группах была достаточно скудной. У 8 (13 %) пациентов 1-й группы и 6 (15 %) 2-й группы никаких жалоб не было, ПЖ выявлены случайно при эндоскопическом исследовании по иному поводу.

По данным опроса пациентов, наиболее распространенной жалобой была боль в эпигастрии: у 41 (67,2 %) пациента 1-й группы и 29 (70,7 %) — 2-й. При этом для больных с ГПЖ было характерно описание боли как ощущения умеренного дискомфорта, мало связанного или вовсе не связанного с приемом пищи — у 36 (59,0 %) пациентов, имевших

болевые ощущения в эпигастрии. При АПЖ почти в половине случаев больные указывали на дискомфорт, не связанный с приемом пищи — 16 (39,0 %) человек, а еще 13 (31,7 %) — на «голодные» боли в эпигастрии, уменьшающиеся после приема пищи.

Значительное число больных отмечали тяжесть и переполнение в эпигастрии: 32 (52,5 %) больных с ГПЖ и 22 (53,7 %) — с АПЖ. При этом для части пациентов было характерно стремление к ограничению разовой порции пищи для уменьшения дискомфортных ощущений.

Тошнота регистрировалась реже: у 14 (22,9 %) больных в 1-й группе и у 7 (17,1 %) во 2-й. Отрыжка воздухом беспокоила 12 (19,7 %) пациентов в 1-й группе и 2 (4,9 %) — во 2-й. Жалобы на изжогу при ГПЖ не отмечены, тогда как среди больных с АПЖ изжогу отмечали 12 (29,3 %) человек.

Послабление стула выявлено у 12 (19,7 %) пациентов в 1-й группе и у 1 (2,4 %) — во 2-й. Снижение массы тела более 5 кг за последний год отмечали 7 (11,5 %) больных с ГПЖ и 2 (4,9 %) пациента с АПЖ.

Длительность анамнеза, то есть времени с момента первого обнаружения ПЖ, варьировала от 1 до 19 лет, составляя в среднем в группе ГПЖ $5,20 \pm 0,63$ года, а в группе АПЖ — $1,80 \pm 0,24$ года ($p < 0,05$).

При ЭГДС катаральный дистальный эзофагит в 1-й группе не встречался, во 2-й группе выявлен у 5 (12,2 %) больных. При этом эрозивный эзофагит не был диагностирован у больных ни в одной группе.

Эндоскопическая картина очагового атрофического гастрита была обнаружена у 12 (19,7 %) больных с ГПЖ и 16 (39,0 %) — с АПЖ. Распространенный атрофический гастрит выявлен по данным эндоскопического исследования у 49 (80,3 %) пациентов в 1-й группе и у 25 (60,9 %) во 2-й группе.

Только во 2-й группе у 8 (19,5 %) пациентов описаны явления эрозивного антрального гастрита. Эрозивного бульбита не было обнаружено ни у одного из обследованных больных, а поверхностный

бульбит выявлен у 2 (3,3 %) пациентов из 1-й группы и у 12 (29,3 %) из 2-й группы.

По данным гистологического исследования (табл. 1) в ГПЖ дисплазия легкой и средней степени выявлена в каждом пятом случае, при этом дисплазии тяжелой степени не было выявлено ни разу. Напротив, только в четверти удаленных АПЖ явления дисплазии отсутствовали, дисплазия легкой и средней степени встречалась с близкой частотой, тогда как в каждом пятом полипе обнаружена дисплазия тяжелой степени.

Данные гистологического исследования множественных биоптатов слизистой оболочки желудка были сопоставимы с эндоскопическими характеристиками (табл. 2).

В 1-й группе преобладала низкая активность хронического гастрита, в то время как во 2-й группе активность хронического гастрита была преимущественно умеренной, а в 21,9 % случаев даже выраженной. Атрофические изменения были более представлены в группе ГПЖ, где преимущественно регистрировалась умеренная и выраженная атрофия слизистой оболочки желудка. В группе АПЖ атрофические изменения слизистой оболочки были менее тяжелыми.

При изучении данных суточной рН-метрии у больных с ГПЖ отмечено существенное снижение интрагастральной кислотности в сравнении со здоровыми людьми и пациентами с АПЖ (табл. 3). При этом как в теле желудка, так и в антральном отделе у пациентов 1-й группы регистрировались более высокие значения рН. При ГПЖ гиперацидность не диагностирована ни у одного обследуемого, нормацидность — у 21 (34,4 %) пациента, а гипоацидность (анацидность) — у 40 (65,6 %) больных. При АПЖ гиперацидность диагностирована у 4 (9,8 %) пациентов, нормацидность — у 24 (58,5 %), а гипоацидность (анацидность) — у 13 (31,7 %; $p_{\chi^2} < 0,05$) больных.

Также отмечена определенная корреляция с данными комплексного исследования при помощи тест-системы «ГастроПанель» (табл. 4). Уровень пепсиногена I в 1-й группе был значимо ниже

Таблица 1. Дисплазия в удаленных полипах желудка, абс. (%)

Table 1. Dysplasia in eradicated gastric polyps, abs. (%)

Показатель Parameter	1-я группа (ГПЖ), $n = 61$ Cohort 1 (HGP), $n = 61$	2-я группа (АПЖ), $n = 41$ Cohort 2 (AGP), $n = 41$
Нет дисплазии No dysplasia	49 (80,3)	10 (24,4)
Дисплазия легкой степени Mild dysplasia	7 (11,5)	10 (24,4)
Дисплазия средней степени Moderate dysplasia	5 (8,2)	12 (29,2)
Дисплазия тяжелой степени Severe dysplasia	0	9 (21,9)

Примечание: * — различие между группами статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Note: * — cohort difference statistically significant ($p_{\chi^2} < 0.05$).

Таблица 2. Стадия атрофического гастрита в группах с гиперпластическими и аденоматозными полипами желудка, абс. (%)

Table 2. Atrophic gastritis staging in hyperplastic and adenomatous gastric polyp cohorts, abs. (%)

Показатель Parameter		1-я группа (ГПЖ), $n = 61$ Cohort 1 (HGP), $n = 61$	2-я группа (АПЖ), $n = 41$ Cohort 2 (AGP), $n = 41$
Атрофия (стадия по OLGA) Atrophy (OLGA stage)	0	-	-
	I	4 (6,6)	3 (7,3)
	II	17 (27,9)	22 (53,7)
	III	40 (65,6)	16 (39,0)
	IV	-	-

Примечание: * — различие между группами статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Note: * — cohort difference statistically significant ($p_{\chi^2} < 0.05$).

Таблица 3. Характеристики интрагастрального pH у пациентов с полипами желудка

Table 3. Gastric pH in gastric polyp patients

Показатель Parameter			1-я группа (ГПЖ), $n = 61$ Cohort 1 (HGP), $n = 61$	2-я группа (АПЖ), $n = 41$ Cohort 2 (AGP), $n = 41$
Тело желудка Gastric body	средний pH, ед.		5,50 ± 0,14	3,10 ± 0,12*
	время с pH, % pH fraction time, %	<1,6	6,40 ± 0,23	8,40 ± 0,22
		1,6–2,0	11,80 ± 0,24	25,80 ± 0,20*
		3,0–6,0	37,90 ± 1,21	52,50 ± 1,31*
		6,0–9,0	40,90 ± 2,24	9,30 ± 2,09*
Анtrum Antral	средний pH, ед. mean pH, U		5,60 ± 0,19	4,30 ± 0,17*
	время с pH 4,0–9,0 ед., % fraction time of pH 4.0–9.0, %		97,10 ± 2,23	95,10 ± 3,02

Примечание: * — различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: * — cohort difference statistically significant ($p < 0.05$).

аналогичного показателя во 2-й группе, что указывает на большую частоту атрофии слизистой оболочки в теле желудка. Значения пепсиногена II в обеих группах были близки к нормальным, при этом во 2-й группе уровень пепсиногена II был несколько выше, чем в 1-й. Ниже, чем во 2-й, было в 1-й группе и соотношение пепсиноген I/пепсиноген II. Это соотношение снижается при прогрессировании атрофических процессов в слизистой оболочке желудка. Уровень пепсиногена I менее 25 мкг/л при соотношении пепсиноген I/пепсиноген II менее 3 обнаружен у 38 (62,3 %) пациентов с ГПЖ и 18 (43,9 %) больных с АПЖ.

Результаты серологической диагностики *H. pylori* продемонстрировали значимое различие между группами. Если у больных с ГПЖ инфекция *H. pylori* была выявлена у 32 больных (52,5 %) человек, то при АПЖ — у 29 (70,7 %).

При уточнении анамнеза 18 (29,5 %) больных 1-й группы и 16 (39,0 %) 2-й группы указывали на проведение диагностики *H. pylori* при предшествующем наблюдении у врача. Почти у всех обследованных инфекция *H. pylori* была обнаружена, назначена эрадикационная терапия 1-й линии.

Контроль эффективности эрадикации *H. pylori* не выполнялся. Таким образом, пациентам с ПЖ диагностику *H. pylori* назначали недостаточно часто, не выполнялся контроль эффективности эрадикационной терапии.

Напротив, несмотря на эндоскопическую картину очагового и даже распространенного атрофического гастрита у пациентов с ПЖ, антисекреторная терапия таким больным была назначена довольно часто (табл. 5). При этом преобладали длительные (от 2 недель) курсы назначения ингибиторов протонной помпы, что, вероятно, обусловлено диспептическими жалобами пациентов. Если в группе АПЖ половине больных антисекреторные препараты были назначены врачом, а самостоятельный прием отмечен только у 6 (14,6 %) пациентов, то при ГПЖ антисекреторные препараты больные принимали вдвое чаще по собственному усмотрению, нежели по назначению лечащего врача.

Спазмолитики, прокинетики, ферментные препараты на том или ином этапе лечения были назначены больным 1-й и 2-й групп в 95,1 и 87,8 % случаев соответственно.

Таблица 4. Показатели пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношения и гастрин-17 у пациентов с полипами желудка

Table 4. Pepsinogen I, II, I/II and gastrin-17 values in gastric polyp patients

Показатель Parameter	1-я группа (ГПЖ), $n = 61$ Cohort 1 (HGP), $n = 61$	2-я группа (АПЖ), $n = 41$ Cohort 2 (AGP), $n = 41$
Пепсиноген-I Pepsinogen I	$19,50 \pm 0,22$	$34,10 \pm 0,26^*$
Пепсиноген-II Pepsinogen II	$9,30 \pm 0,08$	$10,80 \pm 0,11^*$
Пепсиноген-I/II Pepsinogen I/II	$2,10 \pm 0,05$	$3,50 \pm 0,06^*$
Гастрин-17 Gastrin-17	$18,20 \pm 1,03$	$9,10 \pm 1,05^*$

Примечание: * — различие между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: * — cohort difference statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 5. Распространенность приема ингибиторов протонной помпы пациентами с полипами желудка, абс. (%)

Table 5. Prevalence of proton pump inhibitor therapy in gastric polyp patients, abs. (%)

Показатель Parameter	1-я группа (ГПЖ), $n = 61$ Cohort 1 (HGP), $n = 61$	2-я группа (АПЖ), $n = 41$ Cohort 2 (AGP), $n = 41$
Короткие курсы ИПП (до 5 дней) Short PPI courses (≤ 5 days)	8 (13,1)	9 (21,9)
Длительные курсы ИПП (2 и более недели) Long PPI courses (≥ 2 weeks)	22 (36,1)	19 (46,3)
Прием по рекомендации врача Intake on prescription	10 (16,4)	22 (53,7)*
Самостоятельный прием Voluntary intake	20 (32,8)	6 (14,6)*

Примечание: ИПП — ингибиторы протонной помпы; * — различие между группами статистически значимо ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Note: PPI — proton pump inhibitors; * — cohort difference statistically significant ($p_{\chi^2} < 0.05$).

Обсуждение результатов исследования

Наши данные подтвердили, что клиническая симптоматика не характерна для ПЖ. Так, из обследованных больных у 13–15 % на момент включения в исследование симптоматика отсутствовала и ПЖ были выявлены случайно. Диспептические жалобы других пациентов характеризовались изменчивостью и невысокой интенсивностью.

При эзофагогастродуоденоскопии эрозивный гастрит или гастродуоденит были выявлены довольно редко. Не отмечено эрозивных эзофагитов, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. При этом достаточно часто — у 19,7 % больных 1-й группы и 39,0 % 2-й группы — при эндоскопическом исследовании обнаруживали признаки очагового атрофического гастрита, а у 80,0 и 60,9 % соответственно — признаки диффузного атрофического гастрита.

Данные эндоскопического исследования были сопоставимы с результатами гистологического исследования множественных биоптатов слизистой оболочки желудка для оценки атрофии по системе

OLGA. При этом для пациентов с ГПЖ были характерны низкая активность хронического гастрита при умеренной и выраженной атрофии слизистой оболочки желудка, а при АПЖ регистрировалась большая активность воспаления при меньшей выраженности атрофии.

Высокая частота выявления дисплазии, в том числе и высокой степени, указывала на существенный риск малигнизации АПЖ. Вместе с тем и в ГПЖ у каждого пятого пациента были обнаружены признаки дисплазии, хотя и более низких степеней.

С одной стороны, это коррелирует с данными других авторов о малосимптомности течения таких предраковых заболеваний желудка, как атрофический гастрит или ПЖ. С другой стороны, по крайней мере частично, объясняет отсутствие настороженности врачей первичного звена в отношении диагностики и эрадикации *H. pylori*, несмотря на наличие отечественных и международных рекомендаций ведения пациентов с атрофическим гастритом [6, 7].

Было показано, что ПЖ на фоне атрофического гастрита сопровождаются признаками

прогрессирующего снижения кислотообразующей и ферментообразующей функций как отражения функциональной составляющей морфологического процесса атрофии слизистой оболочки желудка. При функциональной диагностике у 65,6 % пациентов с ГПЖ и у 31,7 % больных с АПЖ отмечена гипо- и анацидность. Уровни пепсиногенов и гастрин-17 демонстрировали признаки значимой атрофии слизистой оболочки желудка у 62,3 % больных с ГПЖ и 43,9 % пациентов с АПЖ. Все это дает основания рассматривать развитие ПЖ на фоне хронического атрофического гастрита как проявление единого атрофическо-гиперпластического процесса в рамках каскада Корреа. Длительное течение не диагностированной и не леченой хеликобактерной инфекции способствует постепенному развитию сначала очаговой, а затем и диффузной атрофии слизистой оболочки желудка при невысокой активности хронического гастрита и малосимптомности клинических проявлений. Прогрессирующее снижение массы главных и обкладочных клеток слизистой оболочки обуславливает постепенную утрату кислотопродукции, возникновение гипо- и анацидности. Косвенно оценить выраженность фундальной атрофии помогает снижение уровня пепсиногена I и снижение значений соотношения пепсиноген I/пепсиноген II. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка происходят параллельно с процессами гиперплазии, кишечной метаплазии и дисплазии. Последний процесс особенно выражен при АПЖ.

Повышение уровня гастрин-17, в особенности при ГПЖ, отражает процесс атрофии тела желудка, сопровождающейся снижением интрагастральной кислотности и напряжением регуляторных систем. При этом обращает на себя внимание факт достаточно частого назначения больным с ПЖ мощных антисекреторных препаратов — ингибиторов протонной помпы, что при выявлении

значимой атрофии и снижения кислотообразующей функции выглядит необоснованным.

Однако, как показало настоящее исследование, каждый третий больной с ГПЖ принимает данные препараты по собственной инициативе. Кроме того, врачи на амбулаторном приеме могут назначать ингибиторы протонной помпы, расценивая жалобы пациента как проявления функциональной диспепсии. Назначение мощных антисекреторных препаратов сопровождается проксимальной миграцией не диагностированной бактерии *H. pylori*, колонизацией слизистой оболочки тела желудка и нарастанием активности хронического гастрита с прогрессированием атрофии. Гипергастринемия, вызванная приемом ингибиторов протонной помпы, может увеличивать риск развития и прогрессирования гиперпластических и диспластических изменений слизистой оболочки желудка.

Заключение

Проблемы изучения, диагностики и лечения ПЖ и хронического атрофического гастрита представляются весьма актуальными. Понимание во многом единого этиопатогенеза этих заболеваний требует обязательной диагностики *H. pylori*, а также более детального обследования пациента с уточнением стадии хронического атрофического гастрита, степени функциональной недостаточности слизистой оболочки желудка, выраженности гиперпластических, диспластических изменений. Эрадикация *H. pylori* способна замедлить прогрессирование хронического гастрита, в особенности до появления атрофии и кишечной метаплазии [8]. Антихеликобактерная терапия служит важнейшей составляющей канцеропревенции в отношении развития рака желудка. Напротив, неоправданно широкое симптоматическое назначение ингибиторов протонной помпы делает актуальным депрескребинг данной группы лекарственных средств.

Литература / References

1. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(6):78–86. [Khomyakov V.M., Yermoshina A.D., Pirogov S.S., Ryabov A.B. Stomach cancer risk factors: the modern concept. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(6):78–86 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86
2. Goddard A.F., Badreldin R., Pritchard D.M., Walker M.M., Warren B.; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut. 2010;59(9):1270–6. DOI: 10.1136/gut.2009.182089
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. J Clin Exp Pathol. 2013;3(3):147. DOI: 10.4172/2161-0681.1000147
4. Genta R.M. Defining atrophic gastritis and grading gastric atrophy: new challenges beyond the Sydney System. Helicobacter pylori. 1998;215–23. DOI: 10.1007/978-94-011-4882-5_24
5. Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В. и др. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(2):24–32. [Belkovets A.V., Kurilovich S.A., Ragino Yu.I., Scherbakova L.V., Cheremisina O.B., Cherdyntseva N.V., et al. Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(2):24–32 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya E.K., et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(1):55–70 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al.; European

Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

8. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

Сведения об авторах

Колесникова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет».

Контактная информация: sno-tgma@yandex.ru;

170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3600-3249>

Новикова Анастасия Сергеевна* — ассистент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет».

Контактная информация: askovtunova@mail.ru;

170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7409-2644>

Information about the authors

Irina Yu. Kolesnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University.

Contact information: sno-tgma@yandex.ru;

170100, Tver, Sovetskaya str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3600-3249>

Anastasiya S. Novikova* — Research Assistant, Chair of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University.

Contact information: askovtunova@mail.ru;

170100, Tver, Sovetskaya str., 4.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7409-2644>

Поступила: 01.02.2021 Принята: 11.03.2021 Опубликовано: 30.04.2021

Submitted: 01.02.2021 Accepted: 11.03.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Особенности хемилюминесцентной активности моноцитов при раке желудка

О.В. Смирнова*, А.А. Синяков, В.В. Цуканов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить особенности хемилюминесцентной активности моноцитов в зависимости от стадии рака желудка.

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных раком желудка и 70 практически здоровых доноров. Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности моноцитов осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ 3607» (Россия). Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади под кривой, индуцированной к площади под кривой спонтанной хемилюминесценции, и обозначали индексом активации. Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна — Уитни, равного $p < 0,05$.

Результаты. Показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов статистически значимо снижался у больных раком желудка IV стадии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,035$). Время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции увеличивалось у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с больными I стадии ($p = 0,043$). Показатели площади под кривой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции моноцитов повышались у всех больных раком желудка по сравнению с контролем ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с больными I стадии ($p = 0,037$). Индекс активации увеличен у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$).

Заключение. У всех больных аденокарциномой желудка независимо от стадии заболевания выявлены изменения в хемилюминесцентной активности моноцитов: увеличение показателей времени выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции, площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, индекса активации. При раке желудка IV стадии снижены показатели максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели иммунитета, отражающие хемилюминесцентную активность моноцитов, коррелируют со стадией аденокарциномы желудка.

Ключевые слова: аденокарцинома, хемилюминесцентная активность, моноциты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Смирнова О.В., Синяков А.А., Цуканов В.В. Особенности хемилюминесцентной активности моноцитов при раке желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):34–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-34-39>

Monocyte Chemiluminescence Traits in Gastric Cancer

Olga V. Smirnova*, Aleksandr A. Sinyakov, Vladislav V. Tsukanov

Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. A study of monocyte chemiluminescent activity at variant stages of gastric cancer.

Materials and methods. The study enrolled 90 gastric cancer patients and 70 healthy donors. Spontaneous and induced chemiluminescence in monocytes was assessed for 90 min with a “BLM 3607” 36-channel chemiluminescence analyser (Russia). Opsonized zymosan-induced chemiluminescence enhancement was measured as a ratio of the areas under the induced vs. spontaneous chemiluminescence curves, the activation index. Statistical significance was estimated with the Mann—Whitney criterion ($p < 0.05$).

Results. The maximal spontaneous monocyte chemiluminescence intensity significantly decreased in stage IV gastric cancer patients compared to the control cohort ($p = 0.035$). Time to maximum in spontaneous chemiluminescence increased in all gastric cancer patients vs. control ($p = 0.001$), and in stage IV gastric cancer vs. stage I

patients ($p = 0.043$). The areas under a curve in spontaneous and induced monocyte chemiluminescence increased in all gastric cancer patients vs. control ($p = 0.001$), and in stage IV gastric cancer vs. stage I patients ($p = 0.037$). The activation index was higher in all gastric cancer cases compared to control ($p = 0.001$).

Conclusion. All patients with gastric adenocarcinoma, irrespective of the stage, revealed changes in the monocyte chemiluminescence activity, i.e. a longer time to maximum in spontaneous chemiluminescence and larger area under the curve of spontaneous and induced chemiluminescence, the activation index. Maximal monocyte spontaneous chemiluminescence intensity diminished in stage IV gastric cancer compared to the control cohort. Immune activity reflected in monocyte chemiluminescence correlates with the stage of gastric adenocarcinoma.

Keywords: adenocarcinoma, chemiluminescent activity, monocytes

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

For citation: Smirnova O.V., Sinyakov A.A., Tsukanov V.V. Monocyte Chemiluminescence Traits in Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):34–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-34-39>

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации рак желудка занимает седьмое место (четвертое место у мужчин), а в структуре смертности — второе место [1]. В настоящее время до конца не определены этиологические факторы и патогенетические механизмы рака желудка, что приводит к недостаточной эффективности лечения и профилактике заболевания. Большинство исследователей указывают на снижение показателей иммунитета у больных раком желудка [2–7], при этом взаимодействия между опухолевым ростом и функционированием иммунной системы неоднозначны [8, 9]. Моноциты в тканях дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки, которые реализуют противоопухолевый иммунитет, воздействуя на клетки аденокарциномы желудка, продуцируя активные кислородные метаболиты и повышая клеточный иммунитет.

Функциональная активность фагоцитов коррелирует с хемилюминесцентной активностью (ХА): чем выше ХА, тем больше функциональная способность клеток. Изучение хемилюминесцентной активности моноцитов позволит оценить особенности респираторного взрыва неспецифических фагоцитов в спонтанном и индуцированном состоянии при онкологическом заболевании желудка на разных стадиях заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей хемилюминесцентной активности моноцитов в зависимости от стадии рака желудка.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (Протокол № 4 от 02.08.2019 г.). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, представляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Отбор больных и набор клинического материала производили методом сплошной выборки по мере поступления в КГБУЗ «Красноярский

краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

Обследованы 90 больных раком желудка и 70 практически здоровых доноров без гастроэнтерологических жалоб и изменений слизистой оболочки желудка по данным эзофагогастродуоденоскопии, которые составили контрольную группу. Больные раком желудка поступили в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в 2019–2020 годах.

В исследование не включали пациентов с ВИЧ-инфекцией, страдающих гепатитом, туберкулезом, язвенной болезнью желудка, имеющих сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения. Также в исследование не включены пациенты, отказавшиеся подписать форму информированного согласия.

Диагноз рака желудка установлен врачами-онкологами в Красноярском краевом онкологическом диспансере на основании комплексного инструментального и морфологического обследования. В исследование были включены больные I ($n = 15$), II ($n = 25$), III ($n = 20$), IV стадий ($n = 30$) рака желудка, имеющие морфологический вариант аденокарциномы.

Объектом исследования была венозная кровь, которую брали утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

К практически здоровым лицам относили пациентов с отсутствием жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, отсутствием гастроэнтерологического анамнеза, с уровнем пепсиногена I более 50 мкг/л в сыворотке крови и соотношением пепсиноген I/пепсиноген II более 3.

В качестве метода изучения активности моноцитов использовали хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК). Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесценции проводили в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ 3607» (Россия). Регистрация результатов и управление анализатором осуществляли с помощью персонального

компьютера. Определены следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (Tmax), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (Imax), площадь под кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади под кривой индуцированной (Синд) к площади под кривой спонтанной (Сспонт) хемилюминесценции и обозначали индексом активации. По результатам проведенных исследований была сформирована база данных.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и перцентили (C_{25} – C_{75}). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования

Изучены показатели хемилюминесцентной активности моноцитов у больных раком желудка по сравнению с контрольной группой (табл.). Показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов статистически значимо снижался у больных раком желудка IV стадии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,035$). Время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции увеличивалось у всех больных раком желудка относительно контроля ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с I стадией рака желудка ($p = 0,043$). Показатели площади под кривой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции моноцитов повышались у всех больных раком желудка по сравнению с контролем ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и относительно I стадии ($p = 0,037$). Индекс активации увеличен у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$).

При проведении корреляционного анализа между стадией аденокарциномы желудка и показателями хемилюминесцентной активности моноцитов выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с максимальной интенсивностью при спонтанной ($r = 0,534$, $p = 0,007$) и индуцированной хемилюминесценции моноцитов ($r = 0,798$, $p = 0,001$), статистически значимые отрицательные корреляционные связи с площадью

под кривой при спонтанной ($r = -0,534$, $p = 0,008$) и индуцированной хемилюминесценции ($r = -0,627$, $p = 0,001$).

Обсуждение

При опухолевом росте отмечается снижение функций иммунной системы. Ассоциированная с новообразованиями иммуносупрессия обусловлена возможностью клеток опухоли производить цитокины, имеющие иммуноподавляющее действие: трансформирующие факторы роста α и β , простагландины, ИЛ-10 [10, 11]. Имеется прямая зависимость между инвазивностью аденокарциномы желудка и экспрессией опухолевыми клетками трансформирующего фактора роста β [11]. Выявлена положительная корреляция между стадией аденокарциномы желудка и содержанием ИЛ-10 в перитонеальной жидкости пациентов, прооперированных по данному поводу [10]. При развитии регионарных и отдаленных метастазов аденокарциномы желудка отмечена выраженная экспрессия FasL-молекул опухолевыми клетками, при этом сами молекулы через взаимодействие Fas/FasL вызывают апоптоз клеток иммунной системы [6]. В изученной нами группе больных с повышением стадии аденокарциномы желудка в периферической крови выявлено уменьшение хемилюминесцентной активности моноцитов. Снижение показателей активности моноцитов на фоне прогрессирования аденокарциномы желудка можно расценивать как признак ассоциированной с опухолью иммуносупрессии. У всех больных раком желудка независимо от стадии заболевания выявлено снижение хемилюминесцентной активности моноцитов, что косвенно отражает снижение их функциональных возможностей и может быть интерпретировано как нарушение эффекторных функций зрелых дифференцированных клеток иммунной системы.

С другой стороны, у этих больных было выявлено увеличение показателей времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ моноцитов и индекс активации. Разнонаправленные изменения параметров, отражающих хемилюминесцентную активность моноцитов, у больных аденокарциномой желудка независимо от стадии отражают сложные процессы взаимодействия между опухолевым ростом и функционированием иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что опухоль является инициатором иммунной дисфункции, связанной с изменениями механизмов регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток иммунной системы [8, 9].

Имеются данные, что инфильтрирующие опухоль макрофаги представлены неоднородной популяцией, в которой большинство составляют фенотипически незрелые клетки с низким уровнем продукции активных форм кислорода и цитотоксических

Таблица. Показатели хемилюминесцентной активности моноцитов у больных раком желудка (РЖ) в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контрольной группой

Table. Monocyte chemiluminescent activity in gastric cancer (GC) by disease stage vs. control cohort

Показатели Indicators	Контрольная группа, N = 50 (1) Control cohort, N = 50 (1)		РЖ I стадия (2) GC I stage		РЖ II стадия (3) GC II stage		РЖ III стадия (4) GC III stage		РЖ IV стадия (5) GC IV stage	
	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$
I _{max} спонтанная (y.e.) I _{max} spontaneous (c.u.)	486,8	77,7–690,4	454	342–597	425	296–615	390	305–506	362	280–477
T _{max} спонтанная (сек.) T _{max} spontaneous (sec.)	5523	3505–9992	6401	6355–10 060	7951	7313–10 465	9057	7678–11 263	9285	7569–11 406
Sq _{sp} спонтанная ($\times 10^6$) Sq _{sp} spontaneous ($\times 10^6$)	0,01	0,006–0,022	0,12	0,099–0,240	0,20	0,14–0,30	0,29	0,20–0,34	0,33	0,21–0,37
I _{max} индуцированная (y.e.) I _{max} induced (c.u.)	1375,6	412,9–1637,3	1077	819–1202	1173	657–1284	1186	1101–1324	1181	956–1425
T _{max} индуцированная (сек.) T _{max} induced (sec)	5385	3104–6185	5584	5499–6977	5436	5085–5869	5768	5288–6497	5850	5070–6719
Sq _{ind} индуцированная ($\times 10^6$) Sq _{ind} induced ($\times 10^6$)	0,03	0,01–0,07	0,34	0,29–0,38	0,44	0,39–0,95	0,69	0,6–0,7	0,72	0,66–0,77
Индекс активации Activation index	0,86	0,6–1,3	1,7	1,4–2,2	1,79	0,90–2,06	2,0	1,90–2,27	2,4	2,0–2,6
				$p_{1,2} = 0,001$		$p_{1,3} = 0,001$		$p_{1,4} = 0,001$		$p_{1,5} = 0,001$

* Примечание: $p_{1,2}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка I стадии и контрольной группой; $p_{1,3}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка II стадии и контрольной группой; $p_{1,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и контрольной группой; $p_{1,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и контрольной группой; $p_{2,3}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка II стадии и I стадии; $p_{2,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и I стадии; $p_{2,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и I стадии; $p_{3,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и II стадии; $p_{3,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и II стадии; $p_{4,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и III стадии.

*Note: $p_{1,2}$ – significance for GC stage I vs. control; $p_{1,3}$ – significance for GC stage II vs. control; $p_{1,4}$ – significance for GC stage III vs. control; $p_{1,5}$ – significance for GC stage IV vs. control; $p_{2,3}$ – significance for GC stage II vs. I; $p_{2,4}$ – significance for GC stage III vs. I; $p_{2,5}$ – significance for GC stage IV vs. I; $p_{3,4}$ – significance for GC stage III vs. II; $p_{3,5}$ – significance for GC stage IV vs. II; $p_{4,5}$ – significance for GC stage IV vs. III.

функций [12], что отражает нарушение созревания моноцитов и макрофагов при злокачественной опухоли. Не исключается увеличение апоптоза клеток иммунной системы вследствие влияния опухоли, с одной стороны, и незрелостью самих клеток, которые являются чувствительными к апоптогенным влияниям — с другой.

Заключение

У всех больных аденокарциномой желудка независимо от стадии заболевания выявлены

изменения в хемилюминесцентной активности моноцитов в виде увеличения показателей времени выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции, площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции и индекса активации. При раке желудка IV стадии снижен показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели иммунитета, отражающие хемилюминесцентную активность моноцитов, коррелируют со стадией аденокарциномы желудка.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.)]
- Олейник Е.К., Шибеев М.И., Олейник В.М. Иммунологическое состояние больных с опухолями желудочно-кишечного тракта в Карелии. Иммунология. 2004;25(2):100–3. [Oleynik E.K., Shibaev M.I., Oleynik V.M. Immunological status of gastrointestinal tumour patients in Karelia. Immunology. 2004; 25(2):100–3 (In Russ.)].
- Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Черенкова М.М., Вардосанидзе К.В., Черных Е.Р., Абраов В.В. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка. Медицинская иммунология. 2004;6(6):523–8. [Solovyeva I.G., Egorov D.N., Cherenkova M.M., Vardosanidze K.V., Chernykh E.R., Abraov V.V. HLA-DR expression in monocytes and treatment outcomes in gastric cancer. Medical Immunology. 2004; 6(6):523–8 (In Russ.)].
- Arii K., Tanimura H., Iwahashi M., Tsunoda T., Tani M., Noguchi K., et al. Neutrophil functions and cytokine production in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2000;47(31):291–7.
- Bennett M.W., O'Connell J., O'Sullivan G.C., Roche D., Brady C., Kelly J., et al. Expression of Fas ligand by human gastric adenocarcinomas: a potential mechanism of immune escape in stomach cancer. Gut. 1999;44(2):156–62. DOI: 10.1136/gut.44.2.156
- Nagashima H., Mori M., Sadanaga N., Mashino K., Yoshikawa Y., Sugimachi K. Expression of Fas ligand in gastric carcinoma relates to lymph node metastasis. Int J Oncol. 2001;18(6):1157–62. DOI: 10.3892/ijo.18.6.1157
- Yao X.X., Yin L., Sun Z.C. The expression of hTERT mRNA and cellular immunity in gastric cancer and precancerosis. World J Gastroenterol. 2002;8(4):586–90. DOI: 10.3748/wjg.v8.i4.586
- Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: Имунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. 2004;3(1):8–19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Oncological pathogenesis: Immune and biochemical processes and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression and immune resistance. Cytokines and inflammation. 2004; 3(1): 8–19 (In Russ.)].
- Головизин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии. Иммунология. 2001;6:4–10. [Golovizin M.V. Interference of cancer cells in T-lymphocyte maturation and selection as factor of tumour progression. Immunology. 2001; 6: 4–10 (In Russ.)].
- Majima T., Ichikura T., Seki S., Takayama E., Hiraide H., Mochizuki H. Interleukin-10 and interferon-gamma levels within the peritoneal cavity of patients with gastric cancer. J Surg Oncol. 2001;78(2):124–30. DOI: 10.1002/jso.1131
- Saito H., Tsujitani S., Oka S., Kondo A., Ikeguchi M., Maeta M., et al. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. Cancer (Philad). 1999;86(8):1455–62. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991015)86:8<1455::aid-cncr11>3.0.co;2-L
- Чердынцева Н.В., Колишо Е.В., Кондакова И.В. Сравнительная оценка способности опухолеассоциированных и перитонеальных макрофагов мышей продуцировать активные формы кислорода. Иммунология. 1998;2:39–42. [Cherdyntseva N.V., Kolisho E.V., Kondakova I.V. Comparative ability of tumour-associated and peritoneal murine macrophages to produce reactive oxygen species. Immunology. 1998; 2: 39–42 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна* — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Контактная информация: ovsmirnova71@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Information about the authors

Olga V. Smirnova* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS. Contact information: ovsmirnova71@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Синяков Александр Александрович — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

Контактная информация: sinyakov.alekzandr@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Aleksandr A. Sinyakov — Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: sinyakov.alekzandr@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Поступила: 19.02.2021 Принята: 05.04.2021 Опубликовано: 30.04.2021

Submitted: 19.02.2021 Accepted: 05.04.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над *i* уже расставлены?

А.А. Шептулин*, О.А. Сторонова, Д.Е. Румянцева

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

Цель обзора. Проанализировать итоговый документ согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии, состоявшегося в 2020 г.

Основные положения. Результаты голосования экспертов, принимавших участие в указанном согласительном совещании, в целом подтвердили основные положения Римских критериев IV пересмотра, касающиеся дефиниции функциональной диспепсии, ее этиологии и патогенеза, диагностики и лечения, а также положения Киотского консенсуса, имеющие отношение к возможной связи диспепсических жалоб с инфекцией *H. pylori*. Непринятие экспертами ряда положений (особенно в оценке эффективности различных лекарственных препаратов) свидетельствует о недостаточной изученности многих вопросов этого заболевания.

Заключение. Проблема функциональной диспепсии требует продолжения научных исследований.

Ключевые слова: диспепсия, функциональная диспепсия, *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по функциональной диспепсии (2020): все ли точки над *i* уже расставлены? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):40–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>

Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on Functional Dyspepsia (2020): Have We Dotted All the I's?

Arkadiy A. Sheptulin*, Olga A. Storonova, Diana E. Rumyantseva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim. A review of the agreement issued by the European Society of Neurogastroenterology and Motility consensus meeting on functional dyspepsia in 2020.

Key points. Expert votes at the consensus meeting generally confirmed the main statements of the Rome Criteria Revision IV on the definition of functional dyspepsia, its aetiology and pathogenesis, diagnosis and treatment, as well as those of the Kyoto Consensus covering the possible association of dyspeptic complaints with *H. pylori* infection. An absent consensus on certain statements, especially in drug efficacy evaluation, demonstrates insufficient knowledge of many issues in disease.

Conclusion. Functional dyspepsia demands further investigation.

Keywords: dyspepsia, functional dyspepsia, *Helicobacter pylori*-associated gastritis

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

For citation: Sheptulin A.A., Storonova O.A., Rumyantseva D.E. Consensus Meeting of European Society of Neurogastroenterology and Motility on Functional Dyspepsia (2020): Have We Dotted All the I's? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):40–45. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-40-45>

В 2019–2020 гг. под руководством президента Римского комитета по изучению нарушений взаимодействия «головной мозг — кишечник» (Rome Foundation for Disorders of Gut-Brain Interactions, DGBIs) J. Tack (Бельгия) была проведена большая работа по разработке и утверждению экспертами положений итогового согласительного совещания Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM), касающихся функциональной диспепсии (ФД). Предварительно эти положения обсуждались в процессе очных совещаний, проходивших в 2019 г. (в том числе и в рамках Объединенной Европейской недели гастроэнтерологии). Итоговое голосование в условиях пандемии прошло в режиме on-line. В совещании приняли участие 42 эксперта из 25 стран, включая таких известных гастроэнтерологов, как D. Dumitrascu (Румыния), J.C. Malagelada (Испания), С. О'Morain (Ирландия), E. Savarino (Италия), T. Vanuytsel (Бельгия), F. Zerbib (Франция) и др. Россию представляли сотрудники кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии (заведующий кафедрой и директор клиники — академик РАН В.Т. Ивашкин) ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» А.А. Шептулин, О.А. Сторонова и Д.Е. Румянцева. Эксперты оценивали справедливость 65 положений. При этом положение считалось принятым, если за него голосовали более 80 % экспертов [1].

Первый раздел итогового документа согласительного совещания содержит положения, касающиеся терминологических аспектов ФД и описания имеющихся у таких больных симптомов. Положения, характеризующие определение данного заболевания и входящие в него симптомы, необходимость отсутствия у больных органических причин, объясняющих возникновение указанных симптомов; выделение двух основных вариантов ФД — синдрома боли в эпигастрии (СБЭ) и постпрандиального дистресс-синдрома (ПДС), частое сочетание ФД с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) (изжога, срыгивание) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) — даны в строгом соответствии с «Римскими критериями» (РК) ФД IV пересмотра [2] и получили высокую степень одобрения экспертов. Здесь хотелось бы остановиться лишь на следующем положении:

«Положение 1.5. Диспепсические симптомы часто сочетаются с другими симптомами, такими как вздутие в верхней части живота, тошнота и отрыжка (уровень одобрения (УО): 98 %)».

Представляется, что это положение нуждается в большей конкретизации. Как известно, в РК III пересмотра тошнота и отрыжка не включались в перечень симптомов ФД, а трактовались как самостоятельные заболевания («синдром хронической

идиопатической тошноты», «синдром неспецифической чрезмерной отрыжки») [3], что в случаях сочетания данных симптомов с ФД порождало при формулировке диагноза искусственные нагромождения. Поэтому в РК IV пересмотра было внесено важное уточнение, что в случаях наличия у больного ФД отрыжки и тошноты врач не просто констатирует сочетание ФД с данными симптомами, а вправе рассматривать их как дополнительные признаки (possible adjunctive features) ФД [2].

Во втором разделе итогового документа рассматриваются вопросы, относящиеся к эпидемиологии и факторам риска ФД. Эксперты приняли положения о большей распространенности ФД у женщин по сравнению с мужчинами (УО: 83 %), о значении перенесенных острых желудочно-кишечных инфекций для последующего возникновения ФД (УО: 90 %) и влиянии повышенной тревожности больных на развитие заболевания (УО: 93 %). При этом не была подтверждена роль приема нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотикотерапии, а также курения как факторов риска ФД (УО, соответственно: 61, 37 и 37 %).

В третьем разделе итогового документа согласительного совещания оценивается влияние ФД на социально-экономический статус. Отмечены высокие финансовые затраты системы здравоохранения и самого пациента на обследование и лечение по поводу ФД (УО, соответственно: 98 и 93 %), падение у таких больных производительности труда (УО: 88 %), снижение качества жизни (УО: 100 %), связь функциональной диспепсии с повышенным уровнем тревоги и депрессии (УО: 100 %), влияние на обращаемость больных ФД за медицинской помощью таких факторов, как выраженность клинических симптомов (УО: 93 %) и наличие повышенного уровня тревоги и депрессии (УО: 80 %).

Заслуживает отдельного комментария следующее положение:

«Положение 3.6. Следствием ФД может быть потеря массы тела (УО: 90 %)».

Как известно, в РК III и IV пересмотров потеря массы тела включена в перечень «симптомов тревоги», указывающих с высокой долей вероятности на наличие серьезного органического заболевания [2, 3]. Безусловно, что этот симптом может быть обусловлен ФД, особенно при наличии нарушенной аккомодации желудка, приводящей к появлению чувства раннего насыщения. Тем не менее при обсуждении данного положения целесообразно подчеркнуть, что оно справедливо только при условии исключения после тщательного обследования больных других причин потери массы тела.

Четвертый раздел итогового документа согласительного совещания содержит положения, касающиеся патогенетических факторов ФД. В дополнительном обсуждении нуждается следующее положение:

«Положение 4.2. Наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) может быть причиной возникновения симптомов у определенной подгруппы больных с диспепсией, имеющих нормальную эндоскопическую картину слизистой оболочки желудка (УО: 81 %)».

Согласно Киотскому консенсусу у части больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом после эрадикации может наблюдаться устойчивое (не менее 6 месяцев — 1 года) исчезновение симптомов диспепсии [4]. Однако в соответствии с ним необходимо отметить, что в указанных случаях они рассматриваются не как больные с ФД, а как пациенты, страдающие диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*.

Экспертами были одобрены положения о значении в патогенезе ФД таких факторов, как нарушение аккомодации желудка и замедление его опорожнения (УО: соответственно: 93 и 85 %), гиперчувствительность рецепторного аппарата стенки желудка к растяжению (УО: 93 %), нарушение центральной обработки сигналов, поступающих из гастродуоденальной зоны (УО: 85 %).

Не были приняты положения о том, что в основе возникновения симптомов ФД лежат диетические факторы (УО: 51 %), что ускорение опорожнения желудка может быть патофизиологическим фактором ФД (УО: 32 %), что патогенетическую роль в развитии ФД могут играть нарушения освобождения гастроинтестинальных пептидов (УО: 24 %), изменения состава микробиоты двенадцатиперстной кишки (УО: 34 %), нарушения функции блуждающего нерва (УО: 46 %).

Следует отметить, что не набрало нужного процента голосов и, соответственно, не было одобрено положение, согласно которому изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки могут быть патогенетическим фактором ФД (УО: 76 %), хотя на значение ее воспаления низкой степени активности, а также дуоденальной эозинофилии в развитии ФД указывается в РК IV пересмотра [2].

Спорным также следует считать принятие положений о роли нарушений секреции соляной кислоты (УО: 29 %) и повышенной чувствительности дуоденальной слизистой оболочки к содержанию двенадцатиперстной кишки (УО: 68 %) в возникновении ФД, поскольку эффективность ингибиторов протонной помпы (ИПП) в лечении больных с СБЭ свидетельствует о том, что увеличение секреции соляной кислоты и повышение чувствительности к ней слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки способны быть патофизиологическим фактором, по крайней мере, данного варианта ФД [5].

Не получило поддержки и положение о роли наследственной предрасположенности к возникновению ФД (УО: 37 %), хотя, несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, высока вероятность, что ряд генетических факторов (в частности, полиморфизм гена GN-b3) может способствовать развитию ФД [6].

Пожалуй, больше всего вопросов вызывают положения пятого раздела итогового документа согласительного совещания, касающиеся постановки диагноза ФД. Приведем первые три из них:

«Положение 5.1. Проведение эзофагогастродуоденоскопии является обязательным (*mandatory*) для постановки диагноза функциональной диспепсии (УО: 80 %)».

«Положение 5.2. Врачи первичного звена могут вести необследованных больных с диспепсией без проведения эзофагогастродуоденоскопии, если у пациентов нет «симптомов тревоги» (УО: 93 %)».

«Положение 5.3. Проведение эзофагогастродуоденоскопии является обязательным при наличии «симптомов тревоги» или факторов риска (УО: 93 %)».

Сопоставление приведенных положений между собой показывает, что они не очень стыкуются друг с другом, напоминая известное выражение: «если нельзя, но очень хочется, то можно». Положение 5.1 выглядит несколько декларативно, поскольку в РК III и IV пересмотров необследованным больным с диспепсией моложе 45–55 лет при отсутствии «симптомов тревоги» выполнение эзофагогастродуоденоскопии не предусматривается; им рекомендуется тестирование на наличие инфекции *H. pylori* с последующей эрадикацией (концепция “test and treat”). Проведение гастродуоденоскопии, согласно данным РК, показано больным старше 45–55 лет, а также пациентам, имеющим «симптомы тревоги» [2, 3].

В литературе многократно отмечалось, что постановка диагноза ФД без проведения эзофагогастродуоденоскопии чревата серьезными диагностическими ошибками, поскольку, например, рак желудка может встречаться и у больных моложе 35–45 лет, протекать с диспепсическими расстройствами при отсутствии каких-либо «симптомов тревоги», появление которых может нередко свидетельствовать уже о далеко зашедшей стадии заболевания [5].

Симптомы диспепсии не являются специфичными и могут встречаться также при язвенной болезни. Выше уже говорилось, что ФД часто сочетается с симптомами ГЭРБ (изжога, срыгивание). Но было показано, что в 20 % случаях ГЭРБ протекает только с симптомами диспепсии [7], и, если мы не станем проводить эзофагогастродуоденоскопию таким больным, то мы не будем знать, какой формой ГЭРБ они страдают (неэрозивная, эрозивная, пищевод Барретта). А ведь от того, какая форма ГЭРБ имеется у больных, зависит и тактика их лечения.

Поэтому с учетом неспецифичности симптомов диспепсии Российская гастроэнтерологическая ассоциация рассматривает диагноз ФД как «диагноз исключения» и считает проведение эзофагогастродуоденоскопии таким больным обязательным [8].

Сказанное во многом относится и к следующему положению.

«Положение 5.9. Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости целесообразно при установлении диагноза функциональной диспепсии (УО: 27 %)».

В своем клиническом руководстве по ведению больных с диспепсией G. Holtmann и N.J. Talley [9] включили болезни желчевыводящих путей и хронический панкреатит в круг заболеваний, способных протекать с симптомами диспепсии. О том, что желчнокаменная болезнь и хронический панкреатит могут протекать с неспецифическими диспепсическими симптомами как ведущими клиническими проявлениями, писали такие известные гастроэнтерологи, как U. Leuschner [10], а также P.G. Lankisch и P.A. Banks [11]. Поэтому неутверждение приведенного выше положения может привести к ошибкам в распознавании данных заболеваний.

Не вполне понятным остается также непринятие положения о целесообразности общего анализа крови при диагностике ФД (УО: 46 %), поскольку это исследование позволяет исключить «симптомы тревоги» (анемия, повышение СОЭ), отсутствие которых является необходимым условием постановки данного диагноза.

Утвержденные положения о необходимости тестирования каждого больного с диспепсическими жалобами на наличие инфекции *H. pylori* (УО: 81 %), установления диагноза ФД при наличии *H. pylori*-негативного гастрита (УО: 85 %) или сохранения диспепсических жалоб после успешной эрадикации (УО: 83 %) полностью соответствуют рекомендациям Киотского консенсуса по *H. pylori*-ассоциированному гастриту [4].

Было принято положение о необходимости выделения при постановке диагноза ФД варианта течения заболевания (СБЭ или ПДС), поскольку это определяет дальнейшие подходы к диагностике и лечению больных (УО: 83 %). В то же время экспертами не были утверждены положения о целесообразности исследования эвакуаторной функции желудка в процессе диагностики ФД (УО: 34 %), проведения мониторингирования внутрипищеводного рН для исключения сопутствующей ГЭРБ (УО: 37 %), исследования переносимости объема принимаемых нутриентов (УО: 63 %), подсчета содержания эозинофилов в слизистой двенадцатиперстной кишки как маркера ФД (УО: 20 %). Вполне очевидно, что все эти исследования, дающие ценную информацию, должны проводиться не всем больным с подозрением на ФД, а лишь по специальным показаниям.

Нуждаются в комментариях и некоторые положения 6 раздела итогового документа согласительного совещания, посвященного лечению больных ФД.

«Положение 6.2. *H. pylori*-положительным больным функциональной диспепсией необходимо провести эрадикационную терапию (УО: 95 %)».

Ранее уже говорилось, что в случаях выявления у больных с диспепсическими жалобами инфекции

H. pylori о функциональной диспепсии можно говорить только после проведения эрадикационной терапии и сохранении жалоб, несмотря на отсутствие этой инфекции.

«Положение 6.3. Лечение ингибиторами протонной помпы является наиболее подходящей терапией первой линии при функциональной диспепсии (УО: 73 %)».

«Положение 6.4. Терапия ингибиторами протонной помпы является эффективной при лечении функциональной диспепсии (УО: 83 %)».

«Положение 6.5. Терапия ингибиторами протонной помпы является наиболее эффективной при СБЭ (УО: 59 %)».

Из трех приведенных положений принятым в итоге оказалось только второе. Между тем справедливость всех трех указанных положений не вызывает сомнений, причем наиболее высокий процент одобрения должен принадлежать третьему положению. В соответствии с РК IV пересмотра выбор лекарственной терапии ФД зависит от варианта течения ФД. При синдроме боли в эпигастрии в качестве препаратов первой линии приводятся ИПП, которые оказываются на 10–15 % эффективнее плацебо [2].

Не вполне ожидаемыми оказались результаты голосования, касающиеся положений об эффективности прокинетики при лечении ФД.

«Положение 6.6. Терапия прокинетиками является наиболее подходящей терапией первой линии при лечении ФД (УО: 30 %)».

«Положение 6.7. Терапия прокинетиками является эффективной при лечении ФД (УО: 54 %)».

«Положение 6.8. Терапия прокинетиками является наиболее эффективной при ПДС (УО: 54 %)».

«Положение 6.9. Эффективность прокинетиков не зависит от улучшения степени опорожнения желудка (УО: 56 %)».

«Положение 6.10. Итоприд эффективен при лечении больных ФД (УО: 56 %)».

Ни одно из приведенных положений не получило достаточного процента голосов, чтобы считаться принятым. Между тем прокинетики с успехом применяются в лечении ФД уже многие годы. Другое дело, что некоторые из них (агонисты 5-HT₄-рецепторов цизаприд и тегасерод) были изъяты из обращения в связи с побочными эффектами, другие (антагонисты дофаминовых рецепторов) стали применяться значительно реже из-за экстрапирамидных расстройств (метоклопрамид) и способности вызывать удлинение интервала Q-T (домперидон). Что же касается итоприда, являющегося антагонистом D₂-дофаминовых рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы, то в РК IV пересмотра он позиционирован как препарат, уменьшающий чувство переполнения в эпигастриальной области и раннего насыщения и отличающийся высокой безопасностью [3].

Неоднозначно можно оценить результаты голо-
сования, касающиеся применения трициклических
антидепрессантов в лечении ФД.

«Положение 6.11. Трициклические антиде-
прессанты эффективны в лечении синдрома боли
в эпигастрии (СБЭ) (УО: 78 %)».

«Положение 6.12. Трициклические антиде-
прессанты эффективны в лечении постпранди-
ального дистресс-синдрома (ПДС) (УО: 32 %)».

«Положение 6.13. Трициклические антиде-
прессанты неэффективны в лечении постпранди-
ального дистресс-синдрома (ПДС) (УО: 39 %)».

Ни одно из этих положений не было при-
нято, хотя первому из них до одобрения остава-
лось очень немного. Результаты крупного много-
центрового исследования, в котором принимали
участие известные специалисты по лечению ФД
(N.J. Talley, P. Moayyedi, M. Camilleri и др.), по-
казали, что amitriptyline в небольших дозах эф-
фективнее плацебо при лечении СБЭ, но не дает
эффекта при ПДС [12].

Оценку положений об эффективности или не-
эффективности селективных ингибиторов обрат-
ного захвата серотонина, а также ингибиторов
обратного захвата серотонина и норадреналина
в лечении ФД можно охарактеризовать как не-
определенную. Не были приняты как положения
об эффективности данных препаратов (УО, соот-
ветственно: 20 и 17 %), так и об их неэффектив-
ности (УО: 54 и 49 %).

Не были утверждены положения об эффектив-
ности миртазапина для лечения больных с ПДС
и потерей массы тела (УО: 68 %), агонистов
5-HT_{1A}-рецепторов (тандоспирона, буспилона)

для лечения ПДС (УО: 56 %), растительных пре-
паратов (в том числе иберогаста (STW-5) для лече-
ния ФД (УО, соответственно: 37 и 54 %), а также
рифаксимина (УО: 19 %).

Не были приняты положения об эффективности
применения при ФД гипнотерапии (УО: 29 %);
когнитивно-поведенческой терапии (УО: 42 %),
акупунктуры (УО: 27 %). Было утверждено по-
ложение, что у больных ФД с дефицитом массы
тела может оказаться необходимой нутритивная
поддержка (УО: 90 %).

Последний, седьмой раздел итогового доку-
мента согласительного совещания включает в себя
оценку двух положений, касающихся прогноза
больных ФД. Отдаленный прогноз для большин-
ства больных ФД был оценен как благоприятный
(УО: 85 %), а ожидаемая продолжительность
жизни пациентов с ФД была признана такой же,
как в целом для всей популяции (УО: 100 %).

Таким образом, результаты голосования экс-
пертов, принимавших участие в согласительном
совещании Европейского общества нейрогастро-
энтерологии и моторики, посвященном ФД,
в целом подтвердили основные положения РК
IV пересмотра, касающиеся дефиниции данного
заболевания, его этиологии и патогенеза, диагно-
стики и лечения, а также положений Киотского
консенсуса, имеющих отношение к связи дис-
пепсических жалоб с инфекцией *H. pylori*.
Непринятие экспертами многих положений (осо-
бенно в оценке эффективности различных ле-
карственных препаратов) свидетельствует о не-
обходимости продолжения исследований данной
актуальной проблемы.

Литература / References

1. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. and the ESNM FD consensus group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. United European Gastroenterol J. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
2. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1380–92.
3. Tack J., Talley N.J., Camilleri M., Holtmann J., Hu P., Malagelada J.R., Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1466–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059
4. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Niura S., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ; 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-Inform, 2017 (In Russ.).]
6. Holtmann G., Talley N.J. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful friendship in research and practice? Am J Gastroenterol. 2006;101(3):593–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00480.x
7. McQuaid K.R. Dyspepsia. In: «Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease». M. Feldman et al. (Eds), 7th ed. Philadelphia – London – Toronto – Montreal – Sydney – Tokyo, 2002. P. 102–18.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):50–61 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
9. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. London: Life Science Communications; 2000.
10. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-мед; 2001. [Leyshner U. A practical guide to bile duct disorders. Moscow: GEOTAR-MED, 2001 (In Russ.).]
11. Lankisch P.G., Banks P.A. Pancreatitis. – Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verla; 1998.
12. Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A., Almazer A.E., Bouras E.P., Wowden C.W., et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. Gastroenterology. 2015;149(2):340–9.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.020

Сведения об авторах:

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

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: storonova@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Румянцева Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, врач отделения гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: storonova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Diana E. Rumyantseva — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: diana-ryazanceva@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-0538>

Поступила: 25.01.2021 Принята: 25.02.2021 Опубликовано: 30.04.2021
Submitted: 25.01.2021 Accepted: 25.02.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта, на фоне неэффективной антисекреторной терапии

Е. В. Баркалова^{1,*}, С. С. Пирогов², Д. Н. Андреев¹, М. А. Овсепян¹, И. В. Маев¹, А. Д. Каприн²

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), осложненной пищеводом Барретта (ПБ), на фоне неадекватной антисекреторной терапии и роль функциональных методов исследования в оценке эффективности консервативного лечения.

Основные положения: Пациентка 63 лет в отсутствие жалоб на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) поступила на контрольное обследование по поводу ГЭРБ, осложненной ПБ, включавшее эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией, манометрию пищевода высокого разрешения, суточную рН-импедансометрию. По данным эндоскопического исследования были выявлены признаки ПБ (длинный сегмент C1M3), эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень В по Лос-Анджелесской классификации). Манометрически были выявлены признаки отсутствия сократимости грудного отдела пищевода. Данные суточной рН-импедансометрии показали неэффективность применяемой антисекреторной терапии, что потребовало ее коррекции.

Заключение: Бессимптомные пациенты с ГЭРБ, осложненной ПБ, представляют особую группу. Основной задачей для предотвращения прогрессирования в аденокарциному пищевода является адекватное ведение пациентов, которое предполагает персонализированный терапевтический подход, основанный на использовании современных диагностических методик, оценке эффективности антисекреторной терапии и при необходимости ее коррекции.

Ключевые слова: пищевод Барретта, эзофагогастроскопия, манометрия пищевода высокого разрешения, суточная рН-импедансометрия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Баркалова Е. В., Пирогов С. С., Андреев Д. Н., Овсепян М. А., Маев И. В., Каприн А. Д. Асимптомное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, осложненной пищеводом Барретта, на фоне неэффективной антисекреторной терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):46–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-46-53>

Asymptomatic Barrett's Oesophagus-Complicated Gastroesophageal Reflux Disease at Ineffective Antisecretory Therapy

Elena V. Barkalova^{1,*}, Sergey S. Pirogov², Dmitriy N. Andreev¹, Maria A. Ovsepyan¹, Igor V. Maev¹, Andrey D. Kaprin²

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

² National Medical Research Radiology Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical description of gastroesophageal reflux disease (GERD) complicated by Barrett's oesophagus (BO) at inadequate antisecretory therapy and the assessment of functional tests in control of conservative treatment.

Key points. A 63-yo patient with no complaints in a proton pump inhibitor (PPI) therapy was admitted for a follow-up examination for BO-complicated GERD using oesophagogastroduodenoscopy (OGDS) with biopsy, high-resolution oesophageal manometry and 24-h pH-impedance. Endoscopy revealed signs of BO (long segment C1M3), erosive reflux oesophagitis (grade B in Los Angeles classification). Non-contractile oesophagus in manometry. Antisecretory therapy was stated ineffective and subject to correction in 24-h pH-impedance.

Conclusion. Asymptomatic BO-complicated GERD patients comprise a special cohort. The main challenge to

prevent progression into oesophageal adenocarcinoma is an adequate personalised patient management leveraging the modern diagnostic techniques, control of antisecretory treatment and its correction *a situ*.

Keywords: Barrett's oesophagus, oesophagogastroscope, high-resolution oesophageal manometry, 24-h pH-impedance.

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

For citation: Barkalova E. V., Pirogov S. S., Andreev D. N., Ovsepyan M. A., Maev I. V., Kaprin A.D. Asymptomatic Barrett's Oesophagus-Complicated Gastroesophageal Reflux Disease at Ineffective Antisecretory Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):46–53. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-46-53>

Введение

На сегодня гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) занимает лидирующую позицию в общей структуре кислотозависимых заболеваний, что обуславливает особое к ней внимание ввиду ее значения в развитии такого предракового состояния, как пищевод Барретта (ПБ). При ПБ нормальный неороговевающий многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода замещается специализированным цилиндрическим эпителием с бокаловидными клетками [1–3]. Частота выявления ПБ, по данным ряда публикаций, достигает 4 % [4]. При этом у пациентов с данной патологией риск развития аденокарциномы пищевода (АКП) в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [5]. Прогноз после постановки диагноза АКП неблагоприятный — 5-летняя выживаемость не превышает 10–20 %, а средняя продолжительность жизни — менее года [6]. Одна из главных причин развития АКП — отсутствие своевременной диагностики и адекватного лечения ПБ и его основного фактора риска — ГЭРБ [7–9]. Согласно данным М. Solaaymani-Dodaran и соавт., при наличии ГЭРБ вероятность развития АКП увеличивается в 1,7 раза, а при сопутствующем ПБ — в 10,6 раза [10].

Факторы риска развития кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода включают в себя мужской пол, возраст старше 50 лет, европеоидную расу, наличие длительного анамнеза ГЭРБ, высокую секрецию соляной кислоты и высокое содержание желчных кислот в рефлюктате, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), ожирение, употребление табака [11, 12].

В диагностике ПБ ведущая роль принадлежит эндоскопическому исследованию, позволяющему оценить наличие признаков ПБ и выполнить прицельную биопсию с последующим гистологическим анализом материала. В настоящее время существуют высокочувствительные эндоскопические технологии (эндоскопия с высоким разрешением в комбинации с узкоспектральной эндоскопией (NBI), конфокальная лазерная эндомикроскопия) [13, 14], с помощью которых значительно повышается диагностическая точность в выявлении участков кишечной метаплазии слизистой оболочки пищевода, дисплазии эпителия, а также ранней АКП.

Для эндоскопической оценки участка ПБ применяются Пражские критерии, включающие в себя

оценку циркулярного (С) поражения и его максимальной протяженности (М) по складкам. По распространенности проксимальнее уровня истинного кардиоэзофагеального перехода сегмент ПБ принято разделять на длинный — 3 см и более и короткий — от 1 до 3 см [15].

В обследование пациентов с ПБ целесообразно включать функциональные методы исследования пищевода — манометрию пищевода высокого разрешения и суточную рН-импедансометрию [11, 16, 17]. Манометрия пищевода высокого разрешения не служит методом непосредственной диагностики ГЭРБ и ПБ, но позволяет оценить двигательную активность пищевода, а также структуру и функциональное состояние пищеводно-желудочного перехода. Для пациентов с ПБ характерны такие моторные расстройства, как отсутствие перистальтики, неэффективность моторики пищевода, снижение давления нижнего пищеводного сфинктера (НПС), увеличение количества переходящих расслаблений НПС. Также манометрическое исследование позволяет оценить наличие ГПОД и резерв сократительной способности пищевода. На основании этих данных возможна коррекция консервативной терапии, а в ряде случаев решение вопроса о целесообразности антирефлюксного хирургического лечения [16, 17].

Известно, что в развитии ПБ играют роль как кислые рефлюксы, так и нектислые. Установлено, что кислота и дуоденальное содержимое одновременно присутствуют в большинстве эпизодов рефлюкса, и рефлюкс желчи может играть синергическую роль в повреждении пищевода. Сочетание мониторинга рН и многоканального внутрипросветного импеданса (рН-импедансометрия) обеспечивает комплексную характеристику эпизодов рефлюкса в течение 24-часового периода, выявляя их химические и физические параметры [16, 17]. У пациентов с ПБ достоверно более высокие показатели эзофагеальной ацидификации, времени химического клиренса. Может быть выявлено снижение значений среднего ночного базального импеданса, косвенно отражающего состояние слизистой оболочки пищевода в дистальном отделе [16]. Кроме того, рН-импедансометрия позволяет оценить эффективность базисной консервативной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у пациентов с ПБ. И это относится не только к случаям, когда на фоне лечения ИПП сохраняются симптомы ГЭРБ, а ко всем пациентам с ПБ,

так как почти у половины из них симптоматика может отсутствовать ввиду гипосенситивности слизистой оболочки пищевода, и клинически оценить эффективность лечения не представляется возможным [11, 18, 19].

Клиническое наблюдение

Пациентка подписала форму информированного согласия, принятую в лечебном учреждении, об описании данных ее истории болезни в медицинской литературе.

Пациентка Б., 63 лет, с диагнозом ПБ в плановом порядке консультирована гастроэнтерологом Клиники на предмет контрольного обследования. На момент осмотра жалобы отсутствуют.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение многих лет испытывала изжогу, принимала антацидные препараты, периодически ИПП. В 2017 г. впервые был установлен диагноз ПБ. В дальнейшем ежегодно выполняла ЭГДС, постоянно принимала ИПП в стандартной дозе утром. Около 4-х месяцев назад самостоятельно заменила назначенный ИПП на препарат дженерик с целью экономии средств.

В ходе настоящего обследования пациентке были выполнены контрольная ЭГДС с биопсией, манометрия пищевода высокого разрешения и суточная рН-импедансометрия.

С целью контроля неопластической прогрессии пациентам с ГЭРБ, осложненной ПБ, необходим систематический мониторинг. Общепринятых международных стандартов на сегодня не принято,

однако, согласно клиническим рекомендациям РГА, при выявлении ПБ без диспластических изменений эпителия комплексное эндоскопическое исследование с прицельной биопсией рекомендуется выполнять не реже 1 раза в 3 года [11].

По данным проведенного пациентке контрольного эндоскопического исследования с прицельной биопсией были выявлены признаки пищевода Барретта (длинный сегмент С1М3), без признаков дисплазии, эрозивный рефлюкс-эзофагит (степень В по Лос-Анджелесской классификации) (рис. 1). Согласно последующей гистологической оценке диспластических изменений выявлено не было.

Манометрия пищевода высокого разрешения выполнена по стандартной методике с 10 глотками воды по 5 мл в положении лежа на спине. Были выявлены признаки отсутствия сократимости грудного отдела пищевода согласно Чикагской классификации v3.0 (в 100 % глотков определяется неудавшаяся перистальтика) [20] (рис. 2).

Суточная рН-импедансометрия выполнена на фоне приема ИПП для оценки эффективности кислотосупрессивной терапии. Один из основных показателей — процент времени за сутки с $\text{pH} < 4$ в пищеводе, который составил 6,6 %. Согласно Лионскому консенсусу, данный параметр считается нормальным при значении $< 4\%$ и достоверно патологическим при значении $> 6\%$ [21]. Оценено количество кислых рефлюксов, которое составило 53 за сутки, и количество слабокислых рефлюксов — 42 за сутки. При этом в процессе исследования пациентка изжогу не отмечала. Таким

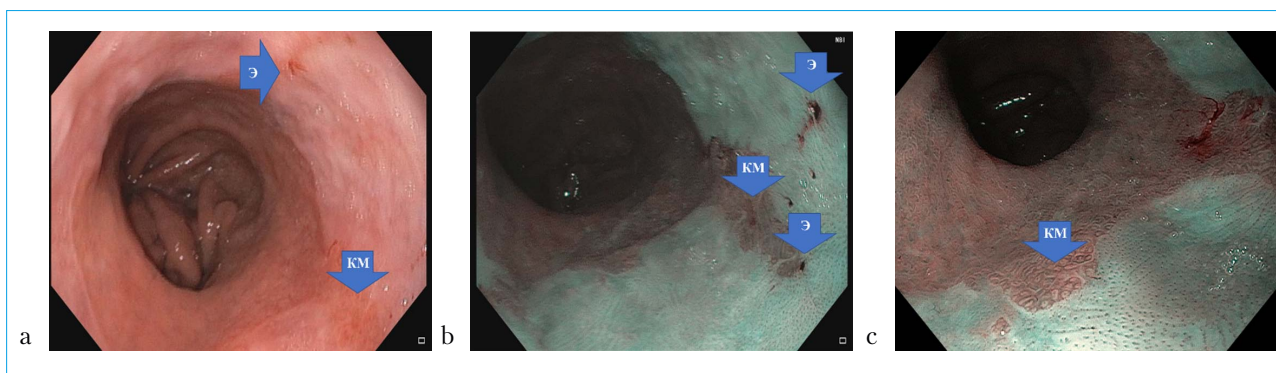


Рис. 1. Эзофагогастродуоденоскопия. Пищевод Барретта. Пациентка Б., 63 года.

- а: Осмотр в белом свете с высоким разрешением (WLI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии;
 б: Осмотр в узкоспектральном режиме высокого разрешения (NBI HD). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода и Э — эрозии;
 в: Осмотр в узкоспектральном режиме с близким фокусом (NBI Dual Focus). КМ — кишечная метаплазия слизистой оболочки пищевода

Fig. 1. Oesophagogastrroduodenoscopy. Barrett's oesophagus. Patient B., 63 yo.

- а: High-definition white light imaging (WLI HD). КМ — intestinal metaplasia of oesophageal mucosa, Э — erosions;
 б: High-definition narrow-band imaging (NBI HD). КМ — intestinal metaplasia of oesophageal mucosa, Э — erosions;
 в: Dual-focus narrow-band imaging (NBI Dual Focus). КМ — intestinal metaplasia of oesophageal mucosa

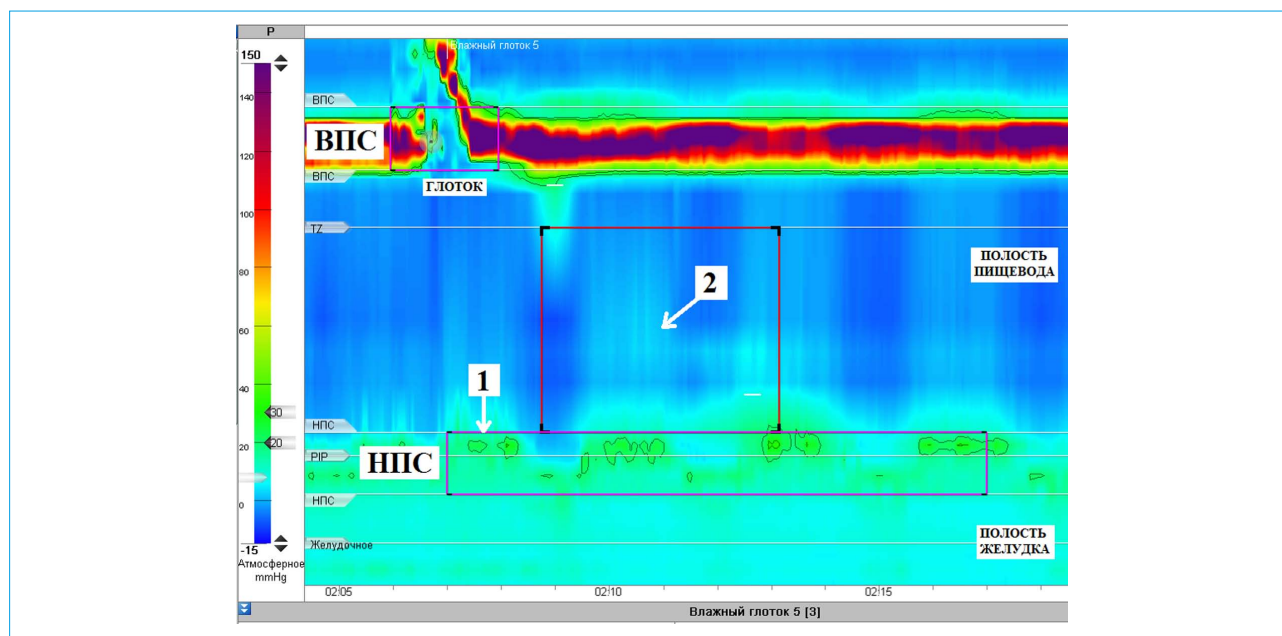


Рис. 2. Манометрия пищевода высокого разрешения. Отсутствие сократимости. Пациентка Б., 63 года. ВПС — верхний пищеводный сфинктер; НПС — нижний пищеводный сфинктер; 1 — суммарное давление расслабления НПС в ответ на глоток — 8 мм рт. ст. (норма до 28 мм рт. ст. для твердотельного катетера); 2 — суммарная сократимость дистального сегмента — 0 мм рт. ст.×см×сек (норма 450–8000 мм рт. ст.×см×сек) — неудавшаяся перистальтика

Fig. 2. High-resolution oesophageal manometry. Absent contractility. Patient B., 63 yo.

ВПС — upper oesophageal sphincter, НПС — lower oesophageal sphincter; 1 — Integrated Relaxation Pressure at lower oesophageal sphincter in response to wet swallow, 8 mm Hg (≤ 28 mm Hg norm for solid-state catheter); 2 — Distal Contractile Integral, 0 mm Hg x cm x sec (norm 450–8,000 mm Hg x cm x sec), failed peristalsis

образом, эффективность терапии оказалась недостаточной, что не имело клинического эквивалента (рис. 3). Пациентке была рекомендована смена ИПП с последующим контролем эффективности препарата.

При повторном суточном исследовании после смены ИПП процент времени за сутки с $pH < 4$ в пищеводе составил 0,2 %, количество кислых рефлюксов 0 за сутки, количество слабокислых рефлюксов 40 за сутки. Таким образом, была подтверждена эффективность ИПП (рис. 4).

Обсуждение

ГЭРБ в настоящее время является одним из наиболее частых диагнозов в гастроэнтерологической практике. Даже сегодня патофизиология ГЭРБ до конца не изучена, хотя в настоящее время нет сомнений в многофакторности заболевания. К факторам, провоцирующим или усугубляющим рефлюкс, относятся ГПОД, низкое давление НПС, транзиторные расслабления НПС, наличие «кислотного кармана», ожирение, замедленные пищеводный клиренс и опорожнение желудка. Кроме того, на восприятие симптомов ГЭРБ влияют многочисленные механизмы, такие как состав рефлюктата, степень его проксимального распространения,

целостность слизистой оболочки пищевода, периферическая и центральная сенсibilизация, а также психологический статус пациента [22]. Таким образом, ГЭРБ имеет различные фенотипы, являясь семейством синдромов с разнообразной патофизиологической основой, следовательно, требует дифференциального подхода к лечению с целью достижения большей его эффективности.

Пациенты с ГЭРБ, осложненной ПБ, имеют свои особенности по сравнению с другими фенотипами: более высокие показатели ацидификации пищевода; большее количество слабокислых рефлюксов; более низкие показатели среднего ночного базального импеданса, иногда до уровня, препятствующего обнаружению эпизодов рефлюкса; более частое снижение сократительной способности грудного отдела пищевода, а также снижение тонуса НПС [16, 18].

В случае наличия симптоматики у больных с ГЭРБ, осложненной ПБ, их жалобы сходны с таковыми при других формах ГЭРБ. Специфических клинических признаков, указывающих на развитие ПБ у больных ГЭРБ, не существует. Однако часть пациентов с ПБ могут демонстрировать слабовыраженную симптоматику, более того, у значительного количества пациентов с ПБ (40–45 %) она вовсе отсутствует, несмотря на более высокую

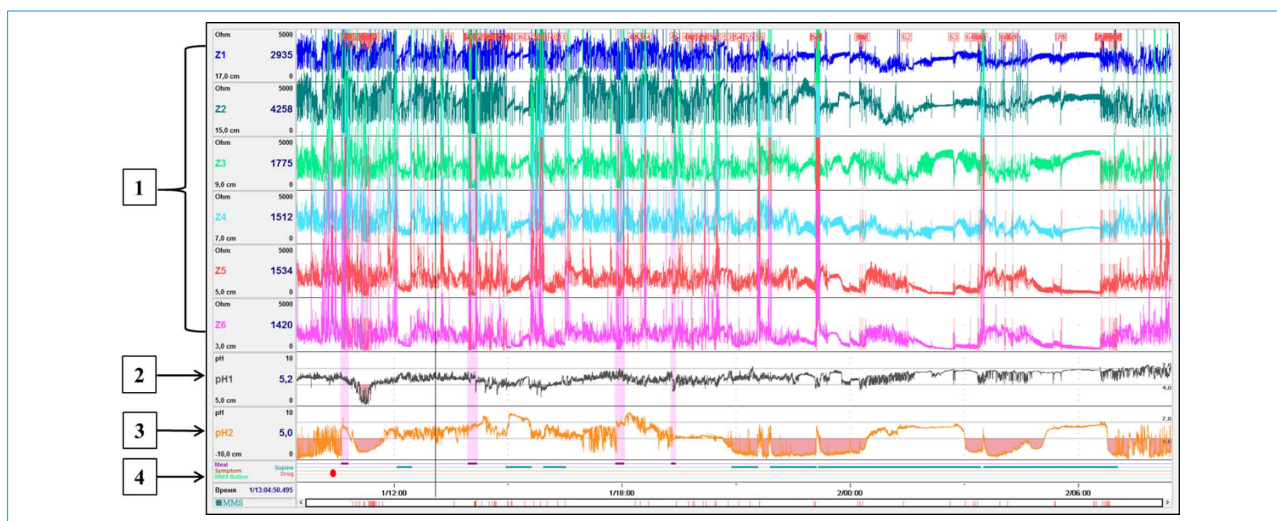


Рис. 3. Общий вид суточной рН-импедансометрии. Неэффективная кислотосупрессивная терапия. Пациентка Б., 63 года.

1 — импеданс-каналы; 2 — рН-кривая пищевода: многочисленные снижения уровня рН < 4 (кислые рефлюксы); 3 — рН-кривая желудок: ИПП не обеспечивает адекватной кислотосупрессии (время с рН < 4 в желудке 44 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП

Fig. 3. General 24-h pH-impedance. Ineffective acid-suppressive therapy. Patient B., 63 yo.

1 — impedance channels; 2 — pH oesophagus, multiple decreases in pH < 4 (acid reflux); 3 — pH stomach, PPIs do not provide for adequate acid suppression (44% time with gastric pH < 4); 4 — diary panel, red circles mark PPI intakes

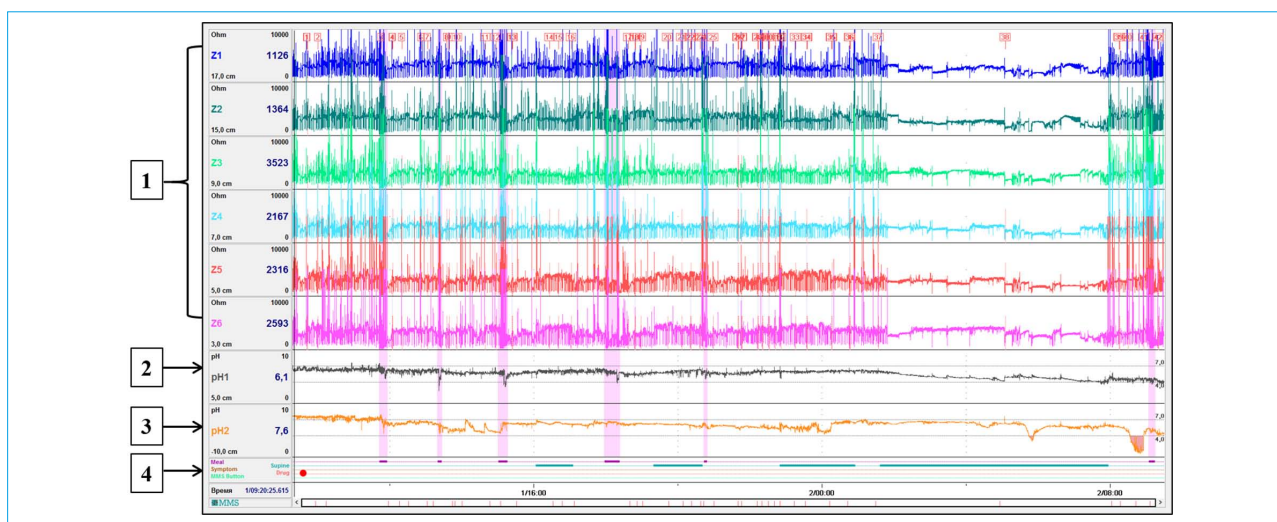


Рис. 4. Общий вид суточной рН-импедансометрии. Эффективная кислотосупрессивная терапия. Пациентка Б., 63 года.

1 — импеданс-каналы; 2 — рН-кривая пищевода: эпизодов снижения уровня рН < 4 (кислые рефлюксы) не наблюдается; 3 — рН-кривая желудок: ИПП обеспечивает адекватную кислотосупрессию (время с рН < 4 в желудке 2,5 %); 4 — дневниковая панель, где красным кружком отмечен прием ИПП

Fig. 4. General 24-h pH-impedance. Effective acid-suppressive therapy. Patient B., 63 yo.

1 — impedance channels; 2 — pH oesophagus, no pH < 4 (acid reflux) drop episodes; 3 — pH stomach, PPIs provide for adequate acid suppression (2.5% time with gastric pH < 4); 4 — diary panel, red circles mark PPI intakes

экспозицию кислоты в пищеводе [11, 18, 23]. Отсутствие или значительно меньшее количество сообщений о симптомах рефлюкса у пациентов с БП связывают с пониженной чувствительностью рецепторов слизистой оболочки пищевода.

D.A. Johnson и соавт. проводили оценку чувствительности хеморецепторов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ПБ с помощью аппликации раствора соляной кислоты. Им удалось продемонстрировать, что пациенты с БП имели меньшую чувствительность к кислоте, им требовалось

больше времени для появления боли и в целом они испытывали менее тяжелые симптомы, чем пациенты с эрозивным эзофагитом [24]. К.С. Trimble и соавт. исследовали чувствительность механорецепторов слизистой оболочки пищевода с помощью теста с раздуванием баллона: пациенты с ПБ демонстрировали более низкую чувствительность по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с другими формами ГЭРБ и пациентами с функциональной изжогой [25].

В качестве объяснения причин гипосенситивности слизистой оболочки у пациентов с ПБ были предложены различные концепции. М.С. Brandt и соавт. предположили, что именно замещение нормального пищевода эпителием специализированным цилиндрическим приводит к защите чувствительных нервных окончаний слизистой оболочки пищевода от раздражения рефлюктом [26]. Имеет значение возрастной фактор: более низкая чувствительность слизистой оболочки пищевода наблюдается у пациентов в возрасте 65 лет и более по сравнению с возрастной группой 50 лет и младше [27, 28].

Высказано предположение о том, что пониженная чувствительность к перфузии кислоты обусловлена меньшей проницаемостью для ионов водорода измененной слизистой оболочкой пищевода у пациентов с ПБ [29]. В исследовании Р.В. Weijenborg и соавт. также было показано, что пациенты с ПБ менее чувствительны к воздействию кислоты, чем больные с другими формами ГЭРБ. Однако разница в целостности слизистой оболочки как причины разной чувствительности пищевода к кислотной перфузии выявлена не была [30].

Проведена оценка чувствительности слизистой оболочки пищевода у пациентов с ПБ и контрольной группе к различным стимулам: механиче-

ским, термическим, электрическим и химическим (соляная кислота). В группе с ПБ отмечена гипосенситивность ко всем стимулам, кроме химического, по сравнению со здоровыми лицами. Чувствительность к кислотному воздействию в группе с ПБ была сравнительно выше. Стоит подчеркнуть, что пациенты с другими фенотипами ГЭРБ в исследование не входили. Сравнение внутри группы с ПБ (57 % пациентов имели симптомы ГЭРБ и 43 % были без симптомов): бессимптомные пациенты продемонстрировали снижение чувствительности ко всем стимулам по сравнению с теми, у кого были симптомы. Таким образом, пациенты с ГЭРБ, осложненной ПБ, составляют симптоматические и бессимптомные подгруппы, демонстрирующие различные сенсорные профили [23].

Заключение

С точки зрения клинической практики бессимптомные пациенты с ГЭРБ, осложненной ПБ, представляют собой особую группу. С одной стороны, возникают сложности в первичном выявлении этих пациентов. С другой стороны, даже верифицировав их и назначив им обязательную терапию ИПП, сложно клинически достоверно оценить эффективность лечения. Поэтому основной задачей для предотвращения прогрессирования ПБ в АКП является адекватное ведение пациентов, которое предполагает персонализированный терапевтический подход, основанный на использовании современных диагностических методик, позволяющих не только установить диагноз, но и выявить целый ряд патогенетических аспектов заболевания, а также оценить эффективность антисекреторной терапии и при необходимости корректировать ее.

Литература / References

1. Triggs J.R., Falk G.W. Best Practices in Surveillance for Barrett's Esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(1):59–75. DOI: 10.1016/j.giec.2020.08.003
2. Spechler S.J., Souza R.F. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med.* 2014;371(9):836–45. DOI: 10.1056/NEJMra1314704
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. Пищевод Баррета. В двух томах. М.: Издательство «Шико», 2011. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Pishchevod Barreta. V dvukh tomakh. M.: oscar: Shiko; 2011 (In Russ)].
4. Mohy-Ud-Din N., Krill T.S., Shah A.R., Chatila A.T., Singh S., Bilal M., et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon.* 2020;66(1):100850. DOI: 10.1016/j.disamonth.2019.02.003
5. Runge T.M., Abrams J.A., Shaheen N.J. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(2):203–31. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.02.001
6. Mansour N.M., Groth S.S., Anandasabapathy S. Esophageal Adenocarcinoma: Screening, Surveillance, and Management. *Annu Rev Med.* 2017;68:213–27. DOI: 10.1146/annurev-med-050715-104218
7. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Maev I.V., Busarova G.A., Andreev D.N. Oesophageal disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).]
8. Tanțău M., Laszlo M., Tanțău A. Barrett's Esophagus — State of the Art. *Chirurgia (Bucur).* 2018;113(1):46–60. DOI: 10.21614/chirurgia.113.1.46
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(5):53–74 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
10. Solaymani-Dodaran M., Logan R.F., West J., Card T., Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53(8):1070–4. DOI: 10.1136/gut.2003.028076
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Соколов В.В., Пирогов С.С., Зайратьянц О.В. и др. Пищевод Баррета. Клинические рекомендации. М., 2014. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Sokolov V.V., Pirogov S.S., Zayratyants O.V. et al. Barrett's

- oesophagus. Clinical guidelines. Moscow, 2014. (In Russ.)). http://www.gastro.ru/userfiles/R_Barret_14.pdf
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(2):4–12. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Scheglanova M.P. Esophageal adenocarcinoma: risk factors and modern screening strategy. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(2):4–12 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-4-12
 13. Kara M.A., Peters F.P., Rosmolen W.D., Krishnadath K.K., Kate ten F.J., Fockens P., et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy*. 2005;37(10):929–36. DOI: 10.1055/s-2005-870433
 14. Bertani H., Frazzoni M., Dabizzi E., Pigò F., Losi L., Mammo M., et al. Improved detection of incident dysplasia by probe-based confocal laser endomicroscopy in a Barrett's esophagus surveillance program. *Dig Dis Sci*. 2013;58(1):188–93. DOI: 10.1007/s10620-012-2332-z
 15. Mueller J., Werner M., Stolte M. Barrett's esophagus: histopathologic definitions and diagnostic criteria. *World J Surg*. 2004;28:148–54. DOI: 10.1007/s00268-003-7050-4
 16. Маев И.В., Баркалова Е.В., Кучерявый Ю.А., Овсепян М.А., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р. и др. Паттерны эзофагеальной ацидификации и нарушений моторики при заболеваниях пищевода. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(2):96–105. [Maev I.V., Barkalova E.V., Kucheryavyy Yu.A., Ovsepyan M.A., Andreev D.N., Movtaeva P.R., et al. Oesophageal acidification and impaired motility patterns in oesophageal disorders. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):96–105. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1211
 17. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А., Баркалова Е.В., Андреев Д.Н., Мовтаева П.Р. и др. Клиническое значение функциональных методов исследования у пациентов с пищеводом Барретта. Докладная гастроэнтерология. 2020;1:41–9. [Maev I.V., Zairat'yants O.V., Kucheryavyy Yu.A., Barkalova E.V., Andreev D.N., Movtaeva P.R., et al. The importance of esophageal function tests in patients with Barrett's esophagus. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2020;9(1):41–9 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro2020901141
 18. Fass R., Teramoto O., Kurin M., Khaleesi A., Kitayama Y., Shibli F. Esophageal Function Abnormalities in Patients With Barrett's Esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(6):485–92. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001358
 19. Saito M., Koike T., Nakagawa K., Abe Y., Norita K., Kikuchi H., et al. Strong Intra-Esophageal Reflux May Contribute to the Development of Barrett's Adenocarcinoma and Affect the Localization. *Digestion*. 2020;101(6):752–60. DOI: 10.1159/000502377
 20. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. International High Resolution Manometry Working Group. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160–74. DOI: 10.1111/nmo.12477
 21. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722
 22. Herregods T.V.K., Bredenoord A.J., Smout P.M. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1202–13. DOI: 10.1111/nmo.12611
 23. Lottrup C., Krarup A.L., Gregersen H., Ejstrup P., Drewes A.M. Patients with Barrett's esophagus are hypersensitive to acid but hyposensitive to other stimuli compared with healthy controls. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(4). DOI: 10.1111/nmo.12992
 24. Johnson D.A., Winters C., Spurling T.J., Chobanian S.J., Cattau Jr. E.L. Esophageal acid sensitivity in Barrett's esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:23–7. DOI: 10.1097/00004836-198702000-00006
 25. Trimble K.C., Pryde A., Heading R.C. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut*. 1995;37:7–12. DOI: 10.1136/gut.37.1.7
 26. Brandt M.G., Darling G.E., Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg*. 2004;47:47–51.
 27. Fass R., Pulliam G., Johnson C., Garewal H.S., Sampliner R.E. Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing*. 2000;29(2):125–30. DOI: 10.1093/ageing/29.2.125
 28. Grade A., Pulliam G., Johnson C., Garewal H., Sampliner R.E., et al. Reduced chemoreceptor sensitivity in patients with Barrett's esophagus may be related to age and not to the presence of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:2040–3.
 29. Fletcher J., Gillen D., Wirz A., McColl Kenneth E.L. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1480–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07543.x
 30. Weijenborg P.W., Smout A., Krishnadath K.K., Bergman J.G.H.M., Verheij J., Bredenoord A.J. Esophageal sensitivity to acid in patients with Barrett's esophagus is not related to preserved esophageal mucosal integrity. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(7). DOI: 10.1111/nmo.13066

Сведения об авторах

Баркалова Елена Вячеславовна* — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; руководитель лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.
Контактная информация: maslovaalena@mail.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии Национального медицинского исследовательского центра радиологии им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт».
Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Information about the authors

Elena V. Barkalova* — Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of the Laboratory of Functional Methods in Gastroenterology.
Contact information: maslovaalena@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5882-9397>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Herzen Moscow Oncology Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiology Centre.
Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, Vtoroy Botkinskiy pr., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Овсепян Мария Александровна — старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии.
Контактная информация: solnwshko_@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

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

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии».
Контактная информация: kaprin@mail.ru;
249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Methods in Gastroenterology.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Maria A. Ovsepyan — Senior Laboratory Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Researcher, Laboratory of Functional Methods in Gastroenterology.
Contact information: solnwshko_@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Radiology Centre.
Contact: kaprin@mail.ru;
249031, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Поступила: 14.03.2021 Принята: 06.04.2021 Опубликовано: 30.04.2021
Submitted: 14.03.2021 Accepted: 06.04.2021 Published: 30.04.2021



Первый опыт применения суперимпульсного волоконного тулиевого лазера для контактного разрушения камней общего желчного и главного панкреатического протока

С.А. Будзинский^{1,2}, С.Г. Шаповальянц^{1,2}, Е.Д. Федоров^{1,2}, Е.А. Воробьева^{2,*},
М.Ю. Свиринов³, М.Г. Маляров¹, П.Л. Черныкевич¹, Е.Н. Платонова¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Компания UMETEX, Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать возможность использования нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера при контактной внутрипротоковой литотрипсии у пациентов с холедохолитиазом и вирсунголитиазом.

Основные положения: Представлены два клинических наблюдения успешного разрушения крупных конкрементов желчных и панкреатических протоков с использованием суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера FiberLase U2 фирмы НТО «ИРЭ-Полус» (Россия) во время пероральной транспапиллярной холангиопанкреатикоскопии у пациентов, у которых проведение традиционного малоинвазивного лечения холедохо- и вирсунголитиаза было технически невозможно. Пациент 72 лет поступил экстренно с клинической картиной острой механической желтухи и холангита, в анамнезе эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) и билио-дуоденальное стентирование пластиковым стентом в связи с технической невозможностью проведения литотрипсии и литоэкстракции. Попытка экстракорпоральной литотрипсии была неэффективна, и на 3-и сутки после ее проведения выполнено повторное ретроградное вмешательство и эндоскопическая контактная лазерная литотрипсия под контролем пероральной транспапиллярной холангиоскопии с FiberLase U2. Пациент 50 лет поступил с клинической картиной хронического калькулезного панкреатита. В анамнезе ЭПСТ, вирсунготомия, панкреатическое стентирование пластиковым стентом. Первым этапом эндоскопического лечения стало удаление инкрустированного панкреатического стента, ретроградная панкреатикография, вирсунготомия, бужирование зоны сужения терминального отдела вирсунгова протока механическими дилататорами и дополнительная баллонная дилатация области вирсунготомии и панкреатической стриктуры с помощью дилатационного баллона. Попытки внутрипротоковой механической литотрипсии не были успешны. Проведена контактная лазерная литотрипсия с использованием нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера. Использование представляемого методического подхода обеспечило полную санацию протоковой системы без повреждения слизистой оболочки.

Заключение: первый в нашей стране и мире опыт использования суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера для контактной литотрипсии крупных конкрементов общего желчного и главного панкреатического протока завершился полным клиническим успехом.

Ключевые слова: ЭРХПГ, холангиоскопия, панкреатикоскопия, холедохолитиаз, вирсунголитиаз, внутрипротоковая контактная литотрипсия, суперимпульсный фиброволоконный тулиевый лазер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д., Воробьева Е.А., Свиринов М.Ю., Маляров М.Г., Черныкевич П.Л., Платонова Е.Н. Первый опыт применения суперимпульсного волоконного тулиевого лазера для контактного разрушения камней общего желчного и главного панкреатического протока. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-54-64>

First Use of Superpulsed Fibre Thulium Laser-Based Contact Stone Ablation in Common Bile and Main Pancreatic Ducts

Stanislav A. Budzinskiy^{1,2}, Sergey G. Shapovalyants^{1,2}, Evgeniy D. Fedorov^{1,2}, Elizaveta A. Vorobyeva^{2,*},
Maxim Yu. Svirin³, Mikhail G. Malyarov¹, Pavel L. Chernyakevich¹, Elena N. Platonova¹

¹ City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³ UMETEX, Moscow, Russian Federation

Aim. A clinical demonstration of the feasibility of novel superpulsed thulium fibre laser in contact intraductal lithotripsy in patients with choledocholithiasis and pancreatic lithiasis.

Key points. We describe two clinically successful ablations of large biliary and pancreatic calculi using a FiberLase U2 superpulse fibre thulium laser appliance (IRE-Polus, Russia) during oral transpapillary cholangiopancreatocopy in patients with technically unfeasible conventional minimally invasive treatment for choledocholithiasis and pancreatic lithiasis. A 72-yo patient was urgently admitted with acute mechanical jaundice, cholangitis and a history of endoscopic papillosphincterotomy (EPST) and bilioduodenal stenting with a plastic implant for technically impractical lithotripsy and lithoextraction. An ineffective extracorporeal lithotripsy attempt was followed on day 3 by a second retrograde intervention and endoscopic contact laser lithotripsy controlled in oral transpapillary cholangioscopy with FiberLase U2. A 50-yo patient was admitted with clinical signs of chronic calculous pancreatitis and a history of EPST, pancreatic ductotomy and plastic pancreatic stenting. The first endoscopy stage comprised the encrusted pancreatic stent removal, retrograde pancreaticography, pancreatic ductotomy, narrowed terminal Wirsung's duct bougienage with mechanical dilators and additional balloon-assisted dilation of the excision area and pancreatic stricture. Mechanical intraductal lithotripsy was unsuccessful. Contact lithotripsy with a novel superpulsed fibre thulium laser has been rendered. The technique presented ensures a complete sanation of the duct at no mucosal damage.

Conclusion. We present the fully successful first national and world experience of the superpulsed fibre thulium laser application in contact lithotripsy of large calculi in common bile and main pancreatic ducts.

Keywords: ERCP, cholangioscopy, pancreatocopy, choledocholithiasis, pancreatic lithiasis, intraductal contact lithotripsy, superpulsed fibre thulium laser.

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

For citation: Budzinskiy S.A., Shapovalyants S.G., Fedorov E.D., Vorobyeva E.A., Svirin M.Yu., Malyarov M.G., Chernyakevich P.L., Platonova E.N. First Use of Superpulsed Fibre Thulium Laser-Based Contact Stone Ablation in Common Bile and Main Pancreatic Ducts. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):54–64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-54-64>

В последние годы малоинвазивные эндоскопические методики стали «золотым стандартом» при лечении холедохо- и вирсунголитиаза, в том числе при выявлении крупных конкрементов желчевыводящих путей и протоков поджелудочной железы. При этом с различным успехом используются такие методы, как баллонная дилатация области предварительно проведенной эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) и/или вирсунготомии (ВТ) с последующей литоэкстракцией; внутрипротоковая механическая литотрипсия, дистанционная ударноволновая литотрипсия (ДУВЛ) с последующим эндоскопическим удалением фрагментов камней [1, 2]. В то же время в последние 15 лет все большее количество авторов рекомендуют в случаях выявления крупных конкрементов желчных и панкреатических протоков, которые характеризуются невозможностью выполнения вышеперечисленных методов литотрипсии и удаления, применение техники эндоскопической контактной литотрипсии при пероральной транспапиллярной холангиопанкреатикоскопии [1, 3]. При этом примерно одинаковой эффективностью обладают как лазерная, так и электрогидравлическая литотрипсия — 99 и 96,7 % соответственно [4].

Долгое время основным вариантом контактной внутрипротоковой лазерной литотрипсии было использование гольмиевого лазера, который широко применяли как в эндоскопии панкреатобилиарной зоны, так и в урологии при уролитиазе [5] и в челюстно-лицевой хирургии в лечении сиало-литиаза [6]. В 2013–2014 годах стали появляться первые публикации о возможностях нового вида

лазера, разработанного российскими учеными, в основе действия которого находятся ионы редкоземельного металла тулия (№ 69), который так же, как и его сосед в Периодической системе химических элементов — гольмий (№ 67) относится к лантаноидам. Тулиевые лазеры имеют более высокую степень поглощения их излучения водой по сравнению с гольмиевыми (1,94 нм у тулиевого лазера против 2,1 нм у гольмиевого).

Появление волоконной архитектуры тулиевого лазера дало еще более высокую степень поглощения хромофором-водой (мишенью, поглощающей лазерное излучение) лазерной энергии, что обеспечило большую способность передачи энергии окружающей водосодержащей среде. В то же время появление суперимпульсного режима, то есть возможности модулировать выходящие импульсы в более широком диапазоне по сравнению с классическими импульсными лазерами по количеству энергии в единичном импульсе (от 0,025 до 6 Дж), по его продолжительности (от 0,2 до 60 мс) и частоте (от 1 до 1600 Гц), обеспечило более дозированное и прецизионное воздействие на водосодержащую среду, в частности на конкременты, находящиеся в ней. Ширина диапазона настроек указанных показателей влияет на способность лазера адаптироваться под конкретную клиническую ситуацию. Превосходство именно в этих параметрах и определяет высокую эффективность волоконных суперимпульсных лазеров: до 4 раз более высокое КПД, а также до 20 раз более широкий диапазон настройки основных параметров.

В первых сообщениях по применению тулиевого лазера максимальный акцент был сделан на выполнении абляции преимущественно в области урологии [7]. Несколько позднее данный вид лазера стали применять и для литотрипсии уролитов различной плотности, причем наибольшее количество сообщений об успешном использовании данной методики составляют отечественные публикации [7–9]. В 2018 г. на медицинском рынке появился аппарат FiberLase U2 фирмы НТО «ИРЭ-Полус» российского производства, в основе которого лежит воздействие принципиально нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера на различные ткани и конкременты. В исследовании E.X. Keller et al., посвященном использованию этого устройства при фрагментации крупных уролитов, продемонстрирована возможность успешного дробления конкремента высокой плотности размерами 30×20×20 мм, располагающегося в почечной лоханке, режимами «Распыление» и «Попкорнинг» за общее время 37 минут [10]. Из данного наблюдения авторы делают вывод, что эти режимы помогают фрагментировать камни любого диаметра до столь мелких частиц, что подобный подход позволяет отказаться от использования экстракторов и корзинок.

До настоящего времени в доступной нам отечественной литературе мы не встретили публикаций о возможности выполнения эндоскопической контактной лазерной литотрипсии с использованием суперимпульсного волоконного тулиевого лазера в лечении холедохо- и висцеролитиаза. В публикациях зарубежных авторов мы нашли

единственное клиническое наблюдение: случай применения тулиевого лазера в лечении холедохолитиаза [11] с применением аппарата Quanta System Srl. (Италия).

Представляем первый успешный опыт проведения подобных вмешательств у двух пациентов с крупными конкрементами общего желчного протока (ОЖП) и главного панкреатического протока (ГПП).

Клинический случай № 1

Пациент П. 72 лет поступил в нашу клинику в ноябре 2020 г. в экстренном порядке с клинической картиной острой неполной механической желтухи и холангита. В октябре 2019 г. в одном из стационаров г. Москвы по поводу острой механической желтухи, обусловленной крупным камнем ОЖП, пациенту была выполнена ЭПСТ и билио-дуоденальное стентирование пластиковым стентом в связи с технической невозможностью проведения литотрипсии и литоэкстракции. Желтуха разрешилась; до настоящего поступления пациент за врачебной помощью не обращался.

В нашей клинике больной был дообследован. По данным лабораторных методов выявлен лейкоцитоз до $11,9 \times 10^9/\text{л}$, а также повышение уровня общего билирубина до 63,5 мкмоль/л, фракция прямого билирубина составила 42,4 мкмоль/л. Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости подтвердили наличие конкремента размером 28×16 мм и стента в расширенном до 18 мм ОЖП. В неувеличенном желчном пузыре также определялись множественные камни различного диаметра.

Для достижения адекватного дренирования билиарного тракта пациенту в нашей клинике предполагалось выполнение внутрипротоковой механической литотрипсии. При проведении дуоденоскопии отмечена полная обструкция пластикового стента замазкообразными массами, при этом область ЭПСТ располагалась в нижнем крае крупного дивертикула. В ходе вмешательства после удаления стента из просвета холедоха отмечено поступление гноевидного содержимого и нитей фибрина.

По данным эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ) (рис. 1) в дистальных отделах ОЖП визуализирован крупный конкремент овальной формы размерами 36×18 мм, практически полностью перекрывающий просвет холедоха, а также расширение общего печеночного и общего желчного протоков выше обструкции до 18–19 мм и умеренная дилатация внутрипеченочных протоков. При этом в терминальном отделе на протяжении 1 см отмечено относительное сужение просвета ОЖП до 5 мм, что, наиболее вероятно, было связано с длительно существующим ХЛ и наличием крупного дивертикула. Желчный пузырь и пузырный проток достоверно не контрастировались.



Рис. 1. Холангиограмма пациента с крупным конкрементом в просвете расширенного общего желчного протока

Fig. 1. Cholangiography of large calculus in dilated common bile duct

Принято решение о проведении дополнительной баллонной дилатации области ранее выполненной ЭПСТ и терминальных отделов ОЖП, механической внутрипротоковой литотрипсии и литоэкстракции, а также назобилиарного дренирования.

С помощью баллона диаметром 13–14–15 мм и длиной 5 см фирмы Boston Scientific (США) была успешно осуществлена баллонная дилатация области ЭПСТ (рис. 2а–с). Однако попытка механической литотрипсии оказалась безуспешной ввиду невозможности завести литотриптор выше конкремента и захватить его. Учитывая интраоперационную ситуацию, а также наличие клинко-эндоскопических проявлений острого холангита, было принято решение о выполнении назобилиарного дренирования и проведении дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) после разрешения клинической картины холангита (рис. 2д).

На 5-е сутки после первичного вмешательства и после констатации полного разрешения

клинической картины холангита с применением аппарата Dornier Comact Delta II (Германия) был осуществлен один сеанс ДУВЛ, в ходе которого под рентген-навигацией на конкремент было осуществлено воздействие 3100 импульсов преимущественно максимальной интенсивности до 5 уровня (52,0 мПа, 0,72 мДж/кв. мм, 52,0 мДж, совокупная энергия 120,25 Дж). По завершении сеанса было отмечено лишь минимальное разрушение дистального края камня, заключающееся в появлении некоторой нечеткости его контуров, и смещение конкремента в область общего печеночного протока при введении контрастного препарата (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко. Однако, учитывая малую эффективность экстракорпоральной литотрипсии, на 3-и сутки после ее проведения было принято решение о выполнении повторного ретроградного вмешательства с целью выполнения эндоскопической контактной лазерной

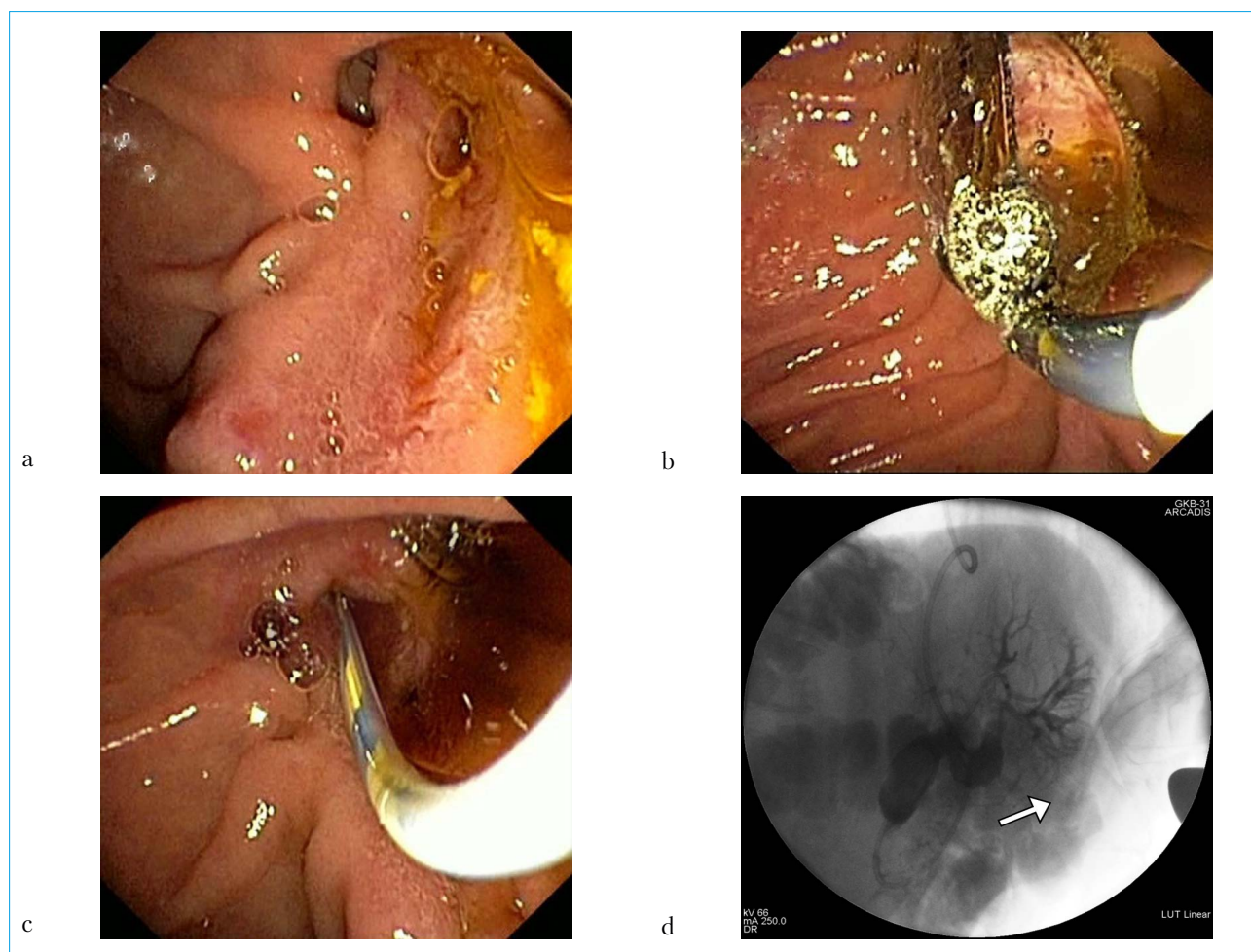


Рис. 2: а — устье холедоха до баллонной дилатации (эндофото); б — баллонная дилатация (эндофото); с — устье холедоха после баллонной дилатации (эндофото); д — назобилиарный дренаж, установленный в просвет ОЖП, где в дистальных отделах определяется крупный конкремент — указан стрелкой (холангиограмма)

Fig. 2: a, Choledochal ostium prior to balloon dilation (endophoto); b, balloon dilation (endophoto); c, choledochal ostium after balloon dilation (endophoto); d, nasobiliary drainage in CBD lumen, with large calculus visualised distally, arrowed. Cholangiography

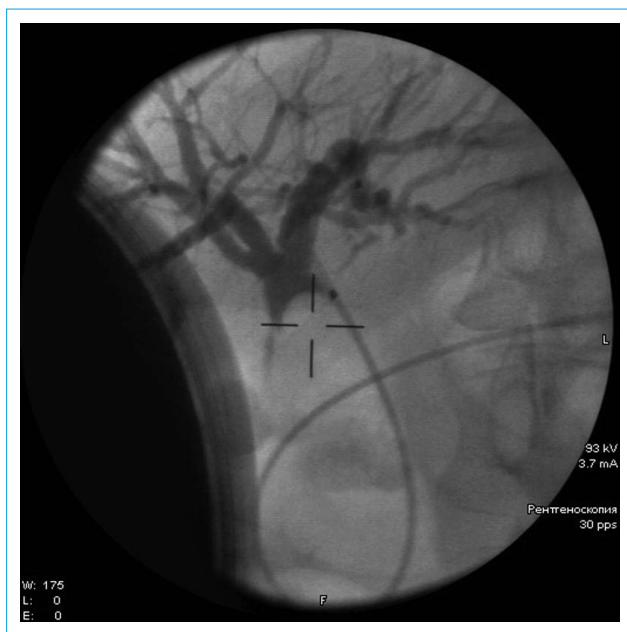


Рис. 3. Крупный конкремент холедоха во время сеанса дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) (холангиограмма)
Fig. 3. Large choledochal calculus during extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL). Cholangiography

литотрипсии под контролем пероральной транспапиллярной холангиоскопии с применением нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера FiberLase U2 (Россия).

После удаления назобилиарного дренажа и ретроградной канюляции ОЖП с помощью аппарата Spy-Glass DS II фирмы Boston Scientific (США) была проведена холангиоскопия, при которой была визуализирована неровная, фрагментарно изъеденная часть дистального края конкремента светло-коричневого цвета, занимающего практически весь просвет общего желчного протока. После

заполнения просвета билиарного тракта стерильным физиологическим раствором через инструментальный канал холедохоскопа было проведено лазерное волокно диаметром 200 микрон. После этого с использованием тулиевого лазера в режиме «Распыление» была выполнена литотрипсия нижнего полюса камня с постепенным увеличением параметров частоты с 40 до 60 Гц и средней мощности с 8 до 12 Вт при энергии в импульсе 0,2 Дж (рис. 4а). После разрушения поверхностных слоев конкремента визуализировалось его наиболее плотное «ядро» светлого цвета (рис. 4б).

Затем с помощью лазерного волокна большего диаметра (400 микрон) в попеременно используемых режимах «Распыление» и «Попкорнинг» была разрушена центральная часть конкремента и выполнена его фрагментация (размеры полученных осколков составили от 4 до 12 мм) (рис. 5). Во время вмешательства были отмечены единичные кратковременные (не более 1 секунды) попадания лазерного луча на стенку ОЖП, при этом каких-либо изменений со стороны слизистой холедоха выявлено не было.

После этого с помощью механического литотриптора фирмы Boston Scientific (США) диаметром 3 см наибольший фрагмент камня был успешно захвачен и разрушен, а все остальные части и осколки раздробленного лазером конкремента без технических трудностей удалены с помощью корзинки Дормиа и экстракционного баллона. При контрольной обтурационной холангиографии с использованием раздутого ревизионного баллона была констатирована полная санация билиарного тракта (рис. 6).

По окончании литоэкстракции пациенту была проведена дополнительная контрольная пероральная транспапиллярная холангиоскопия с осмотром всех отделов желчного дерева от устья ОЖП до сегментарных протоков правой и левой доли

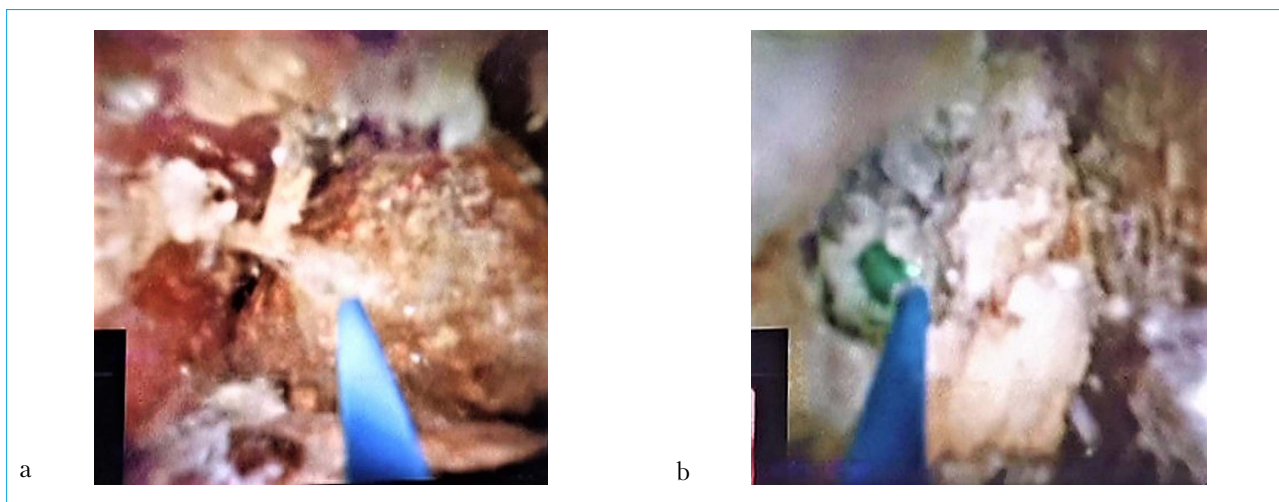


Рис. 4: а — разрушение нижнего полюса конкремента (эндофото); б — визуализирована центральная часть конкремента (эндофото)
Fig. 4. a, dusting of lower calculus pole (endophoto); b, visualised middle calculus portion (endophoto)

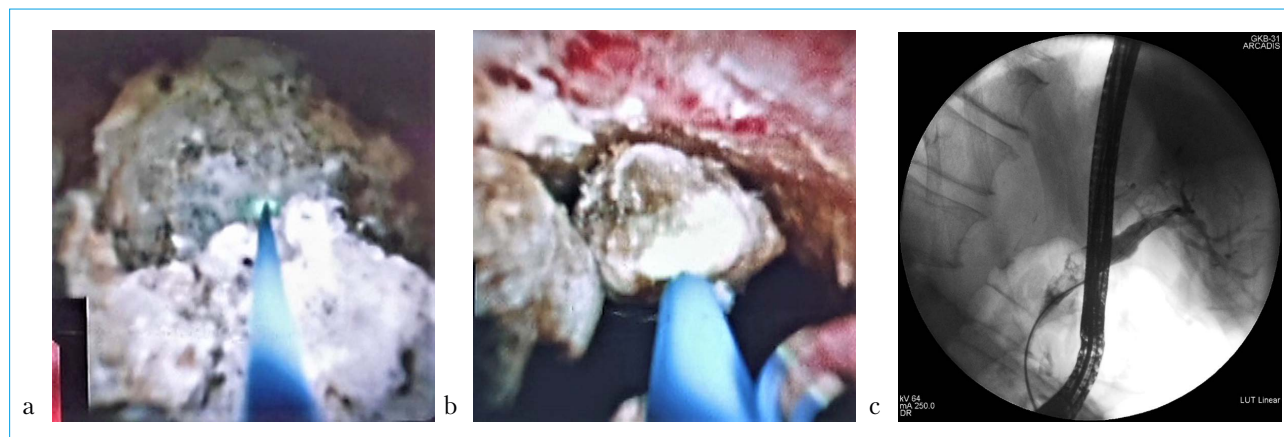


Рис. 5: а — разрушение центральной части конкремента (эндофото); б — один из фрагментов разрушенного конкремента (эндофото); с — разрушенный на фрагменты крупный конкремент (холангиограмма)
Fig. 5. a, dusting of middle calculus (endophoto); b, dusted calculus fragment (endophoto); c, large fragmented calculus. Cholangiography

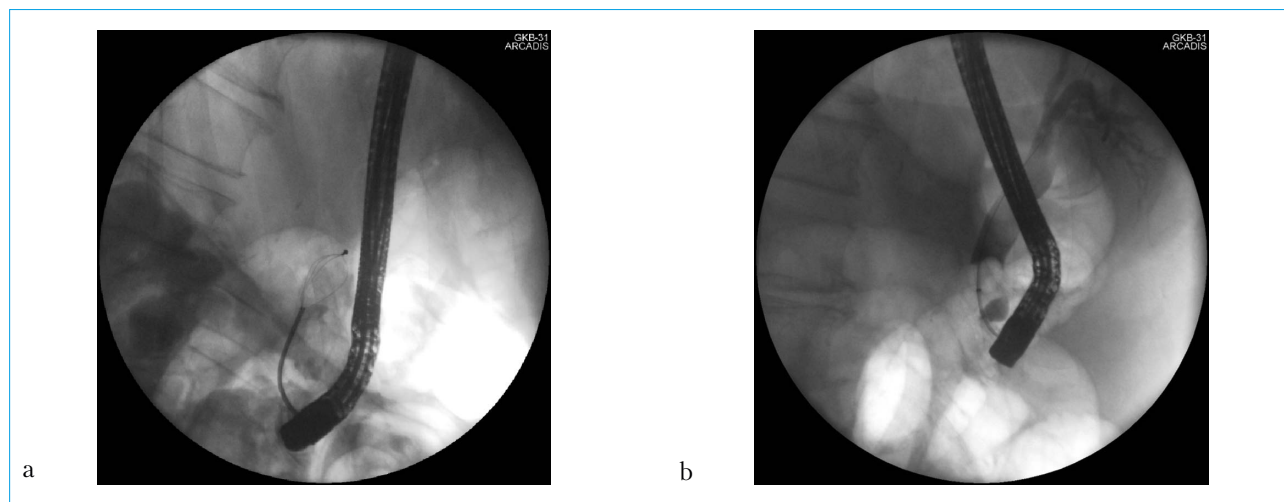


Рис. 6: а — механическая литотрипсия наиболее крупного фрагмента конкремента после лазерной литотрипсии (холангиограмма); б — контрольная ревизия экстракционным баллоном с выполнением обтурационной холангиографии (холангиограмма)
Fig. 6. a, mechanical lithotripsy of largest calculus fragment after laser lithotripsy (cholangiogram); b, control with extraction balloon and obturation cholangiography (cholangiogram)

печени. При этом была отмечена гиперемия слизистой оболочки холедоха в дистальных его отделах, что, наиболее вероятно, возникло на фоне длительного нахождения в данной области конкремента, а также ранее установленных пластикового стента и назобилиарного дренажа. Иных изменений, а также нарушений целостности стенок протока, связанных с выполнением контактной литотрипсии тулиевым лазером, выявлено не было. При проведении холангиоскопии также была констатирована полная санация желчного дерева.

Продолжительность всей операции составила 55 минут, при этом непосредственно лазерная литотрипсия конкремента заняла 18 минут.

Послеоперационный период протекал гладко в условиях хирургического отделения с отчетливой положительной динамикой, и на 3-и сутки

после завершающего вмешательства больной был выписан из стационара. Через 1,5 месяца, в январе 2021 г., в плановом порядке пациенту была выполнена лапароскопическая холецистэктомия.

Клинический случай 2

Пациент Т. 50 лет поступил в наш стационар с клинической картиной хронического калькулезного панкреатита и верифицированного крупного вирсунголитиаза.

Из анамнеза известно, что хронический панкреатит алиментарного генеза у больного был впервые диагностирован около 20 лет назад, в октябре 2019 г. при проведении УЗИ брюшной полости был выявлен крупный вирсунголит. В ноябре 2019 г., в связи с усилением болевого

синдрома и похуданием на 8 кг за 5 месяцев пациенту по месту жительства (Волгоград) была выполнена ЭРХПГ, ЭПСТ, вирсунготомия, баллонная дилатация области вирсунготомии, литоэкстракция нескольких мелких конкрементов ГПП и панкреатическое стентирование пластиковым стентом. При контрольном УЗИ в ноябре 2020 г. отмечено увеличение размеров вирсунголита с 15 до 18 мм, в связи с чем больной был направлен в нашу клинику.

Пациент был дообследован в объеме эндосонографии, при которой было выявлено расширение главного панкреатического протока в головке — до 13 мм, в теле — до 10 мм, в хвосте — до 6 мм, а также наличие в его просвете крупного конкремента размером 18×12 мм неправильной продолговатой формы, локализованного в 1–1,5 см выше устья вирсунгова протока (рис. 7). Таким образом, диагноз хронического калькулезного панкреатита, крупного ВЛ и выраженной дилатации ГПП был подтвержден.

Первым этапом эндоскопического лечения было проведено удаление инкрустированного панкреатического стента, ретроградная панкреатикография, по результатам которой было выявлено относительное сужение ГПП в терминальном отделе до 2–3 мм на протяжении 3–4 мм, что, вероятнее всего, являлось одним из проявлений хронического панкреатита и пусковым механизмом развития ВЛ. Также на расстоянии около 1 см от устья ГПП визуализирован конкремент неправильной овальной формы с неровными краями размерами 18×12 мм (рис. 8а). Нами была выполнена дополнительная ВТ, бужирование зоны сужения терминального отдела вирсунгова протока механическими дилататорами Soehendra от 4 до 9 Фр фирмы Cook (США) и дополнительная баллонная дилатация области вирсунготомии и панкреатической стриктуры

с помощью дилатационного баллона диаметром 6–8 мм и длиной 2 см фирмы Boston Scientific (США) (рис. 8b–d). После этого были предприняты многочисленные попытки захвата вирсунголита с целью проведения его внутрипротоковой механической литотрипсии, которые, однако, оказались безуспешны по причине невозможности проведения литотриптора выше камня (рис. 8е). В связи с этим была проведена диагностическая пероральная транспапиллярная панкреатикоскопия с целью визуального осмотра конкремента и оценки технической возможности выполнения лазерной литотрипсии. При визуальном изучении вирсунголита выяснено, что он занимает практически весь просвет ГПП, имеет неровные, шероховатые края и выраженно плотную структуру (рис. 9а). Учитывая размеры, локализацию и наличие адекватного доступа к конкременту, было принято решение о целесообразности проведения контактной лазерной литотрипсии с использованием нового суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера.

На 4-е сутки после первичного вмешательства пациент был оперирован повторно. После проведения аппарата Spy-Glass DS II фирмы Boston Scientific (США) в просвет ГПП при помощи тулиевого суперимпульсного фиброволоконного лазера FiberLase U2 с использованием лазерного волокна диаметром 400 микрон при безопасных настройках частоты и средней мощности от 60 до 100 Гц и от 6 до 10 Вт соответственно при энергии в импульсе 0,1 Дж был разрушен поверхностный слой конкремента в режиме «Распыление» (рис. 9b). После этого выполнена фрагментация основного «ядра» вирсунголита в режиме «Попкорнинг» с постепенным увеличением параметров частоты и средней мощности с 40 до 60 Гц и с 8 до 12 Вт соответственно при энергии в импульсе 0,2 Дж (рис. 9с).

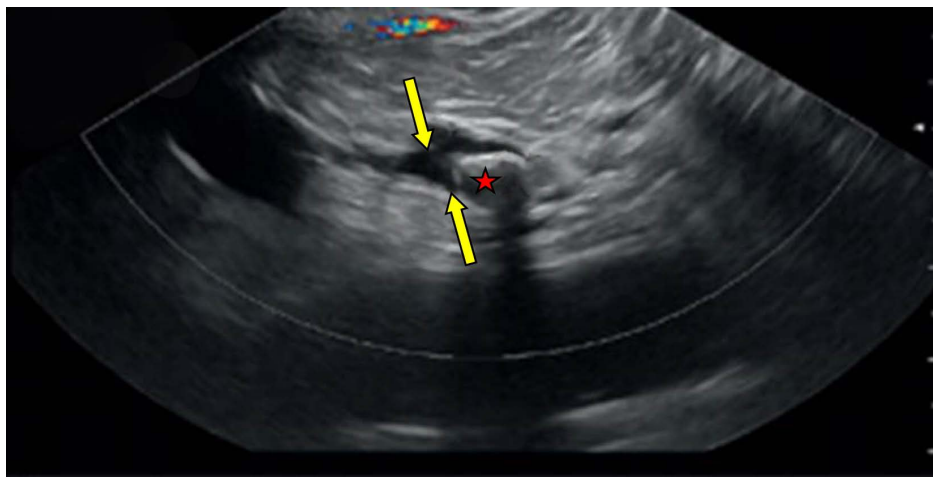


Рис. 7. Эндосонография поджелудочной железы конвексным эхоэндоскопом — в просвете расширенного вирсунгова протока (указан стрелками) крупный конкремент с яркой акустической тенью (отмечен звездочкой)
Fig. 7. Convex-probe pancreatic endosonography, large calculus with dark acoustic shadow (asterisk) in dilated Wirsung's duct (arrowed)

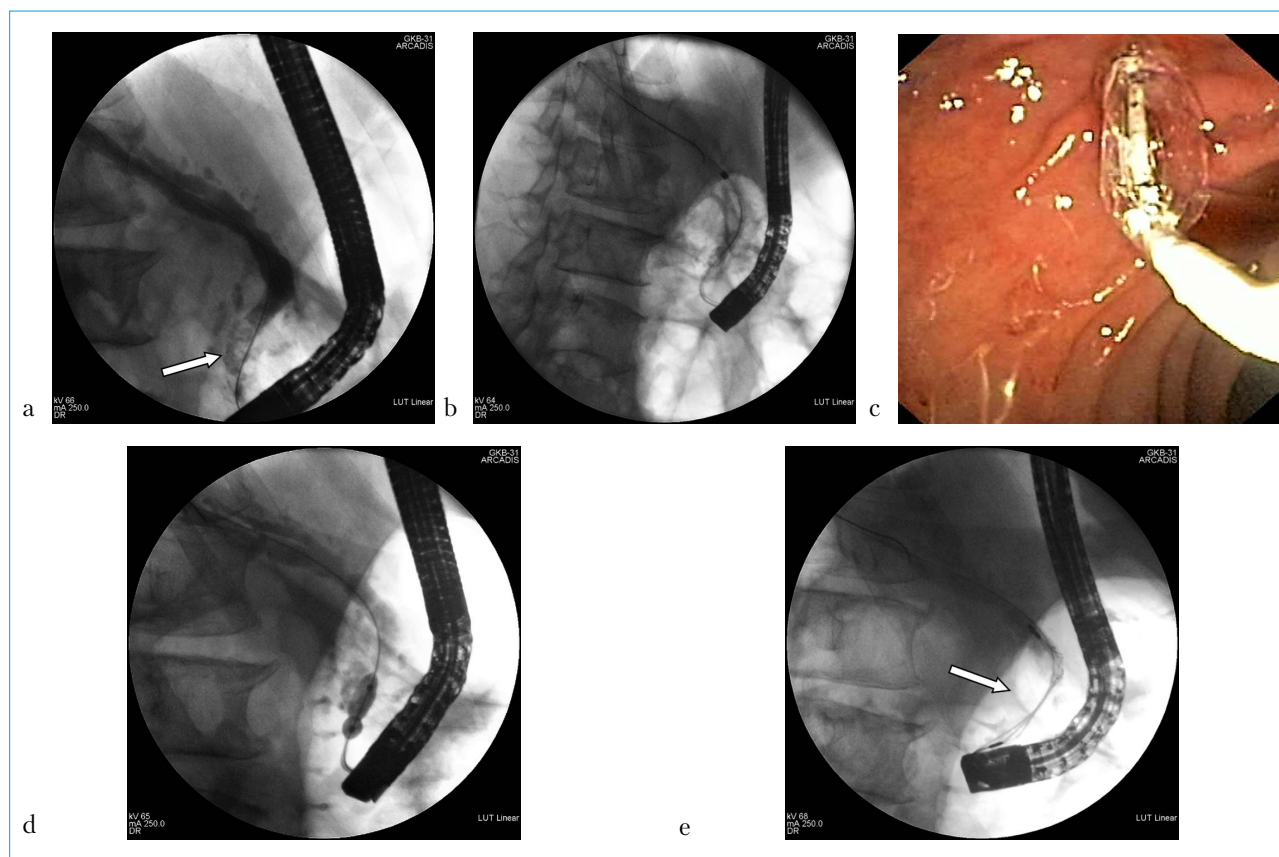


Рис. 8: а — выраженно расширенный ГПП с конкрементом в проекции головки ПЖ — конкремент указан стрелкой (панкреатикограмма); б — бужирование ГПП механическим дилатором (панкреатикограмма); с — баллонная дилатация устья и терминальных отделов ГПП (эндифото); д — баллонная дилатация стриктуры терминальных отделов ГПП (панкреатикограмма); е — попытка механической литотрипсии, при которой отмечена техническая невозможность захвата вирсунголита, конкремент — указан стрелкой (панкреатикограмма)

Fig. 8. a, markedly dilated MPD with calculus (arrowed) in pancreatic head projection (pancreaticogram); b, MPD bougienage with mechanical dilator (pancreaticogram); c, balloon dilation of MPD ostium and terminal portions (endophoto); d, balloon dilation of terminal MPD stricture (pancreaticogram); e, mechanical lithotripsy attempt with technically intractable ductolith, calculus arrowed (pancreaticogram)

При этом камень был полностью фрагментирован, что позволило в дальнейшем санировать просвет вирсунгова протока с помощью корзинки Dormia, ревизионного баллончика и промывания стерильным физиологическим раствором. При выполнении контрольной ретроградной панкреатикографии и пероральной транспапиллярной панкреатикоскопии ГПП был осмотрен на всем протяжении от хвоста до устья: конкрементов, а также повреждений слизистой оболочки панкреатического протока выявлено не было (рис. 9д).

Продолжительность всего эндоскопического вмешательства составила 115 минут, при этом на саму процедуру лазерной литотрипсии вирсунголита пришлось 70 минут.

В послеоперационном периоде пациент находился в хирургическом отделении, где ему проводилась комплексная консервативная терапия в объеме адекватного обезболивания (анальгин, папаверин, глюкозо-новокаиновая смесь), антисекреторной поддержки (октреотид), внутривенного

введения гастропротекторов (рабепразол) и инфузионной терапии (NaCl 0,9 %, Glucosae 5 %) в общем объеме 1,5 л. Учитывая отсутствие осложнений и положительную динамику в состоянии больного, на 3-и сутки после оперативного вмешательства он был выписан из стационара.

Закключение

Таким образом, первый в нашей стране и мире опыт использования суперимпульсного фиброволоконного тулиевого лазера для контактной литотрипсии через холангио-панкреатикоскоп крупных конкрементов общего желчного и главного панкреатического протока завершился полным клиническим успехом. Использование данного методического подхода оказалось максимально эффективным, обеспечив полную санацию протоковых систем при использовании подобранных установок работы лазера, оптимальные режимы которых еще предстоит отработать в зависимости

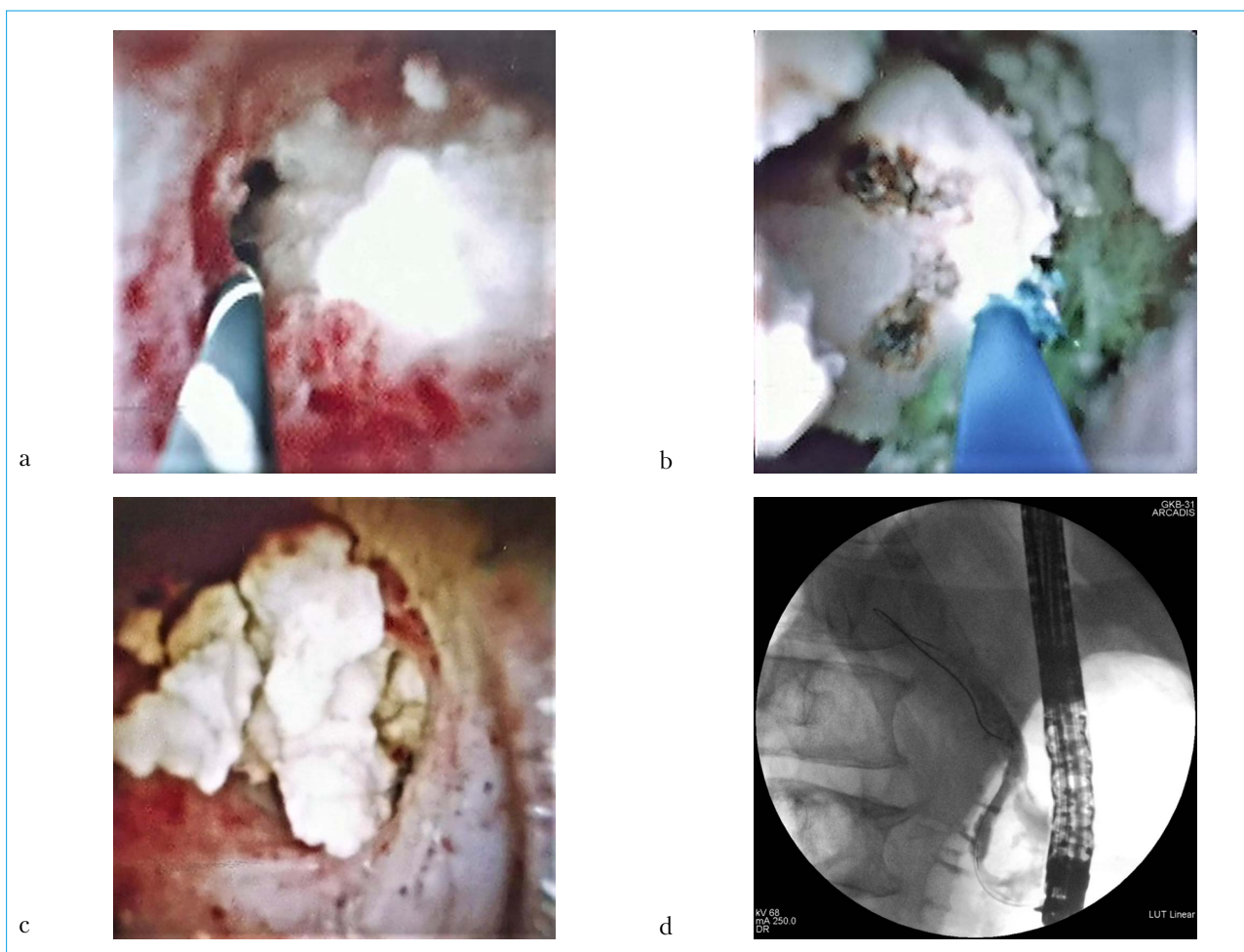


Рис. 9: а — вирсунголит, занимающий практически весь просвет ГПП (эндифото); б — разрушение «поверхностного» слоя вирсунголита (эндифото); с — фрагменты разрушенного «ядра» конкремента (эндифото); д — контрольное контрастирование ГПП (панкреатикогамма)

Fig. 9. a, ductolith almost entirely occupying MPD lumen (endophoto); b, superficial ductolith fragmentation (endophoto); c, fragments of dusted core calculus (endophoto); d, control MPD contrast (pancreaticogram)

от размера и состава билиарных и панкреатических конкрементов. При этом разрушение поверхностных слоев камней начинало происходить уже при первых воздействиях на него лазерного волокна даже на минимальных установках мощности

и частоты, но в то же время травмирования стенки протоковых систем не наблюдалось даже при кратковременном попадании на них действующего луча благодаря его небольшой глубине проникновения (около 0,2 мм).

Литература / References

1. Buxbaum J.L., Abbas Fehmi S.M., Sultan S., Fishman D.S., Qumseya B.J., Cortessis V.K., et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075–105.e15. DOI: 10.1016/j.gie.2018.10.001
2. Komanduri S., Thosani N., Abu Dayyeh B.K., Aslanian H.R., Enestvedt B.K., Manfredi M., et al. Cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(2):209–21. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.013
3. McCarty T.R., Sobani Z., Rustagi T. Per-oral pancreatoscopy with intraductal lithotripsy for difficult pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2020;8(10):E1460–70. DOI: 10.1055/a-1236-3187
4. Brewer Gutierrez O.I., Bekkali N.L.H., Rajman I., Sturgess R., Sejjal D.V., Aridi H.D., et al. Efficacy and Safety of Digital Single-Operator Cholangioscopy for Difficult Biliary Stones. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):918–26.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.017
5. Becker B., Gross A.J., Netsch C. Ho:YAG laser lithotripsy: recent innovations. *Curr Opin Urol.* 2019;29(2):103–7. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000573
6. Durbec M., Dinkel E., Vigier S., Disant F., Marchal F., Faure F. Thulium-YAG Laser Sialendoscopy for Parotid and Submandibular Sialolithiasis. *Lasers Surg Med.* 2012;44(10):783–6. DOI: 10.1002/lsm.22094. Epub 2012 Dec 6.
7. Enikeev D.V., Glybochko P.V., Okhunov Z., Alyaev Y.G., Rapoport L.M., Tsarichenko D., et al. Retrospective Analysis of Short-Term Outcomes after Monopolar Versus Laser Endoscopic Enucleation of the Prostate: A Single Center Experience. *J Endourol.* 2018;32(5):417–23. DOI: 10.1089/end.2017.0898
8. Gao B., Bobrowski A., Lee J. A scoping review of the clinical efficacy and safety of the novel thulium fiber laser: The rising star of laser lithotripsy. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(2):56–66. DOI: 10.5489/cuaj.6804

9. *Kronenberg P., Traxer O.* The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser—a systematic review. *Transl Androl Urol.* 2019;8(Suppl 4):S398-S417. doi: 10.21037/tau.2019.08.01.
10. *Keller E.X., Coninck V., Vinnichenko V., Chiron P., Doizi S., Guseynov M., et al.* Thulium fiber laser for lithotripsy of large renal stones: initial experience. *J Urology.* 2019;201(4s):e88. DOI: 10.1097/01.JU.0000555081.47403.44
11. *Mutignani M., Dioscoridi L., Italia A., Forti E., Pugliese F., Cintolo M., et al.* Thulium laser to manage a difficult biliary lithiasis: a first case report. *Endoscopy.* 2020;52(3):E112–3. DOI: 10.1055/a-0983-8278

Сведения об авторах

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; врач-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы». Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Шاپовальниц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». Контактная информация: sgs31@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы». Контактная информация: efedo@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-0474>

Воробьева Елизавета Александровна* — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; врач-эндоскопист. Контактная информация: lizenok-mus@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

Свирин Максим Юрьевич — менеджер компании UMETEX (медицинское оборудование). Контактная информация: m.svirin@umetex.com; 127051 г. Москва, Цветной бульвар, д. 30, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-3292>

Малыаров Михаил Геннадьевич — врач-уролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы». Контактная информация: mmg68@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4450-4804>

Information about the authors

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31. Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Sergey G. Shapovalyants — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: sgs31@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Supervisor, Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31. Contact information: efedo@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-0474>

Elizaveta A. Vorobyeva* — Junior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Chair of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician (endoscopy), City Clinical Hospital No. 31. Contact information: lizenok-mus@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

Maxim Yu. Svirin — Manager (medical equipment), UMETEX. Contact information: m.svirin@umetex.com; 127051, Moscow, Tsvetnoy Bulvar str., 30, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8532-3292>

Mikhail G. Malyarov — Physician (urology), City Clinical Hospital No. 31. Contact information: mmg68@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4450-4804>

Чернякевич Павел Леонидович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: plcherni@inbox.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-6022>

Платонова Елена Николаевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: platonicha@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Pavel L. Chernyakevich — Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: plcherni@inbox.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9117-6022>

Elena N. Platonova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medicine, City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: platonicha@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9531>

Поступила: 03.03.2021 Принята: 21.04.2021 Опубликована: 30.04.2021

Submitted: 03.03.2021 Accepted: 21.04.2021 Published: 30.04.2021

* 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, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Д.И. Абдулганиева³, С.А. Алексеенко⁴, А.В. Горелов^{1,5}, И.Н. Захарова⁶, О.Ю. Зольникова¹, Н.Ю. Ивашкина⁶, Н.В. Корочанская⁷, С.Н. Маммаев⁸, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Трухманов¹, Д.В. Усенко⁶, Ю.П. Успенский⁹, В.В. Цуканов¹⁰, О.С. Шифрин¹, И.В. Бережная⁶, К.В. Ивашкин¹, Т.Л. Лапина¹, Р.В. Масленников¹, С.В. Николаева⁵, Н.Г. Сугян⁶, А.И. Ульянин^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный 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 ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁵ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель представления практических рекомендаций, предназначенных для врачей первичного звена здравоохранения, терапевтов, педиатров, гастроэнтерологов и врачей общей практики, — улучшить результаты лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей при назначении пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов.

Основное содержание. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. К пребиотикам относят не перевариваемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые кишечной микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности кишечной микробиоты, принося таким

образом пользу здоровью организма хозяина. В качестве механизма действия пробиотиков рассмотрены поддержание колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных метаболитов, продукция субстратов, необходимых для макроорганизма, а также регуляция местного и адаптивного иммунного ответа. Требования к реализации на территории Российской Федерации дифференцированы для биологически активных добавок к пище (БАД), лекарственных средств (ЛС) и функциональных пищевых продуктов (ФПП). Представлен обзор пробиотических штаммов, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД, ЛС, ФПП, а также рекомендации по применению данных штаммов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых.

Заключение. Клиническая эффективность пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов зависит от входящих в их состав пробиотических штаммов и пребиотиков и подтверждается путем сравнительного анализа результатов надлежащих клинических исследований. Не во всех пробиотиках, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД, ЛС и ФП, идентифицирован штамм, что не гарантирует развитие ожидаемого клинического эффекта. Законодательный механизм регулирования ФПП требует совершенствования регламента оборота и контроля терапевтической эффективности.

Ключевые слова: пробиотик, пробиотический штамм, пребиотик, синбиотик, функциональный пищевой продукт, функциональный пищевой ингредиент, острая диарея, антибиотикоассоциированная диарея, *C. difficile*-ассоциированная болезнь, эрадикация *H. pylori*, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, паучит, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диспепсия, профилактика диареи, печеночная энцефалопатия, гастроэнтерит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Ивашкин К.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Николаева С.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>

Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults

Vadimir T. Ivashkin¹, Igor V. Mayev², Diana I. Abdulganieva³, Sergey A. Alekseenko⁴, Alexander V. Gorelov^{1,5}, Irina N. Zakharova⁶, Oxana Yu. Zolnikova¹, Natalia Yu. Ivashkina⁶, Natalia V. Korochanskaya⁷, Suleyman N. Mammaev⁸, Elena A. Poluektova¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Denis V. Usenko⁶, Yuri P. Uspensky⁹, Vladislav V. Tsukanov¹⁰, Oleg S. Shifrin¹, Irina V. Berezhnaya⁶, Konstantin V. Ivashkin¹, Tatiana L. Lapina¹, Roman V. Maslennikov¹, Svetlana V. Nikolaeva⁵, Narine G. Sugyan⁶, Anatoly I. Ulyanin^{1,*}

¹ Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² 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 Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

⁶ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁷ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁸ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

⁹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁰ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. The practical guidelines are intended for primary care physicians, general practitioners, paediatricians, gastroenterologists and general internists to advance the treatment and prevention of gastroenterological diseases in adults and children in therapies with probiotics, prebiotics, synbiotics and their enriched functional foods.

Key points. Probiotics are live microorganisms that sustain health of the host when supplied in adequate amounts. Prebiotics include human-indigestible but accessible to gut microbiota substances expediting specific changes in the composition and/or activity of gastrointestinal microbiota that favour the host health. The mechanism of probiotic action comprises the quorum resistance maintenance, nutrient substrate metabolism and end metabolite recycling, macroorganism-sustaining substrate production, as well as the mediation of local and adaptive immune responses.

The Russian Federation regulates market differently for biologically active food additives (BAFA), medicinal products (drugs) and functional food products (FFP). We overview the probiotic strains regulated in Russia as BAFAs, drugs and FFPs and provide recommendations on the use of these strains in treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults.

Conclusion. The clinical efficacy of probiotics, prebiotics, synbiotics and fortified functional foods depends on the prebiotic and strain properties and is verified in appropriate comparative clinical trials. Not all probiotics registered in Russia as BAFAs, drugs and FFPs have a strain identity, which provides no warranty of the clinical effect expected. The FFP legislation demands improved regulation mechanisms and control for therapeutic efficacy.

Keywords: probiotic, probiotic strain, prebiotic, synbiotic, functional food, functional food ingredient, acute diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, *C. difficile*-associated disease, *H. pylori* eradication, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, pouchitis, irritable bowel syndrome, functional constipation, functional dyspepsia, diarrhoea prevention, hepatic encephalopathy, gastroenteritis

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

For citation: Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Uspensky Y.P., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Ivashkin K.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Nikolaeva S.V., Sugyan N.G., Ulyanin A.I. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):65–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91>

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 применяют 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 не перевариваемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые кишечной 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 фруктаны (инулин и фруктоолигосахариды), олигосахариды (например, мономеры крахмала) и галактоолигосахариды. Аналогичными с пребиотиками свойствами обладают пищевые волокна, однако они традиционно выделяются в отдельную подгруппу [3].

Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название *синбиотиков* и обладают свойствами как пробиотика, так и пребиотика [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 *Bifidobacterium longum* 35624, *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Bifidobacterium animalis* BB-12. Определенный штамм пробиотика должен обладать заявленными эффектами при его применении,

которые подтверждены клиническими исследованиями.

1.3 Механизм действия пробиотических штаммов

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, которые поддерживают 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 также 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, органов ЖКТ, сердечно-сосудистой и дыхательной и иммунной систем) [8].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [8] и витамины группы В, выполняющие роль кофакторов множества биохимических процессов в организме человека — рибофлавин (витамин В₂), кобаламин (витамин В₁₂) и фолиевую кислоту [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, интерлейкина-4 и интерлейкина-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].

1.4 Механизмы действия пребиотиков

Пребиотики изменяют состав и функцию кишечной микробиоты за счет избирательной стимуляции роста и размножения определенных видов бактерий, выступая для них в роли пищевых субстратов [11]. Например, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды метаболизируются преимущественно представителями родов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а крахмал и фруктаны ферментируются бактериями родов *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*. В результате бактериального метаболизма в толстой кишке образуются КЦЖК, низкомолекулярные соединения (например, метан, сероводород, сульфиды) и другие метаболиты, являющиеся пищевым субстратом для других микроорганизмов [12].

Также при ферментации пребиотиков бактериальными клетками образуются кислоты, которые снижают pH среды в толстой кишке и влияют на состав и функцию кишечной микробиоты (например, снижается количество *Bacteroides* и стимулируется образование бутирата представителями *Firmicutes*) [3].

2. Медицинские требования к пробиотикам, пребиотикам и функциональным пищевым продуктам

2.1 Регламент оборота пробиотиков и пребиотиков в РФ

Пробиотики могут быть зарегистрированы на территории РФ в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) и лекарственных средств (ЛС) в соответствии с законодательными актами Российской Федерации. Пребиотики в соответствии с данными актами могут быть зарегистрированы на территории РФ только в качестве БАД. В синбиотиках подлежащей регистрации подлежат все составные компоненты, если они заявлены в качестве биологически активных веществ [13].

Безопасность пробиотиков, зарегистрированных в качестве БАД или ЛС, каждого компонента синбиотиков, а также пребиотиков, зарегистрированных в качестве БАД, должна соответствовать строгим микробиологическим стандартам, которые определяются Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору, и контролируются Роспотребнадзором [14].

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 [15].

Регистрация пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в качестве БАД включает 3 основных этапа:

- испытание образцов,
- экспертиза документации,
- оформление свидетельства о государственной регистрации.

Испытание данных субстанций необходимо для подтверждения их безопасности и соответствия заявленных и реально присутствующих компонентов. Для реализации пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) в качестве БАД данные препараты должны соответствовать гигиеническим требованиям безопасности пищевой продукции, установленным в Приложениях 1–3 технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) [16]. Кроме этого, необходимо соответствие гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.3.2.2340-08 [17].

После испытания образцов 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) [15].

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 продукции 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 и пребиотиков, зарегистрированных в качестве БАД, подтверждает эффективность и соответствие свойств данных субстанций, 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 или пребиотика в качестве БАД возможно только после проведения добровольной сертификации БАД и наличии вышеуказанного сертификата соответствия.

При регистрации пробиотиков и пребиотиков 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;
- форма выпуска и упаковка;
- область применения с указанием того, источником каких пищевых биологически активных веществ является БАД;
- процент от адекватного уровня потребления;
- дозировка;
- 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 дата 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» [18]. 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» [19].

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 [20].

Зарегистрированный в качестве ЛС пробиотик должен быть отнесен к определенной фармакотерапевтической группе (пробиотик, эубиотик, пропробиотическое 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: сахаромидеты *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 Регламент оборота функциональных пищевых продуктов, обогащенных пробиотиками, пребиотиками и синбиотиками

Пробиотики, пребиотики и синбиотики входят в состав различных функциональных пищевых продуктов.

Функциональный пищевой продукт (ФПП) — пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов.

Физиологически функциональный пищевой ингредиент (ФФПИ) — биологически активные и/или физиологически ценные, безопасные для здоровья, имеющие точные физико-химические характеристики ингредиенты, для которых выявлены и научно обоснованы свойства, установлены нормы ежедневного потребления в составе пищевых продуктов, полезные для сохранения и улучшения здоровья: пищевые волокна, витамины, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пробиотики, пребиотики или синбиотики [13].

Обеспечение надлежащего качества и безопасности ФПП для детей и взрослых основывается на общих требованиях к пищевым продуктам согласно требованиям Федерального закона «О качестве и безопасности пищевых продуктов» [21, 22].

Однако в Российской Федерации статус продуктов функционального питания регламентируется не строго, несмотря на принятые государственные стандарты ГОСТ Р 55577-2013 и ГОСТ Р 54059-2010, определяющие продукты функциональной направленности. В тексте ГОСТ Р 55577-2013 приведены требования подтверждения того, что эффективность ФПП «обоснована при помощи утвержденных методов доказательной медицины», но без ссылок на утверждающие их нормативно-правовые акты. В Приложениях А и Б к вышеуказанному ГОСТ приведены допустимые фразы для описания продукта в аннотации согласно его составу [23].

ГОСТ Р 54059-2010 утверждает классификацию функциональных пищевых ингредиентов,

основанную на их эффектах в отношении организма человека. Согласно предлагаемой классификации, один и тот же ФПИ может быть отнесен к нескольким классам [24]. Производитель, ссылаясь на данный ГОСТ, может выносить данные свойства в аннотацию к функциональному пищевому продукту, отражаемую на потребительской упаковке. Классификация и заявленные для ФПИ эффекты представлены в таблице 1.

Таким образом, законодательный механизм регулирования рынка ФПП требует совершенствования ввиду отсутствия полноценного регламента оборота и контроля терапевтической эффективности функциональных пищевых ингредиентов и продуктов.

2.2 Дозы, эффективность и безопасность

2.2.1 Дозы, эффективность и безопасность пробиотиков

Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ) [25], однако эффективная доза пробиотика в сутки 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 и синбиотика также является необходимым условием для его эффективного применения.

Другим 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 [26].

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 [27, 28].

Таблица 1. Классификация пробиотиков и пребиотиков в составе функциональных пищевых ингредиентов

Table 1. Classification of probiotics and prebiotics in functional food ingredients

Обозначение и наименование класса	Наименование группы	Наименование подгруппы	Наименование функционального пищевого ингредиента (примеры отдельных ингредиентов)
Эффект метаболизма субстратов	Метаболизм питательных веществ	Снижение уровня усвоения жиров	Пищевые волокна
		Регулирование аппетита	Пищевые волокна
	Метаболизм углеводов	Поддержание уровня глюкозы в крови	Пищевые волокна
	Устойчивость организма к онкологическим патологиям	Молочные железы	Пищевые волокна
		Толстая кишка	Пищевые волокна
		Предстательная железа	Пищевые волокна
Эффект поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы	Липидный обмен	Поддержание уровня триацилглицеринов в крови	Пищевые волокна
		Поддержание уровня общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности в крови	Пищевые волокна
Эффект поддержания деятельности желудочно-кишечного тракта	Пищеварение и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта	Поддержание и улучшение состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	Пребиотики
		Контроль функциональных свойств кишечной иммунокомпетентной лимфатической ткани	Пробиотики, пребиотики, синбиотики
		Обеспечение образования и ассимиляции короткоцепочечных жирных кислот	Пребиотики, синбиотики
	Моторно-эвакуаторная функция кишечника	Уменьшение времени транзита пищевой массы	Пищевые волокна
		Обеспечение формирования стула	Пищевые волокна
	Кишечная микрофлора	Восстановление микроэкологии (увеличение популяции и видового состава нормальной микрофлоры)	Пробиотики, синбиотики
		Избирательная стимуляция роста и (или) биологической активности нормальной микрофлоры	Пребиотики, синбиотики
Эффект поддержания зубной и костной ткани	Снижение риска развития кариеса	Удаление зубного налета	Пищевые волокна
Эффект поддержания иммунной системы	Иммуно-корректирующее действие	Обеспечение системного иммуномодулирующего действия	Пробиотики
		Поддержание формирования клеток кишечной иммунной системы	Пробиотики, синбиотики
		Поддержание формирования иммунных клеток кишечной лимфоидной системы	Пребиотики
	Нормализация функции иммунной системы при аллергических реакциях	Снижение адсорбции аллергенов в кишечнике	Пищевые волокна, пребиотики
		Улучшение состояния местного иммунитета в кишечнике	Пребиотики

В пробиотиках и синбиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок. Такая форма сохране-

ния штаммов увеличивает срок годности пробиотика, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [29].

Необходимо отметить, что некоторые пробиотики и синбиотики, выпускающиеся в иных формах (порошки, растворы, саше и пр.) и в составе функциональных пищевых продуктов, доказали свою эффективность и безопасность в надлежащих клинических исследованиях.

Пробиотики характеризуются высокой безопасностью: значительно чаще наблюдается полезный эффект, нежели развитие побочных эффектов. На сегодняшний день сообщается о единичных случаях холангита, бактериемии, сепсиса или эндокардита, вызванных приемом пробиотиков, однако риск развития данных побочных эффектов крайне низок и аналогичен риску заражения штаммами комменсальных бактерий [30].

2.2.2 Дозы, эффективность и безопасность пребиотиков

Аналогично с пробиотиками, оптимальная эффективная суточная доза пребиотика должна основываться на результатах клинических исследований надлежащего качества, демонстрирующих безопасность и развитие ожидаемых благоприятных эффектов пребиотика в указанной дозе и форме выпуска (капсула, порошок или компонент функционального пищевого продукта).

Пребиотические субстанции характеризуются высокой сохранностью при прохождении через ЖКТ человека, поскольку их ферментация происходит только в толстой кишке с участием кишечной микробиоты и не зависит от активности пищеварительных ферментов человека.

Предполагается, что у пребиотиков отсутствуют опасные для жизни или серьезные побочные эффекты. Однако при употреблении пребиотиков возможно развитие осмотической диареи и метеоризма в связи с реализацией их осмотических свойств в толстой кишке. Основными характеристиками, определяющими развитие данных побочных эффектов, являются доза пребиотика и длина цепи пребиотических субстанций. Более короткие молекулы (например, инулин) метаболизируются быстро и преимущественно в проксимальном отделе толстой кишки, а более длинные цепи (например, пищевые волокна и полисахариды), напротив, ферментируются медленнее и преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, что увеличивает риск развития побочных эффектов. Предполагается, что вышеуказанные побочные эффекты пребиотиков могут быть вызваны даже при их употреблении в терапевтических дозах [3].

3. Обзор пробиотических штаммов и пребиотиков, зарегистрированных в РФ

К пробиотическим штаммам, зарегистрированным на территории РФ в качестве БАД, в состав

активных веществ которых не входят иммуноглобулины, метаболиты (в том числе нуклеотиды) или продукты жизнедеятельности микроорганизмов, относятся бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* и грибы рода *Saccharomyces*. Основными пребиотиками, зарегистрированными в Российской Федерации в качестве компонентов БАД (в составе пребиотиков или синбиотиков), являются галакто-олигосахариды, инулин, лактулоза, олигофруктоза, полисахариды, фруктоолигосахариды и пищевые волокна.

Пробиотики и синбиотики, в составе которых содержатся данные микроорганизмы и пребиотики, перечислены в «Едином реестре свидетельств о государственной регистрации» и разрешены к реализации на территории РФ по состоянию на февраль 2021 года (табл. 2 и 3). В настоящем обзоре приведены лишь пробиотические штаммы в составе синбиотиков, в которых пребиотические субстанции зарегистрированы в качестве биологически активных веществ.

Пробиотики, зарегистрированные на территории РФ в качестве ЛС, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Enterococcus*, а также грибами рода *Saccharomyces* (табл. 4).

Пробиотики и пребиотики, зарегистрированные на территории РФ в составе пищевых продуктов функционального назначения и внесенные Единый реестр свидетельств о государственной регистрации, представлены бактериями рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* и *Streptococcus* (табл. 5).

4. Клиническое применение

Не все пробиотики, синбиотики и обогащенные ими функциональные пищевые продукты имеют указание штамма, вне зависимости от принадлежности к БАД или к ЛС. В таком случае развитие ожидаемого эффекта от пробиотика или синбиотика не гарантировано.

Однако следует отметить, что эффективность и безопасность отдельных пробиотических составов, синбиотиков и функциональных пищевых продуктов, содержащих определенные пробиотические микроорганизмы без указания штаммов, доказаны при тех или иных нозологических формах в клинических исследованиях надлежащего качества.

4.1 Уровни доказательности

Определение эффективности определенного пробиотического штамма при тех или иных заболеваниях или состояниях осуществляется путем сравнительного анализа результатов надлежащих клинических исследований [31].

Эффективность клинического применения пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков

Table 2. Probiotic and synbiotic microorganisms in BAFAs registered in Russian Federation and recommended in adults

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	6/у Ж.К.П.С.Т.; 1К Ж.К.; 10 Ж.; 38 Ж.; 57S К.Т.; 100 АИШ Ж.К.Т.; А-91 Т.П.; АВ П.; В-1660 К.П.С.Т.; В-5863 К.; D-75 К.Т.; DDS®-1 К.; DSM-11378 П.; DSM-32418 К.; EP 317/402 Т.; Er 317/402 (NARINE) К.Т.; FloraActive 32418 (DSMZ 32418) К.; HA-122 К.Т.; HA-122 (LMG 24802) К.; H-91 Т.П.; IK Ж.; IK (B-2991) Ж.; K3ПЖ Ж.; K3П24 К.С.; LA3 К.; La-5 К.П.; La-14 К.П.С.Т.; LA-14 ATCC К.; LA-14 ATCC № SD 5212 К.; LA-201 К.; LA-G80 К.; LMG P-29512 К.; SD5212 К.; LHM-CBT-208 К.; LMG-8151 К.; NCFM® (ATCC SD 52210) К.; NCFM (ATCC SD5221) К.; NK-1 Ж.К.; NT К.; N.V. Ep 317/402 К.П.Т.Ж.; PXN 35 К.; Rosell-52 К.; SD-5864 К.; THT 030101 К.; W22 К.; W37 К.; W55 К.; БАТ3 К.; С6 Ж.; ИНМИА-9602 Т.	6/у Т.И. П.В.; 6/у И.И. Ф.О.С.; И.И. П.В.; С.И. Ф.О.С.; 57S Т.С.Д.; 100 АИШ П.В.; АВ П.И.; В-5863 К.Д.; DDS®-1 К.Ф.О.С.; FloraActive 32418 (DSMZ 32418) К.Ф.О.С.; HA-122 К.И.; NK-1 К.П.В.; K3П24 К.П.В.; С.И. Ф.О.С.; La-5 К.И. Ф.О.С.; LA-14 П.Ф.О.С.; LA-14 ATCC № SD 5212 К.И).
	<i>breve</i>	6/у К	6/у К(Ф.О.С)
	<i>breviis</i>	6/у П.С.Т.; CECT7480 П.; LMG 27275 К	6/у С(Ф.О.С)
	<i>bulgaricus</i>	6/у К.П.С.Т.; LMG 27274 BCCM/LMG № THT 030301 К.; PXN 39 К.; Selur 19 К.; Selur 6 К.; TS1-06 К	6/у К(И); П.И. П.В.; LMG 27274 BCCM/LMG № THT 030301 К(И)
	<i>delbrueckii</i>		
	<i>delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	6/у К.Т.; HA-137 (LMG 10475) К.; LB-G40 К.; LbY-27 К.; БН П	БН П(И)
	<i>casei</i>	6/у К.П.С.Т.; 431 П.; B-5724 К.; BGP93 К.; BM-09 С.; BPL4 К.; C1 Ж.; CBT (1) С.; DSM 25569 К.; HA-108 К.Т.; Lc-11 К.С.; LC-11 ATCC SD5213 К.; LC-G11 К.; LCM-CBT-208 К.; PXN 37 К.; THT 030401 К.; ИК П.; С6 К.Т	6/у К(Ф.О.С); П.П.В.; С.И. Ф.О.С.; B-5724 К(Д); CBT (1) С(Ф.О.С); Lc-11 К(И); ИК П(И); С6 Т(Д)
	<i>casei subsp. casei</i>	K-1 К	K-1 К(П.С)
	<i>crispatus</i>	LBV88-DSM 22566 К.; LMG 9479 К	
	<i>fermentum</i>	6/у Ж.К.; 39 Ж.; 90TC-4 Ж.; 57A К.; AGAL № NM02/31704 К.; Lc40 (CECT 5716) К.; PXN 44 К.; TS3-06 К	
	<i>gasseri</i>	6/у С.; 57C К.Т.; KS-13 К.; LAC-343 К.; LBV150-DSM22583 К.; LG-G12 К.; Selur 20 К	6/у С(Ф.О.С)
	<i>helveticus</i>	6/у К.П.Т.; B-842 П.С.Т.; B-1660 К.С.; Lafti L10 К.; LH-G51 К.; NK1 Ж.; PXN 45 К.; БАТ4 К.; ПХ П	ПХ П(И)
	<i>jensenii</i>	LBV116-DSM22567 К	
	<i>lactis</i>	6/у К.С.; BI-04=ATCC SD5219 К.; Bi-07 К.; LA 303 К.; LA 304 К	6/у С(Ф.О.С); Bi-07 К(И)
	<i>lactis ssp. lactis</i>	6/у Т.; biovar diacetilactis Д П; Л П	6/у Т(П.В); biovar diacetilactis Д П(И); Л П(И)
	<i>lactis subsp. cremoris</i>	K П	K П(И)
	<i>paracasei</i>	6/у Т.С.; CNCM I-1572 (DG) СК.; CUL-08 К.; DSM 11358 П.; CNCM I-1572 С.; LC-01 П.П.; L. CASEI 431 К.; Lpc-37 С.; Lpc-37 (ATCC SD 5275) К.; W20 К	6/у С(И); Ф.О.С.; CNCM I-1572 С(И); CNCM I-1572 (DG) С(Ф.О.С); Lpc-37 С(Ф.О.С)
	<i>paracasei ssp paracasei</i>	6/у К.; LPc-G110 К	6/у К(Ф.О.С)

Продолжение таблицы 2

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Lactobacillus</i>	<i>plantarum</i>	6/у ^{ж.к.п.с.т.} ; 8P-A3 ^{ж.к.т.} ; 57B ^{к.} ; 299V ^{к.} ; B-3962 ^{к.} ; CECT7481 ^{п.т.} ; CECT7484 ^{к.} ; CECT7485 ^{к.} ; HA-119 ^{к.} ; DSM 24937 ^{к.} ; HA-119 (LMG 24119) ^{к.} ; IN-0111 (SD 5209) ^{к.} ; LA 301 ^{к.} ; Lp-115 ^{к.п.с.т.} ; Lp-115= ATCC SD 5209 ^{к.} ; Lp-G18 ^{к.} ; LPM-CBT-208 ^{к.} ; PXN 47 ^{к.} ; TENSIA ^{к.} ; W21 ^{к.} ; W62 ^{к.} ; П-75 ^{к.} ; III ^п	6/у ^{т(и, пв, л), п(и, пв), ж(пв), к(и, фос), к(пв), с(и, фос), 8P-A3^{к(и)}, B-3962^{к(л)}, IN-0111 (SD 5209)^{к(фос)}, Lp-115^{к(и), с(фос)}, П-75^{к(л)}, III^{п(и)}}
	<i>reuteri</i>	6/у ^{к.т.с.} ; DSM-12246 ^{к.} ; DSM 17938 ^{т.} ; DSM 25175 ^{к.} ; LR-G100 ^{к.} ; LRC ^{к.} ; NCIMB 30351 ^{ж.} ; PXN 49 ^{к.}	6/у ^{с(оф)}
	<i>rhamnosus</i>	6/у ^{к.п.с.т.} ; 12L ^{к.т.} ; ATCC 53103 ^{ж.} ; BM-01 ^{с.} ; CT-2-05 ^{ж.к.т.} ; DSM-26357 ^{к.} ; FloraActive 32550 (DSMZ 32550) ^{к.} ; GG ^{ж.к.п.с.т.} ; GG (ATCC SD 53) ^{с.} ; GG LGG ^{к.} ; 103HA-111 ^{к.т.} ; HA-111 (LMG 24805) ^{к.} ; K/AR ^{п.} ; LA 801 ^{к.} ; LBV96-DSMZ2560 ^{к.} ; LCS-742 ^{к.} ; LMG P-29513 ^{к.} ; Lr-32 ^{к.} ; Lr-G14 ^{к.} ; PXN 54 ^{к.} ; SP1 ^{п.} ; THT 030903 ^{к.} ; W71 ^{к.}	6/у ^{к(фос), с(пс, фос), т(и, пв), ATCC 53103^{ж(и)}, FloraActive 32550 (DSMZ 32550)^{к(фос)}, GG^{с(фос)}, Lr-32^{к(и)}}
	<i>salicarius</i>	6/у ^{к.п.с.т.} ; CUL-61 ^{п.} ; DSM 11361 ^{п.} ; HA-118 ^{к.т.} ; HA-118 (LMG 24118) ^{к.} ; LA 302 ^{к.} ; LS-33 ^{с.п.т.} ; PXN 57 ^{к.} ; W24 ^{к.}	6/у ^{т(пв), с(фос), LS-33^{с(фос)}}
<i>Lactococcus</i>	<i>salivarius ssp salivarius</i>	LS-G60 ^{к.}	
	<i>cremoris</i>	6/у ^{к.п.т.}	
	<i>diacetilactis</i>	6/у ^{к.п.т.}	
	<i>lactis</i>	6/у ^{к.п.т.} ; DSM 11360 ^{п.} ; LL-23 ATCC SD5584 ^{к.} ; R-701-1 ^{тм п.} ; W19 ^{к.} ; BA-1 ^{к.п.с.т.}	
<i>Bifidobacterium</i>	<i>lactis spp lactis</i>	PXN 63 ^{к.}	
	<i>adolescentis</i>	6/у ^{к.п.с.т.} ; AC 1253 ^{к.} ; B-1 ^{к.} ; MC-42 ^{к.} ; БФ ^{п.} ; ГО-13 ^{с.к.} ; Г-7513 ^{к.} ; ГО4a200 ^ж	6/у ^{п(пв), с(и, фос), т(л), AC 1253^{к(л)}, БФ^{п(и)}, Г-7513^{к(и, оф)}, ГО-13^{с(и, фос), к(и, оф)}}
	<i>animalis</i>	83 ^{т.} ; 135 ^{т.} ; Bb-12 ^{к.} ; DSM15954 ^с	
	<i>animalis subsp. lactis</i>	6/у ^{к.с.} ; Bb-12 ^{к.п.с.} ; BB-12 (DSM15954) ^{с.} ; BLC1 ^{к.} ; BL-G101 ^{к.} ; CUL34 ^{к.}	6/у ^{к(и, л, фос), т(и, пв), с(и, пв), 791^{к(и, оф)}, 791БАГ^{к(л)}, AC 1257^{к(л)}, B-686^{к(л)}, BF-2^{п(фос)}, BFM-CBT-208^{с(оф), т(оф)}, FC1779^{к(и)}, FloraActive 32403 (DSMZ 32403)^{к.}; LMG 25628 BCCM/LMG № THT 010101^{к.}; PXN 23^{к.}; SDM 16781^{п.}; THT 010101^{к.}; W23^{к.}; UABB-10^{к.}; БФ^{п.}; K1 (BKIM AC-1579)^{ж.}; ЛБА-3^{к.с.}; Y-4^{к.т.}; Я3^ж}
<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum</i>	6/у ^{ж.к.п.с.т.} ; 1 ^{ж.к.п.с.т.} ; 791 ^{к.т.} ; 791БАГ ^{к.} ; 8/3 ^{ж.} ; 83 ^{ж.} ; 91 БАГ ^{к.} ; Ac 1248 (B 5799) ^{ж.} ; AC 1257 ^{к.} ; B-686 ^{к.} ; B-791 БАГ ^{ж.} ; Bb-02 ^{к.} ; BB-02 ATCC SD5215 ^{к.} ; Bb-06 ^{к.} ; BB-G90 ^{к.} ; BF-2 ^{п.} ; BF3 (DSM 29040) ^{с.} ; BFM-CBT-208 ^{к.с.т.} ; CUL20 ^{к.} ; DSM-32403 ^{к.} ; FC1779 ^{к.} ; FloraActive 32403 (DSMZ 32403) ^{к.} ; G9-1 ^{к.т.} ; HA-132 ^{к.т.} ; HA-132 (LMG 24799) ^{к.} ; LMG 25628 BCCM/LMG № THT 010101 ^{к.} ; PXN 23 ^{к.} ; SDM 16781 ^{п.} ; THT 010101 ^{к.} ; W23 ^{к.} ; UABB-10 ^{к.} ; БФ ^{п.} ; K1 (BKIM AC-1579) ^{ж.} ; ЛБА-3 ^{к.с.} ; Y-4 ^{к.т.} ; Я3 ^ж	6/у ^{к(и, л, фос), т(и, пв), с(и, пв), 791^{к(и, оф)}, 791БАГ^{к(л)}, AC 1257^{к(л)}, B-686^{к(л)}, BF-2^{п(фос)}, BFM-CBT-208^{с(оф), т(оф)}, FC1779^{к(и)}, FloraActive 32403 (DSMZ 32403)^{к.}; LMG 25628 BCCM/LMG № THT 010101^{к.}; PXN 23^{к.}; SDM 16781^{п.}; THT 010101^{к.}; W23^{к.}; UABB-10^{к.}; БФ^{п.}; K1 (BKIM AC-1579)^{ж.}; ЛБА-3^{к.с.}; Y-4^{к.т.}; Я3^ж}
	<i>breve</i>	6/у ^{к.с.т.} ; 79-88 ^{к.} ; 79-119 ^{к.} ; 1664 ^{к.} ; AC 1664 ^{к.} ; Bb-03 ^{т.} ; BB-G95 ^{к.} ; BR 03 (DSM 16604) ^{с.} ; IN-0114 (SD 5206) ^{к.} ; HA-129 ^{к.} ; M16V Тип Т ^{к.} ; PXN 25 ^{к.}	6/у ^{к(л, фос), с(фос), 79-88^{к(и, оф)}, 79-119^{к(и, оф)}, 1664^{к(л)}, AC 1664^{к(л)}, IN-0114 (SD 5206)^{к(фос)}}
	<i>infantis</i>	6/у ^{к.п.} ; BB-02 ^{тм п.} ; LMG P-29639 ^{к.} ; M-63 ^{к.} ; PXN 27 ^{к.} ; R0033 ^{к.}	6/у ^{к(л, фос), с(и, пв), R0033^{к(и)}}
	<i>lactis</i>	6/у ^{к.п.с.т.} ; B1-04 ^{к.с.т.} ; B94 ^{к.} ; Bi-07 ^{к.} ; Bi-07 (ATCC SD 5220) ^{к.} ; BL-04 ^{с.п.} ; BL-04 (ATCC SD5219) ^{с.к.} ; BPL93 ^{к.} ; DSM 16782 ^{п.} ; FloraActive 32269 (DSMZ 32269) ^{к.} ; HN019 ^{к.} ; SD 5219 (B. lactis BL-04) ^{с.п.} ; LMG P-29510 ^{к.} ; UABLA-12 ^{к.} ; W52 ^{к.} ; W51 ^{к.}	6/у ^{к(и), с(пс, фос), т(и), B1-04^{с(фос)}, BL-04 ATCC SD5219^{с(и)}, FloraActive 32269 (DSMZ 32269)^{к(фос)}, HN019^{к(и)}, SD 5219 (B. lactis BL-04)^{с(и, фос)}, UABLA-12^{к(фос)}}

Продолжение таблицы 2

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Bifido- bacte- rium</i>	<i>longum</i>	6/у ^{ж,к,л,п,с,т} ; 1665 ^к ; AC 1243 ^к ; AC 1531 (ДВА-13) ^ж ; AC 1665 ^к ; B2-379 ^к ; BV 536 ^{к,с} ; BB536 (ATCC BAA-999) ^к ; BG7 ^с ; BGM-CBT-208 ^{к,с,т} ; BI-05 ^к ; CECT 7894 ^ж ; HA-135 ^к ; DK-100 ^ж ; FloraActive 32946 (DSMZ 32946) ^к ; HA-135 (LMG 24801) ^к ; MM-2 ^{к,т} ; PXN 30 ^к ; SD5588 ^к ; THT 010301 ^к ; UABL-14 ^к ; W11 ^п ; W108 ^к ; БФ ^п ; В-1 ^к ; B379М ^{ж,к,с} ; D4a200 ^ж ; ДВА-13 ^к ; Я-3 ^к	6/у ^{к(л), к(п), ф(с)} ; AC 1665 ^{к(л)} ; BG7 ^{с(ф(о)), ж(п)} ; CBT-208 ^{с(оф), т(оф)} ; CECT 7894 ^{ж(п)} ; FloraActive 32946 (DSMZ 32946) ^{к(ф(о)), ж(п)} ; UABL-14 ^{к(ф(о)), ж(п)} ; B379М ^{к(п), оф)} ; Я-3 ^{к(п), оф)}
	<i>longum subsp. longum</i>	6/у ^к ; 1665 ^к ; 35624 ^к ; В-1 ^к ; BL-G301 ^к	6/у ^{к(ф(о)), к(л)} ; В-1 ^{к(л)}
	<i>longum ssp infantis</i>	6/у ^к ; BI-G201 ^к	6/у ^{к(ф(о))}
	<i>subtilis</i>	3А ^ж	
<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	L-3 ^к	
<i>Pediococcus</i>	<i>acidilactici</i>	CECTC7483 ^к	
<i>Propionibacterium</i>	<i>arabinosum</i>	6/у ^{к,п,т}	
	<i>acidilactici (arabinosum)</i>	6/у ^к	
	<i>freudenreichii</i>	6/у ^{к,с,т}	
	<i>shermanii</i>	6/у ^{к,п,т}	
<i>Saccharomyces</i>	<i>Freudenreichii ssp. shermanii</i>	БА-1 ^{к,с} ; БА-2 ^{к,п,с,т} ; ППФ ^п	ППФ ^{п(п)}
	<i>cerevisiae</i>	6/у ^к ; vini ^{п,с}	vini ^{п(пв), с(пв)}
	<i>pastorianus</i>	ITW 163 ^{к,т}	
	<i>salicarius</i>	6/у ^{к,т} ; БЛИС К 12 ^т	
<i>Streptococcus</i>	<i>salivarius ssp. thermophilus</i>	HA-110 (LMG 24116) ^к	
	<i>thermophilus</i>	6/у ^{к,п,т} ; В-3809 ^к ; В-3386 ^к ; BM-12 ^с ; DSM 26721 ^к ; FloraActive 32319 (DSMZ 32319) ^к ; HA-110 ^к ; MB1 ^{к,с} ; TH-4 ^ж ; THT 070101 ^к ; PXN 66 ^к ; Selur 12 ^к ; ST5 ^к ; StY-31 ^к ; W69 ^к ; МБ-1 ^{к,п,с,т} ; ТВП ^п	6/у ^{к(п), к(ф(о)), к(пв)} ; В-3386 ^{к(л)} ; FloraActive 32319 (DSMZ 32319) ^{к(ф(о)), ж(п)} ; ТВП ^{п(п)}

Примечание: 6/у — без указания штамма; б — батончик, ж — жидкость во флаконах, к — капсулы, п — порошок для приготовления суспензии, с — саше, ск — сироп с капсулами для приготовления суспензии, сл — стик-пакет, т — таблетки; ГОС — галактоолигосахариды, И — инулин, Л — лактулоза, ОФ — олигофруктоза, ПВ — пищевые волокна, ПС — полисахариды, ФОС — фруктоолигосахариды.

Note: 6/у — strain unspecified, б — bar, ж — bottled liquid, к — capsules, п — suspension powder, с — sachet, ск — syrup with suspension capsules, сл — stick pack, т — tablets, ГОС — galactooligosaccharides, И — inulin, Л — lactulose, ОФ — oligofructose, ПВ — polysaccharides, ФОС — fructooligosaccharides

Таблица 3. Микроорганизмы в составе пробиотиков и синбиотиков, зарегистрированных на территории РФ в качестве БАД, рекомендуемые для детей

Table 3. Probiotic and synbiotic microorganisms in BAFAs registered in Russian Federation and recommended in children

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	6/у ^{ж,к,п,т} ; 1К ^ж ; 10 ^ж ; 38 ^ж ; 57S ^{к,т} ; 100 АШ ^{ж,к,т} ; А-91 ^{т,п} ; В-1660 ^{к,п,с,т} ; В-5863 ^к ; CUL-21 ^т ; CUL-60 ^т ; D-75 ^{к,т} ; D-76 ^{к,т} ; DSM-11378 ^п ; Er 317/402 (NARINE) ^{к,т} ; FloraActive 32418 (DSMZ 32418) ^{к,с} ; H-91 ^{т,п} ; HA-122 ^к ; IK ^ж ; IK (B-2991) ^ж ; K3П ^ж ; K3m24 ^к ; K3П24 ^{к,п,с} ; LA3 ^к ; La-5 ^{к,п,с} ; La-14 ^{ж,к,п,с,т} ; LA-G80 ^к ; LHM-CBT-208 ^к ; LLA -01 ^п ; NCFM ^{с,сн} ; NCFM ^с (ATCC SD 52210) ^к ; NK-1 ^{ж,к,п,с} ; N.V. Ep 317/402 ^{ж,к,п,т} ; PXN 35 ^{к,п} ; Rosell-52 ^к ; THT 030101 ^к ; W22 ^к ; W37 ^к ; W55 ^к ; BAT3 ^к ; ИНМИА-9602 ^т ; C6 ^ж	6/у ^{к(И, ФОС), п(И, ПБ), с(ФОС), т(И), 57S^{т(И)}; 100 АШ^{п(ПБ)}; B-5863^{к(Л)}; FloraActive 32418 (DSMZ 32418)^{к(ФОС), с(ФОС)}; HA-122^{к(И)}; K3m24^{к(ПБ)}; NK-1^{к(ПБ), с(И, ФОС)}; La-5^{с(ФОС)}; La-14^{ж(ФОС), п(ФОС)}; LLA-01^{п(И)}}
	<i>brevis</i>	6/у ^т	
	<i>bulgaricus</i>	6/у ^{к,п,т} ; HA-137 ^к ; PXN 39 ^к ; Selur 19 ^к ; Selur 6 ^к	6/у ^{к(И), п(И, ПБ)}
	<i>delbrueckii</i>	TS1-06 ^к	
	<i>delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	6/у ^{к,т} ; LB-G40 ^к	
	<i>casei</i>	6/у ^{ж,к,п,т} ; 431 ^п ; B-5724 ^к ; BGP93 ^к ; BM-09 ^с ; BPL4 ^к ; C1 ^ж ; CBT (1) ^с ; HA-108 ^к ; KHM-12 ^{к,п,с} ; Lc-11 ^{к,с} ; LCM-CBT-208 ^к ; LC-G11 ^к ; PXN 24 ^п ; PXN 37 ^к ; THT 030401 ^к ; C6 ^{к,т}	6/у ^{к(ФОС), п(ПБ)} ; CBT (1) ^{с(ФОС)} ; B-5724 ^{к(И)} ; Lc-11 ^{к(И)} ; KHM-12 ^{с(И, ФОС)} ; C6 ^{к(Л)}
	<i>fermentum</i>	6/у ^ж ; 39 ^ж ; 90TC-4 ^ж ; PXN 44 ^к ; TS3-06 ^к	
	<i>gasseri</i>	6/у ^т ; KS-13 ^{к,т} ; LAC-343 ^к ; LG-G12 ^к ; PA 16/8 ^т ; Selur 20 ^к	
	<i>helveticus</i>	6/у ^{к,п,т} ; B-842 ^{п,с,т} ; B-1660 ^{к,с} ; NK1 ^ж ; LA 102 ^с ; LH-G51 ^к ; PXN 45 ^к ; BAT4 ^к	
	<i>lactis</i>	<i>lactis</i> ^{к,п,т} ; Bi-07 ^к	Bi-07 ^{к(И)}
	<i>paracasei</i>	6/у ^т ; CNCM I-1572 ^к ; CUL-08 ^п ; DSM 11358 ^п ; CNCM I-1572 ^с ; Lpc-37 ^с ; Lpc-37 (ATCC SD 5275) ^к ; W20 ^к	CNCM I-1572 ^{с(И)} ; Lpc-37 ^{с(ФОС)}
	<i>paracasei subsp. paracasei</i>	6/у ^к ; 431 ^с (ATCC 55544) ^{сн} ; Lpc-G110 ^к	6/у ^{к(ФОС)} ; 431 ^с (ATCC 55544) ^{сн(ФОС)}
	<i>plantarum</i>	6/у ^{ж,к,п,с,т} ; 8P-A3 ^{ж,к,п,с,т} ; 336D ^к ; 299V (DSM 9843) ^к ; B-3962 ^к ; CBT LP3 ^с ; CECT 4528 ^п ; CECT7484 ^к ; CECT7485 ^к ; HA-119 ^к ; IN-0111 (SD 5209) ^к ; Lp-115 ^{к,п,с} ; Lp-G18 ^к ; LPM-CBT-208 ^к ; PXN 47 ^к ; TENSIA ^с ; W21 ^к ; W62 ^к ; W75 ^к	6/у ^{к(И, ФОС), п(И, ПБ), с(ФОС), т(И, Л)} ; 8-PA-3 ^{к(И), с(И, ФОС)} ; 336D ^{к(ПБ)} ; B-3962 ^{к(Л)} ; CECT 4528 ^{п(И)} ; CBT LP3 ^{с(ФОС)} ; IN-0111 (SD 5209) ^{к(ФОС)} ; Lp-115 ^{к(И), с(ФОС)} ; W75 ^{к(Л)}
	<i>reuteri</i>	6/у ^{ж,т} ; DSM 17938 ^{ж,т} ; FloraActive 32550 (DSMZ 32550) ^к ; LR-G100 ^к ; LRE02 ^с ; NCIMB 30351 ^ж ; PXN 49 ^к	FloraActive 32550 (DSMZ 32550) ^{к(ФОС)}
	<i>rhamnosus</i>	6/у ^{к,п,с,т} ; 12L ^{к,т} ; ATCC 53103 ^ж ; BM-01 ^с ; CBT LR5 ^с ; CT-2-05 ^{ж,т,к} ; GG ^{ж,к,п,с,сн,т} ; HA-111 ^к ; HA-114 ^к ; K/AR ^п ; LA 801 ^{к,с} ; LCS-742 ^к ; Lr-32 ^к ; Lr-G14 ^к ; PXN 54 ^{к,п} ; SP1 ^п ; THT 030903 ^к ; W71 ^к	6/у ^{к(ФОС), п(И, ПБ), с(ФОС), т(И)} ; CBT LR5 ^{с(ФОС)} ; GG ^{с(ФОС)} ; Lr-32 ^{к(И)}

Продолжение таблицы 3

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Lactobacillus</i>	<i>salicariis</i>	6/у к.п.т; CUL-61 п; DSM 11361 п; LS-33 с; PXN 57 к; W24 к	LS-33 с(ФОС)
	<i>salicariis ssp salicariis</i>	LS-G60 к	
	<i>adolescentis</i>	6/у к.п.с.т; AC 1253 к; Г7513 к; ГО4а200 ж; ГО-13 к	6/у к(Л), к(Л), AC 1253 к(Л), Г7513 к(И, ОФ), ГО-13 к(И, ОФ)
	<i>animalis</i>	Bb-12® к; DSM15954 с	
	<i>animalis subsp. lactis</i>	6/у к; Bb-12 ж.п.с; BB-12® (DSM 15954) с.п; DSM 15954 ж, BLC1 к; BL-G101 к; CUL-34 п.т	6/у к(ФОС); Bb-12 с(ФОС); BB-12® (DSM 15954) с(ФОС)
<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum</i>	6/у ж.к.п.с.т; 1 ж.к.п.с.т; 8/3 ж; 83 ж; 791 к.п.с.т; 791 БАГ к; AC 1248 (B 5799) ж; AC 1257 к; B-686 к; B-791 БАГ ж; Bb-06 к; BB-G90 к; BF-2 с; BFM-CBT-208 к; CBT BF3 с; CUL-20 п.т; FloraActive 32403 (DSMZ 32403) к; G9-1 к.т; HA-132 к; LLA-01 п; M16V Тип Т к; MF 20/5 п; PXN 23 к; SDM 16781 п; THT 010101 к; W23 к; K1 (BKIM AC-1579) ж; LBA-3 к.с; Y-4 к; Я3 ж	6/у к(И, Л, ФОС), п(И, ЛВ), т(И), 1 с(И, ФОС); 791 к(И, ОФ), с(И, ФОС); 791БАГ к(Л); AC 1257 к; B-686 к(Л); BF-2 с(ФОС); CBT BF3 с(ФОС); FloraActive 32403 (DSMZ 32403) к(ФОС); LLA-01 п(И); Y-4 к(Л); LBA-3 к(И, ОФ)
	<i>breve</i>	6/у ж.к.с.т; 1664 к; 79-88 к.п.с; 79-119 к; AC 1664 к; BB-G95 к; CBT B R3 с; IN-0114 (SD 5206) к; PXN 25 к.п	6/у к(Л, ФОС); 79-119 к(И, ОФ); 79-88 к(И, ОФ), с(И, ФОС); 1664 к(Л); AC 1664 к(Л); CBT B R3 с(ФОС); IN-0114 (SD 5206) к(ФОС)
	<i>infantis</i>	6/у ж.к.п.с; 73-15 к; 79-43 к.п.с; BB-02™ п; BI02 с; CBT BT1 с; LBI — 04 п; M-63 к; PXN 27 к.п; R0033 к	6/у к(И, Л); 79-43 с(И, ФОС); CBT BT1 с(ФОС); LBI — 04 п(И); R0033 к(И)
	<i>lactis</i>	6/у ж.к.п; B1-04 к; B94 к; Bi-07 (ATCC SD 5220) к; BL-04 с.п; BI-04 (ATCCSD 5219) к; BPL93 к; DSM 16782 п; FloraActive 32269 (DSMZ 32269) к.с; HN019 с; LBA — 03 п; W51 к; W52 к	6/у к(И), с(ФОС); B1-04 с(ФОС); FloraActive 32269 (DSMZ 32269) к(ФОС); с(ФОС); LBA — 03 п(И)
	<i>longum</i>	6/у ж.к.п.т; 1665 к; 58B ж; AC 1243 к; AC 1531 (LBA-13) ж; AC 1665 к; B379M ж.к.п.с; BB 536 ж.к.с; BG7 с; BGM-CBT-208 к; BI-05 к; CBT BG7 с; CECT 7894 ж; FloraActive 32946 (DSMZ 32946) к; LA 101 с; LBL — 01 п; MM-2 к.т; PXN 30 к.п; SP 07/3 п; THT 010301 к; W108 к; B-1 к; B379M ж.к.с; D4a200 ж; Я-3 к	6/у к(И, Л, ФОС), т(И); AC 1243 к(Л); AC 1665 к(Л); B379M с(И, ФОС); к(И, ОФ); BB 536 ж(ФОС); BG7 с(ФОС); CBT BG7 с(ФОС); FloraActive 32946 (DSMZ 32946) к(ФОС); LBL — 01 п(И); B379M к(И, ОФ); Я-3 (И, ОФ)
<i>Lactococcus</i>	<i>longum subsp. longum</i>	6/у к; 1665 к; B-1 к; BL-G301 к	6/у к(ФОС); 1665 к(Л); B-1 к(Л)
	<i>longum ssp infantis</i>	6/у к; BI-G201 к	6/у к(ФОС)
	<i>subtilis</i>	3Аж	
	<i>cremoris</i>	6/у к.п.т	
	<i>diacetylactis</i>	6/у к.п.т	
	<i>lactis</i>	6/у к.п.т; DSM 11360 п; LA 103 с; W19 к; БА-1 к.п.с.т	

Продолжение таблицы 3

Род Genus	Вид Species	Штаммы в составе пробиотиков Probiotic strains	Штаммы в составе синбиотиков Synbiotic strains
<i>Lactococcus</i>	<i>lactis spp lactis</i>	PXN 63 ^к	
<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	L-3 ^к	
<i>Pediococcus</i>	<i>acidilactici</i>	CETC7483 ^к	
<i>Propionibacterium</i>	<i>arabinosum</i>	6/y ^{к,п,т}	
	<i>acidilactici (arabinosum)</i>	6/y ^к	
	<i>shermanii</i>	6/y ^{к,п,т}	
	<i>freudenreichii</i>	6/y ^с	
	<i>Freudenreichii ssp. shermanii</i>	БА-1 ^{к,с} ; БА-2 ^{к,п,с,т}	
<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i>	6/y ^к ; vini ^{п,с}	vini ^{п(ПВ), с (ПВ)}
<i>Streptococcus</i>	<i>salicarius</i>	БЛИС К 12 ^т	
	<i>thermophilus</i>	6/y ^{к,п,т} ; B-3386 ^к ; BM-12 ^с ; FloraActive 32319 (DSMZ 32319) ^{к,с} ; HA-110 ^к ; LA 104 ^с ; LMG S-24116 ^п ; MB1 ^{к,с} ; PXN 66 ^{к,п} ; Selur 12 ^к ; ST5 ^к ; TH-4 [®] (DSMZ 15957) ^{ж,с,п,п} ; ТНТ 070101 ^к ; W69 ^к ; МБ-1 ^{п,с,т}	6/y ^{к(П, ФОС), B-3386^{к(П)}, FloraActive 32319 (DSMZ 32319)^{к(ФОС), с(ФОС)}; HA-110^{к(П)}, LMG S-24116^{п(П)}, TH-4[®] (DSMZ 15957)^{с(ФОС)}}

Примечание: 6/y — батончик, ж — жидкость во флаконах, к — капсулы, п — порошок для приготовления суспензии, с — саше, ск — сироп с капсулами для приготовления суспензии, сп — стик-пакет, т — таблетки; ГОС — галактоолигосахариды, И — инулин, Л — лактулоза, ОФ — олигофруктоза, ПВ — пищевые волокна, ПС — полисахариды, ФОС — фруктоолигосахариды.

Note: 6/y — strain unspecified, 6 — bar, ж — bottled liquid, к — capsules, п — suspension powder, с — sachet, ск — syrup with suspension capsules, сп — stick pack, т — tablets, ГОС — galactooligosaccharides, И — inulin, Л — lactulose, ОФ — oligofructose, ПВ — dietary fibres, ПС — polysaccharides, ФОС — fructooligosaccharides

Таблица 4. Микроорганизмы в составе пробиотиков, зарегистрированных на территории РФ в качестве ЛС

Table 4. Probiotic microorganisms in drugs registered in Russian Federation

Род Genus	Вид Species	Штаммы, рекомендованные взрослым Strains recommended in adults	Штаммы, рекомендованные детям Strains recommended in children
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	6/y ^К ; КЗШ24 ^К , ЛСВМ; Т, СунВ; 100аш ^{ЛСВМ, СунВ, Т} ; LaCH-2 ^{КВ} , NK1 ^{КВ, ЛСВМ, Т, СунВ} ; NK2 ^{КВ} ; NK5 ^{КВ} ; NK12 ^{КВ}	КЗШ24 ^{ЛСВМ, Т} ; 100аш ^{ЛСВМ, Т} ; NK1 ^{ЛСВМ, Т}
	<i>casei rhamnosus doderleini</i>	6/y ^{КВ}	-
	<i>doderleini</i>	6/y ^{КВ}	-
	<i>fermentum</i>	90Т-С4 ^{ЛСВМ}	6/y ^К ; 90Т-С4 ^{ЛСВМ}
	<i>plantarum</i>	6/y ^{К, ПВ} ; 8Р-А3 ^{ММ, К, ЛСВМ, СунВ}	6/y ^{К, ПВ} ; 8Р-А3 ^{ЛСВМ}
	<i>rhamnosus</i>	-	GG ^{ТЖ}
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	-	Bb-12 ^{ТЖ}
	<i>bifidum</i>	6/y ^{К, ЛСВМ, ПВ, ПВМ; № 1^{К, ММ, ПВ, СунВ}; 1^{ЛРВМ, ЛСВ, ЛСВМ, СунВ}; 791^{К, ЛРВМ, ЛСВМ, СунВ}}	6/y ^{К, ЛСВМ, ПВ, ПВМ; № 1^{К, ПВ, СунВ}; 1^{ЛРВМ, ЛСВ, ЛСВМ, СунВ}; 791^{К, ЛРВМ, ЛСВМ, СунВ}}
	<i>longum</i>	6/y ^{КК}	6/y ^{КК}
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	М-17 ^{ЛСВ}	М-17 ^{ЛСВ}
<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	6/y ^{КК}	6/y ^{КК}
<i>Saccharomyces</i>	<i>boulardii</i>	CNCM I-745 ^{К, ПСВ}	CNCM I-745 ^{К, ПСВ}

Примечание: 6/y — без указания штамма; К — капсулы, КВ — капсулы вагинальные, КК — капсулы кишечнорастворимые, ЛРВМ — лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения, ЛСВ — лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения, ММ — мазь для местного применения, ПВ — порошок для приема внутрь, ПВМ — порошок для приема внутрь и местного применения, ПСВ — порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, СунВ — суппозитории вагинальные, СунВБ — суппозитории ректальные и вагинальные, Т — таблетки, ТЖ — таблетки жевательные.

Note: 6/y — strain unspecified, К — capsules, КВ — vaginal capsules, КК — enteric capsules, ЛРВМ — soluble oral and topical use lyophilisate, ЛСВ — oral suspension lyophilisate, ЛСВМ — oral suspension and topical use lyophilisate, ММ — topical ointment, ПВ — oral powder, ПВМ — oral and topical powder, ПСВ — oral suspension powder, СунВ — vaginal suppositories, СунВБ — rectal and vaginal suppositories, Т — tablets, ТЖ — chewable tablets

и обогащенных ими функциональных продуктов, зарегистрированных в РФ для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля, представлена в таблицах ниже.

4.2 Лечение и профилактика заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых

4.2.1 Лечение и профилактика диареи

4.2.1.1 Лечение острой диареи

См. табл. 7.

4.2.1.2 Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи (ААД)

См. табл. 8.

4.2.1.3 Профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни

См. табл. 9.

4.2.2 Эрадикация инфекции *H. pylori*

Назначение пробиотиков уменьшает частоту побочных эффектов антибактериальной терапии

при проведении эрадикации инфекции *H. pylori* (табл. 10) [42].

4.2.3 Лечение и профилактика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК)

В РФ не зарегистрированы пробиотические штаммы, эффективные для лечения и профилактики воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, паучит) у взрослых.

4.2.4 Синдром раздраженного кишечника (СРК)

Пробиотики уменьшают выраженность абдоминальной боли и вздутия живота, а также увеличивают показатели уровня качества жизни у пациентов с СРК (табл. 11).

4.2.5 Функциональный запор

Основными эффектами пробиотиков, пребиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов при функциональном запоре являются увеличение кратности дефекации в неделю,

Таблица 5. Функциональные и обогащенные пробиотиками и пребиотиками пищевые продукты
Table 5. Functional, probiotic- and prebiotic-enriched foods

Род Genus	Вид Species	Штамм Strain	Штаммы с пробиотиками Probiotic strains
<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>	6/y й, кмп	-
	<i>adolescentis</i>	MC-42 к, кмп	-
	<i>bulgaricus</i>	6/y й, пп, пдп	6/y й(ФОС), пп(ПВ, Л), пдп(Л, ФОС)
	<i>delbrueckii subsp. Bulgaricus</i>	6/y й	
	<i>fermentum</i>	6/y пдп	-
	<i>paracasei</i>	6/y пдп	-
	<i>plantarum</i>	Tensia DSM 21380* (сыр)	
	<i>casei ssp. paracasei</i>	6/y с; CNCM I-1518 (DN-114 001, Imunitass) кмп; F 19 с;	-
	<i>reuteri</i>	6/y пдп, с	-
	<i>rhamnosus</i>	GG й, с, пдп, пп; LPR пдп	-
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	BB-12 й, с	-
	<i>animalis subsp. lactis</i>	DN-173 010 (CNCM I-2494, ActiRegularis) й, кмп	-
	<i>bifidum</i>	792 к	-
	<i>lactis</i>	6/y к, кмп, пп, с; b12 (NCC 362/DSM 10140) пп, пдп; BB12 й, пдп, с; BL 818 пдп, пп	6/y пп(ПВ), с(ФОС, ГОС); BB12 пдп(ФОС), с(ФОС)
	<i>longum</i>	6/y к, кмп, пдп	-
<i>Streptococcus</i>	<i>thermophilus</i>	6/y й, кмп, пп, пдп, с	6/y й(ФОС), пп(ПВ, Л) пдп(Л, ФОС), с(ФОС, ГОС)
<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>	L-3* (каша)	

Примечание: * — рекомендованы к употреблению только для взрослых; й — йогурт, к — кефир, кмп — кисломолочный продукт, пп — продукт прикорма (смеси, молочные продукты, каши), пдп — продукт детского питания (смеси, молочные продукты, каши и пр.), с — смесь для приготовления; ГОС — галактоолигосахариды, И — инулин, Л — лактулоза, ОФ — олигофруктоза, ПВ — пищевые волокна, ПС — полисахариды, ФОС — фруктоолигосахариды.

Note: * — recommended in adults only, й — yoghurt, к — kefir, кмп — sour milk product, пп — complementary food (formula, milk products, porridges), пдп — baby food (formula, milk products, porridges, etc.), с — formula for preparation, ГОС — galactooligosaccharides, И — inulin, Л — lactulose, ОФ — oligofructose, ПВ — dietary fibres, ПС — polysaccharides, ФОС — fructooligosaccharides

Таблица 6. Уровни доказательности Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах для оценки эффективности лечения применительно к вопросу «Помогло ли это лечение?»

Table 6. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine's levels of evidence for assessing treatment efficacy by question "Did the treatment help?"

Уровень доказательности (УД) Level of evidence (LOE)	Тип исследования Study type
1	Систематический обзор рандомизированных исследований Systematic review of randomised trials
2	Рандомизированное или обсервационное исследование, продемонстрировавшее эффективность Randomised or observational study demonstrating efficacy
3	Нерандомизированное контролируемое когортное исследование / динамическое наблюдение Non-randomised controlled cohort study/dynamic observation
4	Серии случаев, исследования «случай-контроль» Case series, case-control studies
5	Обоснование механизма действия Mechanism of action rationale

Таблица 7. Пробиотические штаммы, эффективные для лечения острой диареи у взрослых
Table 7. Probiotic strains effective in acute diarrhoea in adults

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250 мг × 2 раза в день 250 mg × 2 times daily	2	Allen S.J. et al., 2010 [32], Höchter W. et al., 1990 [33]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 10 ⁹ CFU × 2 times daily	3	Grossi E. et al., 2010 [34]

Таблица 8. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых

Table 8. Probiotic strains effective in antibiotic-associated diarrhoea prevention in adults

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ КОЕ × 2 раза в день 10 ¹⁰ CFU × 2 times daily	1	Профилактика ААД у амбулаторных и госпитализированных пациентов AAD prevention in hospital and outpatients	Hempel S. et al., 2012 [35]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5 × 10 ⁹ CFU × 2 times daily	1		
<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 КОЕ в день 1.7 ¹⁰ CFU daily	2	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов AAD prevention in hospital	Ouweland A.C. et al., 2014 [36]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>Lactis</i> BB-12	2 × 10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 2 × 10 ⁹ CFU × 2 times daily	2	Сокращение длительности и уменьшение тяжести диареи на фоне приема амоксициллина или цефадроксила Reduced diarrhoea duration and severity with amoxicillin or cefadroxil	Chatterjee S. et al., 2013 [37]
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 (<i>Imunitass</i>)	1 × 10 ¹⁰ КОЕ × 2 раза в день 1 × 10 ¹⁰ CFU × 2 times daily	2	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов AAD prevention in hospital	Hickson M. et al., 2007 [38]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ КОЕ × 2 раза в день 1 × 10 ⁸ CFU × 2 times daily	3	Профилактика ААД у госпитализированных пациентов AAD prevention in hospital	Cimperman L. et al., 2011 [39]

Таблица 9. Пробиотические штаммы и пребиотики, эффективные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни у взрослых

Table 9. Probiotic strains and prebiotics effective in *C. difficile*-associated disease prevention in adults

Пробиотический штамм, пребиотик Probiotic strain, prebiotic	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ КОЕ × 2 раза в день 5 × 10 ⁹ CFU × 2 times daily	3	Goldenberg J.Z. et al., 2013 [40]
Олигофруктоза <i>Oligofructose</i>	4 г × 3 раза в день 4 g × 3 times daily	3	Lewis S. et al., 2005 [41]

улучшение консистенции стула и облегчение дефекации (табл. 12).

4.2.6 Функциональные нарушения гастроэнтерологического профиля у здоровых взрослых

См. табл. 13.

4.2.7 Печеночная энцефалопатия

См. табл. 14.

4.3 Лечение и профилактика заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей

4.3.1 Лечение острого гастроэнтерита

См. табл. 15.

Таблица 10. Пробиотические штаммы, рекомендованные при эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у взрослых

Table 10. Probiotic strains recommended in *H. pylori* eradication therapy in adults

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 КОЕ $\times$ 2 раза в день 5×10^9 CFU $\times$ 2 times daily	1	-	Golden- berg J.Z. et al., 2013 [40]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 КОЕ $\times$ 3 раза в день 1×10^8 CFU $\times$ 3 times daily	2	При эрадикационной терапии препаратами второй линии с применением левофлоксацина In second line-drug eradication therapy with levofloxacin	Shi X. et al., 2019 [42]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6×10^9 КОЕ $\times$ 2 раза в день; $1 \times (10^8-10^9)$ КОЕ $\times$ 2 раза в день 6×10^9 CFU $\times$ 2 times daily; $1 \times (10^8-10^9)$ CFU $\times$ 2 times daily	2	При эрадикационной терапии препаратами первой линии In first line-drug eradication therapy	Dang Y. et al., 2014 [43], Ojetti V. et al., 2012 [44]
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>L. acidophilus</i> W55, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, <i>L. salivarius</i> W24	1×10^9 КОЕ $\times$ 2 раза в день 1×10^9 CFU $\times$ 2 times daily	4	При эрадикационной терапии препаратами первой линии In first line-drug eradication therapy	Ли И.А. и соавт., 2013 [45]

Таблица 11. Пробиотические штаммы, эффективные при СРК у взрослых

Table 11. Probiotic strains effective in IBS in adults

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1×10^{10} КОЕ $\times$ 1 раз в день 1×10^{10} CFU $\times$ 1 time daily	2	Уменьшение выраженности боли в животе Relieved abdominal pain	Ducrotté P. et al., 2012 [46], Ford A.C. et al., 2014 [47]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5×10^9 КОЕ $\times$ 2 раза в день 5×10^9 CFU $\times$ 2 times daily	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК Improved quality of life in IBS	Choi C.H. et al., 2011 [48]
<i>Bifidobacterium longum</i> (infantis) 35624	5×10^9 КОЕ $\times$ 2 раза в день 5×10^9 CFU $\times$ 2 times daily	2	Субъективное уменьшение общих симптомов СРК Subjective improvement of general of IBS symptoms	Whorwell P.J. et al., 2006 [49], Moayyedi P. et al., 2010 [50]
<i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7484, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT7485, <i>Pediococcus acidilactici</i> CECT7483	(1–2) $\times 10^9$ КОЕ в день (каждого штамма) (1–2) $\times 10^9$ CFU daily (each strain)	2	Улучшение качества жизни пациентов с СРК (опросник IBS-QoL) Improved quality of life in IBS (IBS-QoL questionnaire)	Lorenzo-Zúñiga V. et al., 2014 [51]
<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Флорасан-D)	1 капсула (250 мг) $\times$ 2 раза в день 1 capsule (250 mg) $\times$ 2 times daily	2	Уменьшение клинических симптомов и устранение синдрома избыточного бактериального роста у пациентов с СРК с запором Improved clinical symptoms and eliminated bacterial overgrowth in IBS with constipation	Ivashkin V. et al., 2015 [52]

Продолжение таблицы 11

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> DN-173 010 (CNCM I-2494, ActiRegularis)	$1,25 \times 10^{10}$ КОЕ × 2 раза в день 1.25×10^{10} CFU × 2 times daily	2	Улучшение качества жизни (опросник Health-Related Quality of Life), уменьшение выраженности вздутия живота и нормализация частоты стула у пациентов с СРК с запором после Improved quality of life ("Health-Related Quality of Life" questionnaire), reduced abdominal bloating and normalised stool frequency in IBS with constipation	Guyonnet D. et al., 2009 [53]
<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 daily	3	Уменьшение выраженности абдоминальной боли и метеоризма Relieved abdominal pain and flatulence	Jafari E. et al., 2014 [54]

Таблица 12. Пробиотические штаммы и пребиотики, эффективные при функциональном запоре у взрослых

Table 12. Probiotic strains and prebiotics effective in functional constipation in adults

Пробиотический штамм, пребиотик	Рекомендуемая доза	УД	Комментарий	Ссылки
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> DN-173 010 (CNCM I-2494, ActiRegularis)	$1,25 \times 10^{10}$ КОЕ × 1 раз в день 1.25×10^{10} CFU × 1 time daily	2	Эффективность продемонстрирована у женщин Efficacy proved in women	Yang, Y.X. et al., 2008 [55]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 КОЕ × 2 раза в день 1×10^8 CFU × 2 times daily	3		Ojetti V. et al., 2014 [56]
Лактулоза	20–40 г в день 20–40 g daily	2		Schumann C., 2002 [57]
Олигофруктоза	20 г в день 20 g daily	3		Nyman M., 2002 [58]

Таблица 13. Пробиотики, рекомендованные при функциональных нарушениях гастроэнтерологического профиля у здоровых взрослых

Table 13. Probiotics recommended in functional gastroenterological disorders in healthy adults

ФПП FFP	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> DN-173 010 (CNCM I-2494, ActiRegularis)	$1,25 \times 10^{10}$ КОЕ × (1–2) раза в день 1.25×10^{10} CFU × (1–2) times daily	1	Eales J. et al., 2016 [59]

Таблица 14. Пребиотики, рекомендованные для пациентов с печеночной энцефалопатией у взрослых

Table 14. Prebiotics recommended in hepatic encephalopathy in adults

Пребиотик	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
Лактулоза Lactulose	45–90 г в день 45–90 g daily	1	Gluud L.L. et al., 2016 [60]

Таблица 15. Пробиотические штаммы, эффективные для лечения острого гастроэнтерита у детей
Table 15. Probiotic strains effective in acute gastroenteritis in children

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	$\geq 10^{10}$ КОЕ в день $\geq 10^{10}$ CFU daily	1	Szajewska H, 2014 [61], Szajewska H, 2013 [62]
<i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i>	10^9 КОЕ $\times$ 1 раз в день 10^9 CFU $\times$ 1 time daily	1	Szajewska H. et al., 2014 [61]
<i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i>	250–750 мг в день 250–750 mg daily	1	Szajewska H. et al., 2014 [61], Szajewska H. et al., 2009 [63]

Таблица 16. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи у детей

Table 16. Probiotic strains effective in antibiotic-associated diarrhoea prevention in children

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	$(1-2) \times 10^{10}$ КОЕ в день $(1-2) \times 10^{10}$ CFU daily	1	Szajewska H. et al., 2015 [64]
<i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i>	250–500 мг в день 250–500 mg daily	1	Szajewska H. et al., 2009 [63]

Таблица 17. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики диареи у здоровых детей
Table 17. Probiotic strains effective in diarrhoea prevention in healthy children

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Ссылки References
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 (<i>Imunitass</i>)	1×10^{10} КОЕ $\times$ 2 раза в день 1×10^{10} CFU $\times$ 2 times daily	2	Pedone C.A. et al., 2015 [65]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 КОЕ в день (на протяжении 3 месяцев) 1×10^8 CFU daily (over 3 months)	2	Agustina R. et al., 2012 [66], Gutierrez-Castrellon P. et al., 2014 [67]

Таблица 18. Пробиотические штаммы, рекомендованные при эрадикации инфекции *H. pylori* у детей

Table 18. Probiotic strains recommended in *H. pylori* eradication in children

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 мг в день 500 mg daily	2	Уменьшение риска побочных эффектов и повышение скорости эрадикации Reduced risk of side effects and improved eradication rate	Szajewska H. et al., 2015 [68]
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114001 (<i>Imunitass</i>)	1×10^{10} КОЕ $\times$ 1 раз в день 1×10^{10} CFU $\times$ 1 time daily	2	Повышение качества эрадикационной терапии препаратами 1-й линии Improved eradication efficacy in first-line therapy	Sykora J. et al., 2005 [69]

4.3.2 Профилактика диареи

4.3.2.1 Профилактика антибиотико-ассоциированной диареи

См. табл. 16.

4.3.2.2 Профилактика развития диареи

См. табл. 17.

4.3.3 Эрадикация инфекции *H. pylori*

См. табл. 18.

4.3.4 Профилактика функциональной абдоминальной боли

См. табл. 19.

Таблица 19. Пробиотические штаммы, эффективные для профилактики функциональной абдоминальной боли у детей

Table 19. Probiotic strains effective in functional abdominal pain prevention in children

Пробиотический штамм Probiotic strain	Рекомендуемая доза Recommended dose	УД LOE	Комментарий Comment	Ссылки References
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ КОЕ в день 10 ⁸ CFU daily	1	При колике у новорожденных In newborn infantile colic	Urbańska M. et al., 2014 [70]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ КОЕ × 2 раза в день 10 ¹⁰ –10 ¹¹ CFU × 2 times daily	1	-	Horvath A. et al., 2011 [71]

Заключение

Согласно данным проведенных исследований изменения в составе кишечной микробиоты оказывают влияние на формирование симптомов заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, мочевыделительной, репродуктивной систем, а также желудочно-кишечного тракта и эмоциональной сферы.

Для профилактики и увеличения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями

желудочно-кишечного тракта, широко применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики и обогащенные ими функциональные пищевые продукты.

Приведенные практические рекомендации по применению данных субстанций для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей разработаны для выбора оптимального пробиотического штамма и пребиотика, 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., Śliżewska 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. Prebiotics: 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):757–87. 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-inflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2018;17(1):50–6. DOI: 10.2174/1871523017666180502170639
- Halloran K., Underwood M.A. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
- Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O., Flint H.J., Duncan S.H. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol. Res*. 2013;69:52–60. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.020
- Ze X., Duncan S.H., Louis P., Flint H.J. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J*. 2012;6:1535–43. DOI: 10.1038/ismej.2012.4
- ГОСТ Р 52349-2005 Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения (с Изменением № 1). Дата введения 2006-07-01. <http://docs.cntd.ru/document/1200039951> [GOST R 52349-2005 Food products. Functional food products. Terms and definitions (with Amendment No. 1). Date of effect 2006-07-01 <http://docs.cntd.ru/document/1200039951>]
- Евразийская экономическая комиссия. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) с изменениями на 10 мая 2018 года (редакция, действующая с 1 июня 2019 года). [Eurasian Economic Commission. Unified Sanitary, Epidemiological and Hygienic Requirements for Products (Goods) Subject to Sanitary and Epidemiological Surveillance (Control), as amended on 10 May, 2018 (Revision effective from 1 June, 2019)] http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depasmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/depasmer/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 on Customers' Rights Protection and Human Wellbeing Surveillance. What one needs to know about dietary supplements. Information Bulletin of 12.05.2019. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11900] 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 (с изменениями на 8 августа 2019 года). [TR CU 021/2011 Technical Regulation of the Customs Union "On Food Safety" of 9 December, 2011, No. 880 (as amended on 8 August, 2019) <http://old.gost.ru/wps/portal/pages/main>] <http://old.gost.ru/wps/portal/pages/main>

17. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 февраля 2008 г. № 13 «Об утверждении СанПиН 2.3.2.2340-08». Зарегистрировано Минюстом России 11 марта 2008 г. Регистрационный № 11311. [https://rg.ru/2010/12/30/sanpin-site-dok.html] Decree of the Chief Public Health Officer of the Russian Federation of February 18, 2008, No. 13 "On Approval of SanPiN 2.3.2.2340-08". Registered by the Ministry of Justice of Russia on March 11, 2008. Registered No. 11311(In Russ.)] https://rg.ru/2010/12/30/sanpin-site-dok.html.
18. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation of 12 April, 2010, No. 61-FZ «On Regulation of Drugs»(In Russ.)] https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html
19. 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 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 403n of 11 July, 2017, "On Approval of Rules for Dispensing Drugs for Medical Use, Including Immunobiological Drugs, by Pharmaceutical Organisations and Individual Entrepreneurs Licensed to Conduct Pharmaceutical Activities" of 12 September, 2017(In Russ.)] https://rg.ru/2017/09/12/minzdrav-prikaz403-site-dok.html
20. Общая фармакопейная статья «Пробиотики» ОФС.1.7.1.0008.15 Министерства Здравоохранения РФ. [General Pharmacopoeial Article "Probiotics" OFS.1.7.1.0008.15 of the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)] http://femb.ru/femb/pharmacopea.php
21. Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» от 02.01.2000 г. № 29-ФЗ [Federal Law «On Quality and Safety of Foodstuffs» of 02.01.2000, No. 29-FZ(In Russ.)] URL: https://rg.ru/2000/01/02/produkty-dok.html.
22. Федеральный закон от 01.03.2020 г. № 47-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» и статью 37 Федерального закона «Об образовании в Российской Федерации» [Federal Law No. 47-FZ of 01.03.2020 "On Amendments to the Federal Law 'On Quality and Safety of Foodstuffs' and Article 37 of the Federal Law 'On Education in the Russian Federation'" (In Russ.)] URL: https://rg.ru/2020/03/03/pitanie-dok.html.
23. ГОСТ Р 55577-2013. Национальный стандарт Российской Федерации. Продукты пищевые специализированные и функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности. [GOST Р 55577-2013. National Standard of the Russian Federation. Specialised and functional food products. Information on distinguishing characters and efficacy (In Russ.)] URL: https://internet-law.ru/gosts/gost/55874/
24. 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 Russ.)] URL: https://internet-law.ru/gosts/gost/50895/
25. 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
26. Ishibashi N., Yamazaki S. Probiotics and safety. Am J Clin Nutr. 2001;73(2 Suppl):465S–470. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.465s
27. 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
28. 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
29. Salas-Jara M., Ilabaca A., Vega M., Garcia A. Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. Microorganisms. 2016;4(3):35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035
30. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. J Biomed Sci. 2019;26(1):3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6
31. 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
32. 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
33. Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. Munch Med Wochenschr. 1990;(132):188–92.
34. 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
35. 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
36. Ouwehand A.C., Dong-Lian C., Weijian X., Stewart M., Ni J., Stewart T., et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. Vaccine. 2014;32(4):458–63
37. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendran C., et al. Randomised placebocontrolled double blind multicenteric 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;61(10):708–12.
38. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N., Rogers T.R., Want S., Rajkumar C., et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ. 2007;335(7610):80. DOI: 10.1136/bmj.39231.599815.55
39. 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
40. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
41. Lewis S., Burmeister S., Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(5):442–8. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00677-9
42. 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
43. 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
 44. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E., Gigante G., Rizzo G., Roccarina D., et al. 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
 45. Лу И.А., Сильвестрова С.Ю., Дроздов В.Н. Пробиотик Риофлора Баланс Нео и антихеликобактерная терапия — повышение эффективности лечения за счет снижения нежелательных явлений. Медицинский Совет. 2013;10:100–3. [Li I.A., Silvestrova S.Yu., Drozdov V.N. "Rioflora Balans Neo" probiotic and anti-*Helicobacter* therapy: increased efficacy at reduced adverse events. *Medical Council*. 2013;(10):100–3 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-10-100-103
 46. Ducrotte 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
 47. 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
 48. 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
 49. 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
 50. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Cremonini F., Fox-Orenstein A.E., Brandt L.J., et al. 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
 51. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C., Álvarez B., Abreu L., Espadaler J., et al. 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
 52. 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
 53. Guyonnet D., Schlumberger A., Mhamdi L., Jakob S., Chassany O. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomized, double-blind, parallel, controlled study. *British Journal of Nutrition*. 2009;102(11):1654–62. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x
 54. Jafari E., Vahedi H., Merat S., Montahan 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
 55. Yang Y.X., He M., Hu G., Wei J., Pages P., Yang X.H., et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women. *World J Gastroenterol*. 2008;14(40):6237–43. DOI: 10.3748/wjg.14.6237
 56. 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.elr
 57. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr*. 2002;41 Suppl 1:117–25. DOI: 10.1007/s00394-002-1103-6
 58. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr*. 2002;87 Suppl 2:S163–8. DOI: 10.1079/BJN-BJN/2002533
 59. Eales J., Gibson P.R., Whorwell P.J., Kellow J., Yellowlees A., Perry R., et al. Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria on gastrointestinal discomfort in the general adult population. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(1):74–88. DOI: 10.1177/1756283X16670075
 60. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub3
 61. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320
 62. Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467–76. DOI: 10.1111/apt.12403
 63. Szajewska H., Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(9):960–1. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04113.x
 64. Szajewska H., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149–57. DOI: 10.1111/apt.13404
 65. Pedone C.A., Arnaud C.C., Postaire E.R., Bouley C.F., Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000;54(9):568–71.
 66. Agustina R., Kok F.J., van de Rest O., Fahmida U., Firmansyah A., Lukito W., et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1155–64. DOI: 10.1542/peds.2011-1379
 67. Gutierrez-Castrellon P., Lopez-Velazquez G., Diaz-Garcia L., Jimenez-Gutierrez C., Mancilla-Ramirez J., Estevez-Jimenez J., et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014;133(4):e904–9. DOI: 10.1542/peds.2013-0652
 68. Szajewska H., Horvath A., Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237–45. DOI: 10.1111/apt.13214
 69. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J., Siala K., Dedek P., Watkins S., et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomised double-blind study. *J*

Clin Gastroenterol. 2005;39(8):692–8. DOI: 10.1097/01.mcg.0000173855.77191.44

70. *Urbańska M., Szajewska H.* The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. Eur J Pediatr. 2014;173(10):1327–37. DOI: 10.1007/s00431-014-2328-0

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой 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).

Контактная информация: kont07@mail.ru;
119991, 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».

Контактная информация: Diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 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), руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД).

Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Запарина, д. 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Горелов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zdn@pcr.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0178>

Захарова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Контактная информация: 79166020368@yandex.ru;
г. Москва, улица Героев Панфиловцев, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

71. *Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H.* Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(12):1302–10. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04665.x

Information about the authors

Vladimir 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.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, 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.), Head of the Chair 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.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Internal Medicine Clinic, Khabarovsk-1 Railway Station Clinical Hospital, Far-Eastern Railways.

Contact information: sa.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Zaparina str., 83.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Alexander V. Gorelov — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Deputy Director for Science, Central Research Institute of Epidemiology; Prof., Chair of Infant Diseases, Filatov Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zdn@pcr.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-0178>

Irina N. Zakharova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Paediatrics named after Acad. G.N. Speranskiy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: 79166020368@yandex.ru;
Moscow, Geroev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент 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). Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». Контактная информация: akliha@bk.ru; 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0847-9234>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краснодарская клиническая больница № 2». Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Маммаев Сулейман Нуратинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1, ректор ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет». Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru; 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Полужтова 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). 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, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Усенко Денис Валериевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Контактная информация: dusenko@rambler.ru; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ks.med@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Natalia Yu. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, 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>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9419>

Suleyman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy No. 1; Rector of the 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., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: polouektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Denis V. Usenko — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology. Contact information: dusenko@rambler.ru; 111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Успенский Юрий Павлович — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

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 ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 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).

Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Бережная Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Контактная информация: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
г. Москва, улица Героев Панфиловцев 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент 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).

Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент 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).

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, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Yury P. Uspensky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

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., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Irina V. Berezhnaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics named after Acad. G.N. Speranskiy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
Moscow, Geroev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5684-7575>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Николаева Светлана Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии».

Контактная информация: nikolaeva008@list.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>

Сугян Наринэ Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

Контактная информация: narine6969@mail.ru;
г. Москва, улица Героев Панфиловцев, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>

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).

Контактная информация: dr.ulianin@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Svetlana V. Nikolaeva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology.

Contact information: nikolaeva008@list.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-8112>

Narine G. Sugyan — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics named after Acad. G.N. Speranskiy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: narine6969@mail.ru;
Moscow, Geroev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>

Anatoly I. Ulyanin* — Physician, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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: 17.03.2021 Принята: 05.04.2021 Опубликовано: 30.04.2021

Submitted: 17.03.2021 Accepted: 05.04.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

