



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Колоректальный рак у молодой пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. Пояснения на с. 66–73
Colorectal cancer with functional gastrointestinal disorder symptoms in a young female patient. See page 66–73

ОДЕСТОН®

И ЖЕЛЧЬ НЕ СТОИТ НА МЕСТЕ



- УМЕНЬШАЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ
- ПОМОГАЕТ СНЯТЬ СПАЗМ
- УВЕЛИЧИВАЕТ ВЫВЕДЕНИЕ ЖЕЛЧИ И ХОЛЕСТЕРИНА
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 5 • 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: 12.11.2021

«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, гастроэнтерологии и гепатологии, 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, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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», 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», Москва, Россия

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

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

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

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, 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-иссле-

довательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

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

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), 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), 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», 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-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: 12.11.2021

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 the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Roman V. Maslennikov — MD, PhD, research assistant, department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

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 In-

stitution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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. Simanenkoy — 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, Gastroenterology and Hepatology, 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

Ю.О. Шутьпекова, П.Е. Ткаченко, Е.Н. Широкова, И.В. Дамулин
Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы.....7

Д.В. Гарбузенко
Фармакотерапия фиброза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита.....16

Оригинальные исследования

В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, О.П. Алексеева, Алексеенко С.А., Барановский А.Ю.,
Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.
Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах
Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции.....25

А.В. Нерсесов, Д.А. Кайбуллаева, В.С. Рахметова, И.А. Лозинская, А.К. Курмангалиева,
В.С. Аюпова, А.Б. Оразбаева, А. К. Канабаева, Ю.О. Шутьпекова
Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты
проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан.....34

А.И. Долгушина, Г.М. Хусаинова, О.Б. Несмеянова, Н.В. Кири, О.В. Соловьева,
Е.А. Богданова
Диагностический алгоритм при болях в суставах у пациентов с воспалительными
заболеваниями кишечника.....51

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

А.А. Шептулин
Современные возможности применения растительного препарата STW 5
в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.....61

Клинические наблюдения

З.А. Мамиева, Е.А. Полуэктова, А.Л. Ковалева, О.С. Шифрин, В.П. Соболев,
В.М. Свистушкин, А.И. Улянин, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин
Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания
желудочно-кишечного тракта.....66

Клинические рекомендации

В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Ю.А. Шельгин, Е.К. Баранская, С.С. Белоус, Е.А. Белоусова,
А.Г. Бениашивили, С.В. Васильев, А.В. Веселов, Е.Г. Григорьев, Н.В. Костенко,
В.Н. Кашиников, В.Ф. Куликовский, И.Д. Лоранская, О.С. Ляшенко, Е.А. Полуэктова,
В.Г. Румянцев, В.М. Тимербулатов, О.Ю. Фоменко, Д.А. Хубезов, Е.Ю. Чашкова,
Г.И. Чибисов, М.В. Шапина, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, А.С. Трухманов,
О.П. Алексеева, С.А. Алексеенко, А.Ю. Барановский, О.Ю. Зольникова, Н.В. Корочанская,
С.Н. Маммаев, И.Б. Хлынов, В.В. Цуканов
Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации
колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника.....74

Информация

А.А. Шептулин
Информация о 27-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе
и заседании Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.....96

Contents

Reviews

<i>Yuliya O. Shulpekova, Petr E. Tkachenko, Elena N. Shirokova, Igor V. Damulin</i> Bile Acids and Their Value for Central Nervous System.....	7
---	---

<i>Dmitry V. Garbuzenko</i> Drug Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Fibrosis.....	16
---	----

Original articles

<i>Vladimir T. Ivashkin, Arkadiy A. Sheptulin, Olga P. Alekseeva, Sergey A. Alekseenko, Andrey Yu. Baranovsky, Oxana Yu. Zolnikova, Natalia V. Korochanskaya, Suleyman N. Mammayev, Igor B. Khlynov, Vladislav V. Tsukanov</i> Digestive Disease Mortality Dynamics During New Coronavirus Infection Pandemic in Different Subjects of Russian Federation.....	25
---	----

<i>Alexander V. Nersesov, Dzhamilya A. Kaybullaeva, Venera S. Rakhmetova, Irina A. Lozinskaya, Asem K. Kurmangalieva, Venera S. Ayupova, Aida B. Orazbaeva, Ayzhan K. Kanabaeva, Yuliya O. Shulpekova</i> Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan.....	34
--	----

<i>Anastasiya I. Dolgushina, Guzel M. Khusainova, Olga B. Nesmeyanova, Natalya V. Kirsh, Oksana V. Solovieva, Ekaterina A. Bogdanova</i> Diagnostic Algorithm for Joint Pain in Patients with Inflammatory Bowel Disorders.....	51
--	----

National college of gastroenterology, hepatology

<i>Arkadiy A. Sheptulin</i> Current Prospects of Herbal STW 5 Agent in Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases.....	61
--	----

Clinical cases

<i>Zarina A. Mamieva, Elena A. Poluektova, Aleksandra L. Kovaleva, Oleg S. Shifrin, Vasily P. Sobolev, Valeriy M. Svistushkin, Anatoliy I. Ulyanin, Aleksandr S. Tertychnyy, Vladimir T. Ivashkin</i> Colorectal Cancer in Patient with Functional Gastrointestinal Symptoms.....	66
--	----

Clinical guidelines

<i>Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Yuriy A. Shelygin, Elena K. Baranskaya, Sofiya S. Belous, Elena A. Belousova, Alan G. Beniashvili, Sergey V. Vasilyev, Aleksey V. Veselov, Evgeniy G. Grigoryev, Nikolay V. Kostenko, Vladimir N. Kashnikov, Vladimir F. Kulikovskiy, Irina D. Loranskaya, Olga S. Lyashenko, Elena A. Poluektova, Vitaliy G. Rummyantsev, Vil M. Timerbulatov, Oksana Yu. Fomenko, Dmitriy A. Khubezov, Elena Yu. Chashkova, Gennadiy I. Chibisov, Marina V. Shapina, Arkadiy A. Sheptulin, Oleg S. Shifrin, Alexander S. Trukhmanov, Olga P. Alekseeva, Sergey A. Alekseenko, Andrey Yu. Baranovsky, Oxana Yu. Zolnikova, Natalia V. Korochanskaya, Suleyman N. Mammayev, Igor B. Khlynov, Vladislav V. Tsukanov</i> Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia.....	74
---	----

Information

<i>Arkadiy A. Sheptulin</i> Highlights of 27th United Russian Gastroenterology Week and Specialty Commission in Gastroenterology Meeting of the Ministry of Health of Russia.....	96
--	----



Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы

Ю.О. Шульпекова^{1,*}, П.Е. Ткаченко¹, Е.Н. Широкова¹, И.В. Дамулин²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора: охарактеризовать значение желчных кислот как стероидных регуляторов деятельности нервной системы; показать участие нервной системы в обмене холестерина и продукции желчных кислот.

Основные положения. В различных органах и тканях установлено существование мембранных и ядерных рецепторов желчных кислот, активация которых имеет значение в регуляции различных метаболических процессов. В ЦНС обнаружены переносчики желчных кислот. В головном мозге животных в физиологических условиях обнаружено порядка 20 видов желчных кислот, высокая концентрация которых свидетельствует об их местном образовании; спектр желчных кислот в ЦНС существенно отличается от такового в плазме крови. На основании данных клинических и экспериментальных работ можно заключить, что в ЦНС желчные кислоты влияют на состояние митохондриальной мембраны, выполняют антиоксидантную функцию, а также, вероятно, выступают в роли стероидных медиаторов, косвенно регулируя процессы памяти, внимания, двигательные функции, аппетит.

Заключение. Желчные кислоты выступают в роли плеiotропных сигнальных молекул, влияющих на различные ткани. Существование различных рецепторов и ферментов синтеза желчных кислот в ЦНС указывает на их большое значение для функционирования головного мозга и подчеркивает перспективность изучения их обмена.

Ключевые слова: желчные кислоты, фарнезоидный рецептор X, митохондрии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Ткаченко П.Е., Широкова Е.Н., Дамулин И.В. Желчные кислоты и их значение для деятельности центральной нервной системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15>

Bile Acids and Their Value for Central Nervous System

Yuliya O. Shulpekova^{1,*}, Petr E. Tkachenko¹, Elena N. Shirokova¹, Igor V. Damulin²

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

² Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Aim. A review to highlight the bile acids importance as steroid mediators of nervous system activity and show the nervous system involvement in cholesterol metabolism and bile acids production.

Key points. Presence of bile acid membrane and nuclear receptors and their activation role in mediating manifold metabolic processes have been established in various organs and tissues. Bile acid transporters are discovered in CNS. The animal brain under physiological conditions was found to contain about 20 bile acid types of likely innate origin suggested by their high contents; the bile acids spectrum in CNS differs significantly from blood plasma. Clinical and experimental works are conclusive about the CNS bile acids influence on mitochondrial membrane, their antioxidative role and, probably, steroid-mediator involvement in indirect regulation of memory, attention, motor functions and appetite.

Conclusion. Bile acids act as pleiotropic signalling molecules affecting various tissues. The presence in CNS of various bile acid synthesis-related receptors and enzymes indicates their value in brain functioning and warrants research into their metabolism.

Keywords: bile acids, farnesoid X receptor, mitochondria**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.**For citation:** Shulpekova Yu.O., Tkachenko P.E., Shirokova E.N., Damulin I.V. Bile Acids and Their Value for Central Nervous System. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-7-15>

Длительное время желчные кислоты (ЖК) рассматривали хотя и как, бесспорно, уникальные молекулы, однако действующие исключительно на уровне пищеварительного тракта и не оказывающие заметного влияния на другие органы. Представления об их функциях сводились главным образом только к эмульгированию жиров, регуляции кишечной секреции и антибактериальной защите. В последние годы, по мере расширения наших представлений о тесном «диалоге» желудочно-кишечного тракта и других систем, понимание роли ЖК перешло на качественно новую ступень.

Основу молекулы ЖК составляет стерольное кольцо, что придает им большое сходство со стероидными гормонами. Наличие карбоксильной группы обеспечивает возможность конъюгации с тауриновой кислотой и глицином; участок, несущий гидроксильную группу может модифицироваться бактериальными гидроксилазами. Благодаря наличию гидрофобных и гидрофильных участков молекулы ЖК проявляют амфипатические свойства, то есть могут взаимодействовать с водной и липидной средой [1].

Образование ЖК из холестерина. Первичные ЖК главным образом вырабатываются в гепатоцитах из холестерина с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP). Описаны главный, или «классический», каскад, в котором образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты и на первом этапе происходит окисление с участием CYP7A1; а также «альтернативный» (или «кислотный») каскад, в котором образуется хенодезоксихолевая кислота, а на первом этапе происходит окисление с участием CYP27A1. Название первого каскада «классический» объясняется его высокой специфичностью для печени и существованием уникального механизма отрицательной обратной связи, регулирующего образование ЖК по этому пути. Синтез ЖК по альтернативному пути происходит и в других органах, в том числе в почках и головном мозге [2].

Энтерогепатическая циркуляция. В печени синтезированные первичные ЖК подвергаются конъюгации с таурином и глицином, что повышает гидрофильность атомных групп и придает им отрицательный заряд, что обеспечивает высокую способность к эмульгированию и препятствует встраиванию ЖК в клеточные мембраны [3]. Первичные ЖК и их конъюгаты с глицином и таурином выводятся с желчью в просвет тонкой кишки. По мере продвижения в дистальном направлении ЖК претерпевают превращения под влиянием кишечной микрофлоры — происходят частичное

дегидроксилирование и деконъюгация с отщеплением глицина и таурина. Образуются вторичные ЖК — дезоксихолевая и литохолевая, характеризующиеся выраженной гидрофобностью и цитотоксическим потенциалом. Встраиваясь в мембрану митохондрий, литохолевая кислота нарушает работу комплексов I и III электронной транспортной цепи, что способствует продукции реактивных форм кислорода. Показано, что при высоком накоплении гидрофобных кислот в органах (в опытах с перевязкой желчного протока у крыс) происходят заметные повреждения, в том числе головного мозга [4].

В кишечнике часть первичных ЖК претерпевает окисление и пространственные превращения, образуя аллохолевую и урсодезоксихолевую кислоты. В результате спектр ЖК расширяется примерно до 15 видов. В терминальном отделе подвздошной кишки экспрессирован апикальный переносчик желчных кислот (англ. — apical bile salt transporter, сокр. англ. — ABST). У здорового человека ABST осуществляет абсорбцию 95 % наиболее гидрофильных ЖК в порталный кровоток, откуда они захватываются гепатоцитами и вновь секретируются в желчь. Более гидрофобные вторичные ЖК (~5 % общего пула) образуют преципитаты и выводятся с калом.

Частота циклов энтерогепатической рециркуляции ЖК составляет 4–12 в день; содержание ЖК в плазме достигает пика примерно через 120 мин после приема пищи. Предположительно, такие «пики» играют важную роль в распределении всосавшихся компонентов пищи и расходе энергии [2]. Круг энтерогепатической циркуляции можно рассматривать как своеобразный «диалог» печени и кишечника, в котором состав микробиоты и ЖК оказывают взаимное влияние [5, 6].

Системная циркуляция ЖК и взаимодействие с рецепторами. Не более 10 % ЖК, поступивших в воротную вену, попадает в системный кровоток. Изучение влияния ЖК за пределами печени и кишечника вызывает огромный научно-практический интерес.

В различных тканях имеются ядерные и мембранные рецепторы, с которыми могут взаимодействовать ЖК. При взаимодействии ЖК с ядерным рецептором происходит его активация со сборкой субъединиц и переносом в ядро клетки, где комплекс активирует экспрессию генов-мишеней (по аналогии со стероидными гормонами). Эффект такого взаимодействия реализуется через несколько часов. При взаимодействии с мембранными рецепторами

развивается быстрый ответ. В таблице 1 представлены характеристики основных изученных рецепторов ЖК [7, 8]. Различные ЖК обладают неодинаковым сродством к тканевым рецепторам.

Наиболее хорошо изучен характер взаимодействия ЖК с FXR и TGR5 на уровне печени и кишечника. Влияние ЖК на FXR эпителия терминального отдела тонкой кишки и последующая опосредованная активация FXR гепатоцитов влечет угнетение синтеза ЖК (уникальный механизм отрицательной обратной связи) [7, 9]. Взаимодействие ЖК с TGR5 обуславливает активацию аденилатциклазы, образование циклического аденозилмонофосфата и активацию протеинкиназ. Конечный эффект зависит от типа клеток, на который воздействуют ЖК (табл. 1). Стимуляция энтероэндокринных L-клеток сопровождается выработкой глюкокагон-подобного пептида-1 (англ. — glucagon-like peptide-1, сокр. англ. — GLP-1).

ЖК в нервной системе. В головном мозге крыс в физиологических условиях обнаружено порядка 20 видов ЖК, при этом существенно преобладают первичные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая, концентрация которых 10-кратно превышает таковую в крови. Интересно, что содержание хенодезоксихолевой кислоты многократно превышает содержание нейростероида прегненолона [10]. Вторичные и конъюгированные содержатся в значительно меньшем количестве; результаты работ, оценивавших соотношение ЖК между собой, несколько противоречивы [10, 11]. При исследовании головного мозга человека получены сходные результаты [12, 13]. Авторы приведенных исследований приходят к выводу, что столь высокое содержание первичных ЖК в ЦНС свидетельствует об их местном образовании. В клетках ЦНС экспрессированы субъединицы CYP 8B1 и 27A1, необходимые для синтеза хенодезоксихолевой кислоты по альтернативному («кислотному») пути, обнаружен промежуточный метаболит 24S-гидроксистерин, а в спинномозговой жидкости — оксистеролы. Наиболее высокая активность CYP 27A1 отмечается в коре больших полушарий, гиппокампе, мозжечке и хвостом ядра [14].

В клетках ЦНС экспрессируются рецепторы, с которыми способны взаимодействовать ЖК: ядерные рецепторы FXR, VDR, GR, мембранные рецепторы TGR5, M2/3, S1PR2 [15, 16].

В ЦНС функции FXR изучены недостаточно хорошо. В модели на мышях с «нокаутом» гена FXR и «выключением» механизма подавления синтеза ЖК в печени их содержание в крови увеличивается; при этом также зафиксировано значительное нарастание содержания в ЦНС вторичных ЖК и конъюгатов ЖК с таурином. У таких животных отмечены меньшая выраженность тревожных реакций, снижение памяти, повышенная двигательная активность, нарушение координации движений. Зарегистрированы изменения глутаматергической, ГАМК-ергической, серотонинергической

и норадреналинергической трансмиссии в гиппокампе и мозжечке. В гиппокампе отмечалось пониженное содержание фермента, участвующего в образовании ГАМК, тогда как в коре возрастала активность переносчика этого медиатора. Логично предположить, что FXR в нервной системе участвует в регуляции активности нейротрансмиттеров [16].

VDR локализованы в нейронах и глиих тех областей головного мозга, которые участвуют в комплексном планировании, обработке информации и обеспечении мнестической деятельности (в особенности в височной доле, поясной извилине, зрительной коре, таламусе, миндалевидном теле), а также в клетках Пуркинье [17]. Стимуляция VDR поддерживает гомеостаз Ca^{2+} в клетках нервной системы благодаря стимуляции выработки кальций-связывающих белков парвальбумина и калбиндина и угнетения функции кальциевых каналов в гиппокампе [18]. Активация этого рецептора предотвращает эксайтотоксические реакции [19]. При взаимодействии с VDR активный витамин D угнетает выработку астроцитами провоспалительных цитокинов и стимулирует образование противовоспалительных цитокинов интерлейкина-4 и трансформирующего фактора роста [20].

Специфические неврологические проявления гиповитаминоза D в литературе не описаны, однако убедительно показано, что он способствует более тяжелому течению уже имеющихся неврологических заболеваний.

По химическому строению ЖК весьма сходны не только со стероидными гормонами, но и с их производными в ЦНС — нейростероидами. Нейростероиды преимущественно вырабатываются в нейронах и глиальных клетках коры больших полушарий, подкоркового белого вещества и гиппокампа. Интересно, что нейростероиды не обладают аффинностью к классическим ядерным рецепторам стероидных гормонов, а их быстрое действие, проявляющееся уже в течение нескольких минут, объясняется изменением возбудимости нейронов из-за влияния на ионные каналы. В качестве основной мишени нейростероидов рассматривают рецептор ГАМК_A — основной канал тормозящих импульсов в ЦНС; связываясь с субъединицами ГАМК_A, нейростероиды изменяют его конформацию и проницаемость для хлоридов («аллостерическое ингибирование»). Нейростероиды также модулируют функции N-метил-D-аспартатного рецептора (англ. — N-methyl-D-aspartic acid, сокр. англ. — NMDA), рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. — α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate acid, сокр. англ. — AMPA), а также каинатного, σ -рецептора, глицинового, серотониновых, никотиновых и мускариновых рецепторов. Нейростероиды оказывают выраженное противосудорожное, седативное, антиноцицептивное, антидепрессивное действие, влияют на механизмы обучения и памяти [21]. Эти

Таблица 1. Типы рецепторов, с которыми взаимодействуют ЖК (представлены лишь основные сведения)

Типы	Распределение в тканях (по изученному действию)	ЖК с наибольшим сродством	Эффекты
Ядерные рецепторы			
Фарнезоидный X рецептор (англ. — farnesoid X-receptor, сокр. англ. — FXR)	Терминальная часть подвздошной кишки	Первичные ЖК	Выработка «посредника» — фактора роста фибробластов-19 и его перенос в печень
	Гепатоциты		Угнетение синтеза ЖК из холестерина по «классическому» пути
	Почки, надпочечники, сердце, сосуды		Практически не изучены (регуляция кровотока?)
	ЦНС		Практически не изучены (обмен ГАМК?)
Конститутивный андростановый рецептор (англ. — constitutive androstane receptor, сокр. англ. — CAR)	Холангиоциты, гепатоциты	Вторичные ЖК	Индукция ферментов детоксикации (CYP 2B, 2C, 3A), сульфотрансфераз, глутатион-S-трансферазы) и транспортных систем выведения токсинов (OATP2, MDR1)
Прегнаноовый X-рецептор (англ. — pregnane X receptor, сокр. англ. — PXR)	Холангиоциты, гепатоциты, ЦНС		
Рецептор витамина D (англ. — vitamin D receptor, сокр. англ. — VDR)	Холангиоциты, гепатоциты, ЦНС		Влияние на концентрацию Ca ²⁺ в клетке и подверженность эксайтотоксическим реакциям
Глюкокортикоидный рецептор (англ. — glucocorticoid receptor, сокр. англ. — GR)	ЦНС	Конъюгированные ЖК, урсодезокси-холевая кислота	Подавление воспалительной реакции в ЦНС (продукции цитокинов IL-1β и TNF-α) Влияние на состояние гипоталамо-гипофизарной оси
Мембранные рецепторы			
G-белок сопряженный рецептор Такеда 5 (англ. — Takeda G-protein receptor 5, сокр. англ. — TGR5)	Энтероэндокринные L-клетки кишечника Клетки https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cholangiocyteuburой жировой ткани, скелетные миоциты	Вторичные ЖК? Тауриновые конъюгаты ЖК	Секреция GLP-1 Активация термогенеза (опосредована трансформацией тироксина в трийодтиронин)
	Холангиоциты. Колоноциты		Секреция хлоридов. Пролиферация, антиапоптотическое действие
	Гладкомышечные клетки желчного пузыря		Наполнение желчного пузыря
	Эндотелий синусоидов и др. сосудов		Регуляция выработки молекул адгезии, NO
	Клетки Купфера, звездчатые клетки печени		Противовоспалительный фенотип?
	Микроглия, глия, нейроны		Недостаточно изучен. Противовоспалительный фенотип?
Мускариновые рецепторы 2-го и 3-го типов (M2/3-холинорецепторы)	Толстая кишка, сердце, ЦНС (все отделы)	Вторичные ЖК	Отрицательное хронотропное и дромотропное действие. Проксегорное и пропульсивное действие в толстой кишке?
Сфингозин-1-фосфатный рецептор 2 (англ. — sphingosine-1-phosphate receptor 2, сокр. англ. — S1PR2)	Печень, ЦНС	Конъюгированные ЖК	Торможение пролиферации желчных протоков. Нейровоспаление? Влияние на степень тревожности и память

Table 1. Bile acid (BA) receptor types (basic description).

Type	Distribution in tissues (by action studied)	Highest-affinity BAs	Effects
Nuclear receptors			
Farnesoid X receptor, FXR	Terminal ileum	Primary BAs	Production of fibroblast growth factor 19 mediator and its transport to liver
	Hepatocytes		Inhibition of «classical» cholesterol BA synthesis pathway
	Kidneys, adrenal glands, heart, blood vessels		Virtually unstudied (blood flow regulation?)
	CNS		Virtually unstudied (GABA metabolism?)
Constitutive androstane receptor, CAR	Cholangiocytes, hepatocytes	Secondary BAs	Induction of detoxification enzymes (CYP 2B, 2C, 3A), sulfotransferases (glutathione S-transferase) and detoxification transport systems (OATP2, MDR1)
Pregnane X receptor, PXR	Cholangiocytes, hepatocytes, CNS		Impact on cell Ca^{2+} concentration and excitotoxic susceptibility
Vitamin D receptor, VDR	Cholangiocytes, hepatocytes, CNS		Inflammatory response suppression in CNS (production of cytokines IL-1 β and TNF α) Impact on hypothalamic-pituitary axis
Glucocorticoid receptor, GR	CNS	Conjugated BAs, ursodeoxycholic acid	
Membrane receptors			
Takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5	Gut enteroendocrine L-cells	Secondary BAs? Taurine BA conjugates	GLP-1 secretion
	Brown adipose cells https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cholangiocyte , skeletal myocytes		Thermogenesis activation (mediated by thyroxine to triiodothyronine conversion)
	Cholangiocytes, Colonocytes		Chloride secretion. Proliferation, anti-apoptotic action
	Gallbladder smooth muscle cells		Gallbladder filling
	Sinusoids and other vessels endothelium		Regulation of adhesion molecule production, NO
	Kupffer cells, hepatic stellate cells		Anti-inflammation phenotype?
	Microglia, glia, neurons		Insufficient evidence. Anti-inflammation phenotype?
Muscarinic receptor types 2 and 3 (M2/3 cholinoreceptors)	Colon, heart, CNS (all parts)	Secondary BAs	Negative chronotropic and dromotropic action. Prosecretory and propulsive action in colon?
Sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2	Liver, CNS	Conjugated BAs	Bile duct proliferation inhibition. Neuroinflammation? Impact on anxiety and memory

вещества также взаимодействуют с TGR5, экспрессированным на астроцитах и нейронах; в результате активации аденилатциклазы наблюдаются повышение содержания внутриклеточного содержания Ca^{2+} и выработка реактивных форм кислорода [22].

ЖК также способны модулировать функцию рецепторов GAMK_A - и NMDA, выступая в роли их антагонистов. Максимальный антагонизм по отношению к GAMK_A - и NMDA-рецепторам отмечен у хенодезоксихолевой кислоты, несколько меньший — у дезоксихолевой, затем — холевои кислоты. Урсодезоксихолевая кислота воздействует на GAMK_A -рецепторы, при этом уменьшая сонливость посредством «растормаживания» гистаминергической системы [23, 24].

ЖК способны модулировать реакции микроглии и сосудистого эндотелия, влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера. Отчетливым нейропротекторным эффектом обладают глико- и тауропроизводные урсодезоксихолевой кислоты, угнетающие избыточную стимуляцию глутаматных рецепторов и связанные с этим эксайтотоксические реакции в ткани гиппокампа [25]. Эти же гидрофильные конъюгированные ЖК защищают эндотелий гематоэнцефалического барьера от окислительного повреждения [26], в то время как гидрофобные вторичные — напротив, повреждают межэндотелиальные контакты [27]. *In vitro* показано, что при высоком общем содержании ЖК в крови изменяются физические свойства мембран эндотелия, что влечет развитие артериальной гипотензии вплоть до рефрактерности к введению вазопрессоров [28].

Урсодезоксихолевая кислота и ее конъюгат с таурином посредством взаимодействия с TGR5 оказывает противовоспалительное действие на астроциты и микроглию, противодействуя активации NF- κ B и уменьшая продукцию оксида азота и молекул сосудистой адгезии [29]. В моделях нейродегенеративных заболеваний — болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, острой ишемии и геморрагического инсульта тауроурсодезоксихолевая кислота блокирует стресс эндоплазматического ретикулума и предотвращает апоптоз нейронов [30]. Снижение уровня желчных кислот или их промежуточных соединений в головном мозге ассоциировано повышенным риском развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [31]. В настоящее время проводится плацебо-контролируемое исследование II фазы, в котором изучается эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг/кг в сутки в лечении паркинсонизма. Теоретической основой применения желчной кислоты в данном исследовании служит ее потенциальное положительное действие на функции митохондрий; с целью оценки состояния обмена АТФ планируется проведение функциональной МРТ головного мозга с изотопом фосфора ^{31}P [32].

Чрезвычайно актуален и недостаточно изучен вопрос о степени проникновения ЖК из кровотока

в головной мозг и наоборот. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для ЖК в физиологических условиях оценивалась преимущественно у животных. Установлено, что менее гидрофильные неконъюгированные ЖК — первичные, деоксихолевая и урсодезоксихолевая кислота, а также вторичные — могут проникать путем диффузии, и их содержание в головном мозге в физиологических условиях коррелирует с сывороточной концентрацией [12]. Конъюгированные ЖК, характеризующиеся более крупной молекулой и выраженной полярностью, могут переноситься путем активного транспорта.

В обмене ЖК особую роль может играть эпендима хориоидного сплетения, которая имеет немало общих черт с эпителием кишечника и желчных путей (полярность клеток, наличие десмосом, толл-подобных рецепторов, способность к секреции хлоридов, наличие микроворсинок и пр.). Так же как и энтероциты, эпендима экспрессирует транспортер ABST (преимущественно в гипоталамусе и коре лобных долей) [33–35]. ABST представлен как на апикальной, так и на базолатеральной мембранах эпителия хориоидного сплетения, что свидетельствует о возможности двустороннего переноса. Кроме того, на клетках эндотелия и эпителия сосудистого сплетения обнаружены другие переносчики ЖК — MRP 2–4, BSEP, NTCP и пр., плотность которых составляет порядка 2 % от таковой в печени [3, 35].

При заболеваниях печени и кишечника спектр ЖК в сыворотке может изменяться, а проницаемость гематоэнцефалического барьера — возрастать. Вопрос о влиянии ЖК на клетки головного мозга при заболеваниях печени вызывает большой интерес, поскольку заболевания печени нередко сопровождаются неврологическими и психическими отклонениями, в том числе тревогой, депрессией, манией, когнитивными расстройствами. Нельзя исключить, что количественные и качественные изменения состава ЖК в сыворотке крови оказывают влияние не только на нейротрансмиссию, но и на морфологию головного мозга [17].

В опытах с перевязкой общего желчного протока у животных на фоне снижения общего содержания ЖК в ткани головного мозга отмечалось драматическое нарастание пропорции вторичной литохолевой кислоты ($\approx 87\%$), обладающей токсическим потенциалом, что с точки зрения авторов объясняет происхождение энцефалопатии при холестазах [36]. По мнению ряда исследователей, те клетки, которые лишены систем экскреции ЖК, могут в наибольшей степени страдать от перегрузки ими [36]. В этих условиях наиболее гидрофобные ЖК — хенодезоксихолевая и литохолевая могут проявлять свое токсическое детергентное действие на мембраны; в особенности страдает функция митохондрий [4].

При холестатических заболеваниях печени (первичном билиарном холангите, первичном

склерозирующем холангите и др.) ЖК обнаруживаются в ткани головного мозга, что традиционно объясняют их избыточным содержанием в крови и проникновением через ГЭБ [3].

В модели острой печеночной недостаточности, когда уровень желчных кислот в плазме может многократно возрасти, отмечается повышение содержания ЖК во фронтальной коре (что может свидетельствовать об их локальном синтезе или о повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера). При этом в коре также отмечается повышенная экспрессия захватывающего ЖК переносчика NTCP и ядерного рецептора FXR. Искусственная блокада FXR снижает темпы прогрессирования неврологических нарушений [33].

В модели острой печеночной энцефалопатии активация TGR5 сопровождается снижением секреции нейронами хемокиновых молекул и чувствительности микроглии к провоспалительным стимулам, что рассматривается как механизм подавления нейровоспаления [33].

Важнейшей проблемой гепатологии является изучение развития кожного зуда при холестатических заболеваниях печени. Поскольку четкой связи концентрации ЖК с интенсивностью зуда не установлено, их патогенетическое значение подвергают сомнению. В то же время лечебные меры, направленные на снижение степени холемии, у части пациентов эффективны. Недавно описан Mas-связанный G-белок-сопряженный рецептор X4, связанный рецептор (англ. — Mas-related G-protein coupled receptor member X4, сокращенно англ. — MRGPRX4), с которым могут взаимодействовать ЖК и который экспрессируется в дорсальных ганглиях совместно с гистаминовым рецептором 1-го типа; активация MRGPRX4 провоцирует появление зуда [37, 38].

Передача сигналов желчных кислот с периферии в центральную нервную систему. Проходя цикл enteroгепатической циркуляции, ЖК могут оказывать влияние на головной мозг посредством активации периферических рецепторов FXR и TGR5.

Молекула-«посредник» фактор роста фибробластов-15/19, образующийся при взаимодействии ЖК с FXR в кишечнике, переносится через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с рецепторами фактора роста фибробластов 1–4-го типов; сродство этих молекул значительно усиливает кофактор β -klotho [39]. β -klotho избирательно экспрессируется в супрахиазматическом, дугообразном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, *area postrema* и ядре одиночного пути [39]; эти регионы характеризуются более высокой экспрессией рецепторов фактора роста фибробластов, в том числе на нейронах, модулирующих пищевое поведение.

Взаимодействие ЖК с TGR5 кишечных L-клеток сопровождается продукцией гормона — глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) [40]. После

прохождения через печень небольшая часть его проникает в системную циркуляцию и взаимодействует с соответствующими рецепторами в циркуляторных органах — *area postrema* и субфornикальном органе [41, 42]. Постпрандиальное повышение уровня GLP-1 в плазме сохраняется лишь несколько минут и примерно совпадает с повышением уровня самих ЖК [41]. Более физиологически значимым представляется взаимодействие GLP-1 с окончаниями блуждающего нерва, расположенными вблизи L-клеток и в стенках воротной вены. Аfferентная импульсация передается в ядро одиночного пути, а оттуда — в другие области, включая центры, участвующие в регуляции когнитивно-эмоциональных функций, энергетическом гомеостазе и вегетативном контроле — гипоталамус, таламус и миндалину. Наиболее изученными аспектами периферического действия GLP-1 в ЦНС являются снижение аппетита [43]. ЖК не являются единственными стимуляторами выработки GLP-1, поэтому их точный вклад в его продукцию трудно определить. GLP-1 также продуцируется в ядре одиночного пути и в промежуточном ретикулярном ядре заднего мозга.

Взаимодействие вторичных желчных кислот, трансформированных при участии кишечной микрофлоры, с TGR5, экспрессированных на окончаниях периферических нервов, может способствовать развитию нейропатической боли и вносить вклад в патогенез функциональных кишечных расстройств [44].

Обмен ЖК как способ выведения холестерина из ЦНС. Цитохром CYP27A1 в кислотном каскаде окисляет холестерин до 27-гидроксистерина. Это соединение потенциально токсично для мозговой ткани и обладает провоспалительным потенциалом и на следующем этапе превращается в 7 α -гидрокси-3-оксо-4-холестеновую кислоту. Последняя выводится в кровь, связываясь с альбумином, к которому она обладает высоким сродством [45]. 7 α -гидрокси-3-оксо-4-холестеновая кислота из крови захватывается гепатоцитами и превращается в первичные ЖК, преимущественно в хенодезоксистерин. Такая последовательность событий рассматривается как важный механизм выведения излишков холестерина и токсичных продуктов его окисления из головного мозга. В условиях печеночной недостаточности (снижения синтеза альбумина и нарушения синтеза ЖК) нельзя исключить токсическое влияние накапливающихся форм холестерина на клетки головного мозга.

Анализируя многочисленные публикации, посвященные обмену ЖК, нельзя не признать, что они выступают в роли плейотропных сигнальных молекул, влияющих на самые различные ткани. Существование различных рецепторов и ферментов синтеза желчных кислот в ЦНС указывает на их важное значение для функционирования головного мозга и подчеркивает перспективность изучения их обмена в норме и при патологии.

Литература / References

- Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:175–200. DOI: 10.1146/annurev-nutr-082018-124344
- Sonne D.P., van Nierop F.S., Kulik W., Soeters M.R., Vilsbøll T., Knop F.K. Postprandial Plasma Concentrations of Individual Bile Acids and FGF-19 in Patients With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3002–9. DOI: 10.1210/jc.2016-1607
- Mertens K.L., Kalsbeek A., Soeters M.R., Eggink H.M. Bile Acid Signaling Pathways from the Enterohepatic Circulation to the Central Nervous System. *Front Neurosci.* 2017 Nov 7;11:617. DOI: 10.3389/fnins.2017.00617
- Krähenbühl S., Talos C., Fischer S., Reichen J. Toxicity of bile acids on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondria. *Hepatology.* 1994 Feb;19(2):471–9. DOI: 10.1002/hep.1840190228
- Tsuei J., Chau T., Mills D., Wan Y.J. Bile acid dysregulation, gut dysbiosis, and gastrointestinal cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1489–504. DOI: 10.1177/1535370214538743
- Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;15(2):111–28. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119
- Kiriyama Y., Nochi H. The Biosynthesis, Signaling, and Neurological Functions of Bile Acids. *Biomolecules.* 2019;9(6):232. DOI: 10.3390/biom9060232
- Ma X., Idle J.R., Gonzalez F.J. The pregnane X receptor: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(7):895–908. DOI: 10.1517/17425255.4.7.895
- De Magalhães Filho C.D., Downes M., Evans R.M. Farnesoid X Receptor an Emerging Target to Combat Obesity. *Dig Dis.* 2017;35(3):185–90. DOI: 10.1159/000450909
- Mano N., Goto T., Uchida M., Nishimura K., Ando M., Kobayashi N., et al. Presence of protein-bound unconjugated bile acids in the cytoplasmic fraction of rat brain. *J Lipid Res.* 2004;45(2):295–300. DOI: 10.1194/jlr.M300369-JLR200
- Zheng X., Chen T., Zhao A., Wang X., Xie G., Huang F., et al. The Brain Metabolome of Male Rats across the Lifespan. *Sci Rep.* 2016 Apr 11;6:24125. DOI: 10.1038/srep24125
- Higashi T., Watanabe S., Tomaru K., Yamazaki W., Yoshizawa K., Ogawa S., et al. Unconjugated bile acids in rat brain: Analytical method based on LC/ESI-MS/MS with chemical derivatization and estimation of their origin by comparison to serum levels. *Steroids.* 2017;125:107–13. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.07.001
- Pan X., Elliott C.T., McGuinness B., Passmore P., Kehoe P.G., Hölscher C., et al. Metabolomic Profiling of Bile Acids in Clinical and Experimental Samples of Alzheimer's Disease. *Metabolites.* 2017;7(2):28. DOI: 10.3390/metabo7020028
- Meaney S., Heverin M., Panzenboeck U., Ekström L., Axelsson M., Andersson U., et al. Novel route for elimination of brain oxysterols across the blood-brain barrier: conversion into 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenic acid. *J Lipid Res.* 2007;48(4):944–51. DOI: 10.1194/jlr.M600529-JLR200
- Schmidt D.R., Schmidt S., Holmstrom S.R., Makishima M., Ruth Yu.T., Cummins C.L., et al. AKR1B7 is induced by the farnesoid X receptor and metabolizes bile acids. *J Biol Chem.* 2011;286(4):2425–32. DOI: 10.1074/jbc.M110.181230
- Huang F., Wang T., Lan Y., Yang L., Pan W., Zhu Y., et al. Deletion of mouse FXR gene disturbs multiple neurotransmitter systems and alters neurobehavior. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:70. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00070
- Di Somma C., Scarano E., Barrea L., Zhukouskaya V.V., Savastano S., Mele C., et al. Vitamin D and Neurological Diseases: An Endocrine View. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(11):2482. DOI: 10.3390/ijms18112482
- Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath J.J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2005;29(1):21–30. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006
- Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2013;23(5):32–45. [Sheptulina A.F., Shirokova Ye.N., Ivashkin V.T. Nuclear receptors in regulation of bile acids transport and metabolism. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2013;5:32–45 (In Russ.).]
- Buell J.S., Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing “D”ecline? Molecular aspects of medicine. 2008;29(6):415–22. DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.001
- Reddy D.S. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res.* 2010;186:113–37. DOI: 10.1016/B978-0-444-53630-3.00008-7
- Keitel V., Görg B., Bidmon H.J., Zemtsova I., Spomer L., Zilles K., et al. The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain. *Glia.* 2010;58(15):1794–805. DOI: 10.1002/glia.21049
- Schubring S.R., Fleischer W., Lin J.S., Haas H.L., Sergeeva O.A. The bile steroid chenodeoxycholate is a potent antagonist at NMDA and GABA(A) receptors. *Neurosci Lett.* 2012;506(2):322–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.11.036
- Yanovsky Y., Schubring S.R., Yao Q., Zhao Y., Li S., May A., et al. Waking action of ursodeoxycholic acid (UDCA) involves histamine and GABA receptor block. *PLoS One.* 2012;7(8):e42512. DOI: 10.1371/journal.pone.0042512
- Silva S.L., Vaz A.R., Diógenes M.J., van Rooijen N., Sebastião A.M., Fernandes A., et al. Neuritic growth impairment and cell death by unconjugated bilirubin is mediated by NO and glutamate, modulated by microglia, and prevented by glycoconjugated ursodeoxycholic acid and interleukin-10. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2398–408. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.02.002
- Palmela I., Correia L., Silva R.F., Sasaki H., Kim K.S., Brites D., et al. Hydrophilic bile acids protect human blood-brain barrier endothelial cells from disruption by unconjugated bilirubin: an in vitro study. *Front Neurosci.* 2015;9:80. DOI: 10.3389/fnins.2015.00080
- Quinn M., McMillin M., Galindo C., Frampton G., Pae H.Y., DeMorrow S. Bile acids permeabilize the blood brain barrier after bile duct ligation in rats via Rac1-dependent mechanisms. *Dig Liver Dis.* 2014;46(6):527–34. DOI: 10.1016/j.dld.2014.01.159
- Ljubuncic P., Said O., Ehrlich Y., Meddings J.B., Shaffer E.A., Bomzon A. On the in vitro vasoactivity of bile acids. *Br J Pharmacol.* 2000;131(3):387–98. DOI: 10.1038/sj.bjp.0703554
- Sun D., Gu G., Wang J., Chai Y., Fan Y., Yang M., et al. Administration of Tauroursodeoxycholic Acid Attenuates Early Brain Injury via Akt Pathway Activation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:193. DOI: 10.3389/fncel.2017.00193
- Ackerman H.D., Gerhard G.S. Bile Acids in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2016;8:263. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00263
- Romero-Ramírez L., Nieto-Sampedro M., Yanguas-Casás N. Tauroursodeoxycholic acid: more than just a neuroprotective bile conjugate. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):62–3. DOI: 10.4103/1673-5374.198979
- Payne T., Sassani M., Buckley E., Moll S., Anton A., Appleby M., et al. Ursodeoxycholic acid as a novel disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a two-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, The ‘UP’ study. *BMJ Open.* 2020;10(8):e038911. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038911
- McMillin M., Frampton G., Tobin R., Dusio G., Smith J., Shin H., et al. TGR5 signaling reduces neuroinflammation during hepatic encephalopathy. *J Neurochem.* 2015;135(3):565–76. DOI: 10.1111/jnc.13243
- Nizamutdinov D., DeMorrow S., McMillin M., Kain J., Mukherjee S., Zeitouni S., et al. Hepatic alterations are

- accompanied by changes to bile acid transporter-expressing neurons in the hypothalamus after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2017;7:40112. DOI: 10.1038/srep40112
35. *Klaassen C.D., Aleksunes L.M.* Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):1–96. DOI: 10.1124/pr.109.002014
 36. *Tripodi V., Contin M., Fernández M.A., Lemberg A.* Bile acids content in brain of common duct ligated rats. *Ann Hepatol.* 2012;11(6):930–4.
 37. *Kremer A.E., Namer B., Bolier R., Fischer M.J., Oude Elferink R.P., Beuers U.* Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:164–75. DOI: 10.1159/000440829
 38. *Yu H., Zhao T., Liu S., Wu Q., Johnson O., Wu Z., et al.* MRGPRX4 is a bile acid receptor for human cholestatic itch. *Elife.* 2019;8:e48431. DOI: 10.7554/eLife.48431
 39. *Yang C., Jin C., Li X., Wang F., McKeen W.L., Luo Y.* Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB. *PLoS One.* 2012;7(3):e33870. DOI: 10.1371/journal.pone.0033870
 40. *Kuhre R.E., Wewer Albrechtsen N.J., Larsen O., Jensen S.L., Balk-Møller E., Andersen D.B., et al.* Bile acids are important direct and indirect regulators of the secretion of appetite- and metabolism-regulating hormones from the gut and pancreas. *Mol Metab.* 2018;11:84–95. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.007
 41. *Thomas C., Gioiello A., Noriega L., Strehle A., Oury J., Rizzo G., et al.* TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10(3):167–77. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.08.001
 42. *Holst J.J.* Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1161–8. DOI: 10.1038/ijo.2012.208
 43. *Chepurny O.G., Holz G.G.* Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23–65. DOI: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00002-8
 44. *Lin B., Wang Y., Zhang P., Yuan Y., Zhang Y., Chen G.* Gut microbiota regulates neuropathic pain: potential mechanisms and therapeutic strategy. *J Headache Pain.* 2020 Aug 17;21(1):103. DOI: 10.1186/s10194-020-01170-x. PMID: 32807072. PMCID: PMC7433133
 45. *Meaney S., Heverin M., Panzenboeck U., Ekström L., Axelsson M., Andersson U., et al.* Novel route for elimination of brain oxysterols across the blood-brain barrier: conversion into 7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoic acid. *J Lipid Res.* 2007;48(4):944–51.

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tkachenko_p_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0605-323X>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Дамулин Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Отделения экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: damulin_igor@mail.ru; 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3, к. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-5537>

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-5563-6634

Petr E. Tkachenko — Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tkachenko_p_e@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-0605-323X

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: 0000-0002-6819-0889

Igor V. Damulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, Sector of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy, Department of Clinical and Pathogenetic Research in Psychiatry, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology. Contact information: damulin_igor@mail.ru; 107076, Moscow, Poteshnaya str., 3, r. 10. ORCID: 0000-0003-4826-5537

Поступила: 28.02.2021 Принята: 31.03.2021 Опубликовано: 15.11.2021

Submitted: 28.02.2021 Accepted: 31.03.2021 Published: 15.11.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>



Фармакотерапия фиброза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита

Д.В. Гарбузенко

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель обзора: описать современное состояние проблемы фармакотерапии ассоциированного с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) фиброза печени.

Основные положения. В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечебные мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени должны заключаться в изменении образа жизни, нормализации массы тела, специфической фармакотерапии ассоциированного с НАСГ фиброза печени и лечении связанных с метаболическим синдромом заболеваний. Несмотря на отсутствие утвержденных схем антифибротической терапии при НАСГ, существует ряд препаратов, которые в клинических испытаниях фазы 3 продемонстрировали адекватный профиль эффективности и безопасности у разных больных, включая пациентов с компенсированным циррозом печени. Это позволяет одобрить их для проверки и подтверждения практической пользы в клинических испытаниях фазы 4.

Заключение. Учитывая, что развитие фиброза печени является неблагоприятным событием естественного течения неалкогольной жировой болезни печени, очевидно, что скорейшее внедрение и широкое применение методов антифибротической терапии улучшит результаты лечения НАСГ и позволит избежать связанных с ним осложнений.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, фармакотерапия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарбузенко Д.В. Фармакотерапия фиброза печени в исходе неалкогольного стеатогепатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):16–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>

Drug Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Fibrosis

Dmitry V. Garbuzenko

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. An overview of current pharmacotherapy for non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-associated liver fibrosis.

Key points. In current clinical recommendations, therapeutic measures in non-alcoholic fatty liver disease should include lifestyle change, body weight normalisation, NASH-associated liver fibrosis-specific drug therapy and treatment for metabolic syndrome-related diseases. Given a lack of approved antifibrotic therapies in NASH, several drugs have nevertheless demonstrated an adequate efficacy and safety in phase 3 clinical trials, also in compensated cirrhosis, which allows their practical validation in phase 4.

Conclusion. The understanding of liver fibrosis as an adverse natural consequence of non-alcoholic fatty liver disease clearly attests for an early introduction and wide use of antifibrotic therapy to improve NASH outcomes and avoid associated complications.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, drug therapy

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

For citation: Garbuzenko D.V. Drug Therapy for Non-Alcoholic Steatohepatitis-Induced Liver Fibrosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):16–24. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-16-24>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является широко распространенным заболеванием, которое встречается в среднем у 20–33 % взрослого населения планеты. В 2007 г. частота выявления этой патологии в Российской Федерации составила 27,0 %, а в 2014 г. — 37,1 %, что сделало ее лидером среди всех болезней печени — 71,6 % [1]. В ближайшее десятилетие прогнозируется рост заболеваемости НАЖБП и прежде всего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), а также связанной с ним смертности [2].

Распространенность НАЖБП идет рука об руку с увеличением числа людей, страдающих ожирением и метаболическим синдромом. Из-за мульти-системного эффекта эта комбинация представляет собой реальную угрозу для их жизни и здоровья, при этом она во многом ответственна за высокую смертность как от осложнений, связанных с патологией печени, так и от сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний [3].

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями лечебные мероприятия при НАЖБП должны заключаться в изменении образа жизни, нормализации массы тела, специфической фармакотерапии ассоциированного с НАСГ фиброза печени (ФП) и лечении связанных с метаболическим синдромом заболеваний [4].

Гайдлайны Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) показаниями к медикаментозному лечению НАЖБП считают:

- прогрессирующий НАСГ (наличие мостовидного ФП и цирроза печени (ЦП));
- ранние стадии НАСГ, но с большим риском его прогрессирования (возраст более 50 лет, метаболический синдром, сахарный диабет II типа и повышенные сывороточные уровни АЛТ);
- НАСГ с высокой некровоспалительной активностью [5].

Руководства Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) рекомендуют ее исключительно пациентам с НАСГ, имеющим ФП [4, 6], тогда как Итальянская ассоциация по изучению печени (AISF) — только при высоком риске прогрессирования заболевания [7]. В то же время в предписаниях управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) отмечается, что на сегодняшний день нет ни одного лекарственного средства, которое было бы одобрено для лечения НАСГ. Во всех руководствах также признается, что любые прописанные для лечения НАЖБП препараты следует рассматривать как внепрограммную терапию, которую необходимо обсудить с пациентом, тщательно соблюдая баланс между преимуществами и безопасностью. При этом рекомендации по их применению сильно различаются [8].

Развитие ФП печени является неблагоприятным событием естественного течения НАЖБП, который выявляется у 20–30 % страдающих ей пациентов. Принимая во внимание склонность к быстрому прогрессированию заболевания [9], ожидают, что в ближайшем будущем НАСГ станет основной причиной ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы и, следовательно, наиболее частым показанием к трансплантации печени [10]. Действительно, в недавнем ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных United Network for Organ Sharing в период с 2002 по 2012 год отмечалось, что самым быстрорастущим показанием к трансплантации печени среди молодых взрослых американцев в возрасте от 18 до 40 лет являлся НАСГ, а сейчас по поводу него в этой возрастной группе она выполняется почти в 5 % случаев [11].

Исходя из серьезности проблемы, скорейшее внедрение методов фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП чрезвычайно необходимо. Эта непростая задача напрямую связана с проведением адекватных и хорошо спланированных контролируемых клинических испытаний, устанавливающих, что выбранный препарат влияет на суррогатные конечные точки, которые либо непосредственно отражают результаты лечения, либо с достаточной вероятностью предсказывают исход заболевания. Во многих исследованиях в качестве первичной и/или вторичной конечной точки используются неинвазивные биомаркеры ФП. Следует иметь в виду, что ни один из них не является абсолютно точным в определении успешности антифибротической терапии. При этом окончательно ее практическая польза должна быть подтверждена постмаркетинговыми исследованиями с учетом информации о том, как пациент «чувствует себя, функционирует или выживает» (критерии FDA) [12].

В клинических испытаниях новых лекарственных препаратов у пациентов с НАСГ, имеющих умеренный или выраженный ФП (F2–3), «золотым стандартом», подтверждающим их эффективность, является биопсия печени [5]. Тем не менее дороговизна методик всесторонней гистологической оценки, инвазивность процедуры, потребность в специальном оборудовании, а также, в ряде случаев, некорректная интерпретация результатов из-за сильного влияния как систематической ошибки выборки, так и систематической ошибки наблюдателя, существенно ограничивают широкое применение биопсии печени в качестве инструмента скрининга [13].

Известны три основные системы оценки морфологических изменений в печени при НАЖБП: шкалы Brunt, NASH CRN и SAF [14]. В частности, шкала NASH CRN была учреждена Национальным институтом диабета, болезней органов пищеварения и почек США для изучения «патогенеза НАСГ, его естественного течения, прогностических особенностей и лечения» с акцентом на клинические исследования и представляет собой

модификацию шкалы Brunt. Она дает возможность определить выраженность стеатоза, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию ФП [15].

У пациентов с НАСГ, имеющих умеренный или выраженный ФП (F2–3), суррогатными гистологическими конечными точками в клинических испытаниях фазы 3 могут быть:

- разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП (по шкале NASH CRN);
- улучшение ФП на ≥ 1 стадию (по шкале NASH CRN) без ухудшения стеатогепатита;
- как разрешение стеатогепатита, так и улучшение ФП на ≥ 1 стадию (по шкале NASH CRN).

Эти суррогатные конечные точки были основаны на кривой Каплана — Мейера, демонстрирующей снижение общей выживаемости и увеличение связанной с печенью смертности, которая встречалась при более тяжелом ФП [16]. Действительно, ЦП (F4) достаточно точно предсказывает самую высокую смертность по сравнению с умеренным или выраженным ФП (F2–3), при котором, в свою очередь, она оказалась выше, чем при F0–1 стадиях патологического процесса. Тяжесть ФП также позволяет эффективно прогнозировать связанные с печенью клинические исходы. Кроме того, была обнаружена сильная корреляция между гистологическим разрешением стеатогепатита и улучшением ФП [17, 18].

В соответствии с рекомендациями FDA в предмаркетинговых исследованиях пациентов с НАСГ оценка гистологической суррогатной конечной точки обычно планируется через 12–18 месяцев лечения. Однако, учитывая медленное постепенное прогрессирование либо наоборот — уменьшение воспалительных изменений и ФП, она может быть определена спустя два года и больше. Кроме того, необходимо обеспечить длительное наблюдение за пациентами, которые получают лечение в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), чтобы определить клинические результаты в постмаркетинговых условиях.

После основанной на гистологических конечных точках оценки эффективности лекарственного препарата как средства фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП, для окончательного его одобрения требуется проведение клинического испытания фазы 4. С этой целью в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучаются события, свидетельствующие о стабилизации либо улучшении течения НАСГ, а также замедление прогрессирования связанного с ним ЦП, ослабление выраженности признаков его декомпенсации (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит, печеночная энцефалопатия и др.), улучшение показателей шкал Child-Pugh и MELD, снижение смертности от патологии печени и всех причин, уменьшение необходимости в трансплантации печени и др. [12].

В настоящее время наиболее изученными в клинической практике препаратами, которые применялись для фармакотерапии ассоциированного с НАСГ ФП, являются витамин Е и пиоглитазон [19].

Витамин Е служит антиоксидантом полиненасыщенных жирных кислот, влияющим на НАСГ через антиоксидант-зависимые и независимые механизмы [20]. Гайдлайны AASLD считают возможным назначать витамин Е только пациентам с гистологически подтвержденным НАСГ [4], тогда как руководства EASL и AISF требуют дополнительных доказательств его эффективности [5, 7], а APASL применение витамина Е не рекомендуют [6].

При НАСГ витамин Е уменьшает активность аминотрансфераз, улучшает стеатоз и воспаление, однако данные о его влиянии на ФП противоречивы [21]. В классическом исследовании PIVENS 247 не страдающих сахарным диабетом взрослых пациентов с НАСГ были рандомизированы для приема в течение 96 недель пиоглитазона (30 мг/день), витамина Е (800 МЕ/день) или плацебо. Терапия витамином Е была связана со значительно более высокой скоростью улучшения гистологической картины НАСГ (43 против 19 %, $p = 0,001$), но без уменьшения тяжести ФП [22].

В ретроспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [23] лечение витамином Е (800 МЕ/день) в течение не менее двух лет 90 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и мостовидным ФП или ЦП (F3–4) сопровождалось более высокой скорректированной выживаемостью без трансплантации по сравнению с не получавшими его лицами контрольной группы (78 против 49 %, $p < 0,01$) и более низкими показателями печеночной декомпенсации (37 против 62 %, $p = 0,04$). Эти преимущества были очевидны как у имеющих сопутствующий сахарный диабет II типа, так и без такового.

Пиоглитазон влияет на НАСГ через модуляцию опосредованного адипонектином эффекта на чувствительность к инсулину и метаболизм жирных кислот в печени, а также действует как селективный агонист рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR) γ . Подобно витамину Е, гайдлайны AASLD считают возможным назначать пиоглитазон только пациентам с гистологически подтвержденным НАСГ [4]. Рекомендации EASL более осторожны и в целом предлагают рассматривать его применение для лечения сахарного диабета II типа у пациентов с сопутствующей НАЖБП [5].

Было показано, что назначение пиоглитазона пациентам с НАСГ в течение 48 недель способствует увеличению сыровоточного уровня адипонектина с 3,7 до 10,3 мкг/мл ($p < 0,01$) без изменений показателей провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (9,1 против 8,8 пг/мл), интерлейкина 1 α (3,9 против 3,4 пг/мл), интерлейкина 6 (19,4 против

13,4 нг/мл) и лептина (24,8 против 29,6 нг/мл) ($p > 0,05$ для всех). Терапия пиоглитазоном также была связана с уменьшением стеатоза, паренхиматозного воспаления, повреждения клеток и ФП печени [24].

Данные о влиянии пиоглитазона на ФП неоднозначны. Так, в упомянутом ранее исследовании PIVENS его улучшения не наблюдалось [22]. Напротив, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 101 пациента с подтвержденным биопсией НАСГ и преддиабетом или сахарным диабетом II типа среди получавших случайным образом пиоглитазон (45 мг/день в течение 18 месяцев) 58 % достигли основного показателя конечного эффекта, а у 51 % наблюдалось разрешение стеатогепатита. Лечение пиоглитазоном также сопровождалось улучшением индивидуальных гистологических и метаболических показателей, включая стадию ФП; снижение содержания триглицеридов в печени с 19 до 7 % и повышение чувствительности к инсулину жировой ткани, печени и мышц ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо для всех). Принципиальных их изменений на протяжении последующих 36 месяцев терапии не отмечалось [25].

В проспективном исследовании F. Bril и соавт. [26], включающем 101 пациента с гистологически подтвержденным НАСГ (52 с сахарным диабетом II типа и 49 с преддиабетом), применение пиоглитазона (45 мг/день в течение 18 месяцев) приводило к снижению значений шкалы NAS (от англ. NAFLD activity score) на ≥ 2 балла без ухудшения ФП у 48 % пациентов с сахарным диабетом II типа и у 46 % без такового. Разрешение стеатогепатита было достигнуто у 44 % пациентов с сахарным диабетом II типа по сравнению с 26 % его не имеющих. Значительное улучшение ФП относительно исходного уровня наблюдалось только у пациентов с сахарным диабетом II типа ($p = 0,035$).

В метаанализе восьми РКИ были обобщены данные об эффективности тиазолидиндионов при лечении ФП у 516 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. В пяти исследованиях применяли пиоглитазон, в трех — росиглитазон. Во всех случаях терапия тиазолидиндионами в течение 6–24 месяцев была связана с улучшением продвинутого ФП (F3–4) (OR 3,15, 95 % ДИ: 1,25–7,93; $p = 0,01$; $I^2 = 0$ %), ФП любой стадии (OR 1,66, 95 % ДИ: 1,12–2,47; $p = 0,01$; $I^2 = 0$ %) и разрешением стеатогепатита (OR 3,22; 95 % ДИ: 2,17–4,79; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %). РКИ с участием пациентов без сахарного диабета показали аналогичные результаты по улучшению продвинутого ФП (F3–4) (OR 2,95, 95 % ДИ: 1,04–10,90; $p = 0,02$; $I^2 = 0$ %), ФП любой стадии (OR 1,76, 95 % ДИ: 1,02–3,03; $p = 0,02$; $I^2 = 0$ %) и разрешению стеатогепатита (OR 3,40; 95 % ДИ: 1,95–5,93; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %) [27].

Двойной антагонист хемокиновых рецепторов CCR2/CCR5 *ценикривирок* в эксперименте

на животных с моделью ФП способствовал значительному снижению рекрутирования моноцитов/макрофагов и уменьшению отложения коллагена [28]. В рандомизированном двойном слепом многонациональном исследовании фазы 2b (CENTAUR) 289 пациентов с НАСГ, имеющие значения шкалы NAS ≥ 4 баллов и ФП F1–3 стадий в течение 12 месяцев случайным образом получали *ценикривирок* (150 мг/день) или плацебо. В итоге если на фоне отсутствия ухудшения стеатогепатита значения шкалы NAS между группами практически не отличались, то среди принимавших *ценикривирок* было в два раза больше пациентов, имевших улучшение ФП на ≥ 1 стадию, что оказалось характерным для всех его стадий, но особенно F2 и F3 [29]. Первоначальные результаты исследования CENTAUR были дополнены окончательными данными последующего двухлетнего наблюдения. Из 242 пациентов, которые достигли улучшения ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита, 24 % получали *ценикривирок* и 17 % принимали плацебо ($p = 0,37$). У отвечающих на лечение *ценикривироком* обнаруживалось последовательное снижение уровней сывороточного биомаркера ФП — N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и улучшение значений теста ELFTM, в то время как толерантные к нему пациенты показали ухудшение показателей индекса APRI и шкалы FIB-4. Профиль безопасности в группах сравнения был сопоставим [30].

Обетихоловая кислота является агонистом фарнезоидного X-рецептора (FXR), регулирующего метаболизм глюкозы и липидов [31]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 назначения обетихоловой кислоты (25 или 50 мг/день в течение 6 недель) пациентам с сахарным диабетом II типа и НАЖБП хорошо переносилось, повышало чувствительность к инсулину и снижало маркеры воспаления и ФП [32].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ в параллельных группах фазы 2b (FLINT), включающем 283 пациента с НАСГ, у 50 (45 %) из 110 получавших в течение 72 недель обетихоловую кислоту (25 мг/день) отмечалось улучшение гистологических показателей шкалы NASH CRN (ФП, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления) по сравнению с 23 (21 %) из 109 в группе плацебо (RR 1,9, 95 % ДИ: 1,3–2,8; $p = 0,0002$) [33]. У имеющих к 24-й неделе позитивные результаты показатели индекса APRI уменьшились на 34 %, шкалы FIB-4 — на 10 % и шкалы оценки ФП при НАЖБП (NFS, от англ. NAFLD fibrosis score) — на 4 %. В отличие от группы плацебо у всех получавших обетихоловую кислоту пациентов к 72-й неделе лечения они оставались достоверно низкими (для индекса APRI $p < 0,0001$, для шкалы FIB-4 $p < 0,0001$, для шкалы NFS $p < 0,05$). При этом снижение показателей индекса APRI ($p = 0,015$) и шкалы FIB-4 ($p =$

0,036), но не шкалы NFS ($p = 0,201$) значимо коррелировало с улучшением ФП на ≥ 1 стадию [34].

В продолжающем исследовании FLINT многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 3 (REGENERATE) 1968 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и ФП F1–3 стадий (931 — F2–3) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для орального приема плацебо, обетихоловой кислоты 10 мг/день и обетихоловой кислоты 25 мг/день. Первичными конечными точками промежуточного анализа через 18 месяцев служили улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита или разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП. Конечная точка улучшения ФП была достигнута у 12 % пациентов в группе плацебо, у 18 % в группе получавших обетихоловую кислоту 10 мг/день ($p = 0,045$) и у 23 % в группе получавших обетихоловую кислоту 25 мг/день ($p = 0,0002$). Конечная точка разрешения стеатогепатита не была достигнута у 8 % пациентов в группе плацебо, у 11 % в группе получавших обетихоловую кислоту 10 мг/день ($p = 0,18$) и у 12 % в группе получавших обетихоловую кислоту 25 мг/день ($p = 0,13$). Наиболее частым побочным явлением оказался легкий или умеренный кожный зуд. Этот промежуточный анализ показывает клинически значимое гистологическое улучшение, которое с достаточной вероятностью позволяет прогнозировать пользу обетихоловой кислоты у пациентов с НАСГ при оценке отдаленных результатов [35].

Следует добавить, что наиболее существенными предикторами гистологического ответа у получавших обетихоловую кислоту пациентов с НАСГ являются исходные значения шкалы NAS > 5 баллов, сывороточный уровень триглицеридов ≤ 154 мг/дл, МНО ≤ 1 , сывороточный уровень АСТ ≤ 49 Ед/л и редукция сывороточного уровня АЛТ к 24-й неделе лечения [36].

Было показано, что индуцированная FXR экспрессия сильного ингибитора синтеза желчных кислот в печени кишечного гормона FGF19 уменьшает стеатоз печени и повышает ее чувствительность к инсулину; таким образом, частично опосредует метаболические преимущества активации FXR [37]. Для первоначальной оценки эффективности неонкогенного рекомбинантного аналога FGF19 препарата NGM282 (новое название — *альдафермин*), S. A. Harrison и соавт. [38] в открытом исследовании провели парные биопсии печени у 43 пациентов с НАСГ, получавших его подкожно (1 мг/день, $n = 24$, и 3 мг/день, $n = 19$) в течение 12 недель. К концу лечения NGM282 вызывал существенное улучшение как значений шкалы NAS ($-1,9$; 95 % ДИ: от $-2,6$ до $-1,2$; $p < 0,001$ в группе получавших препарат в дозе 1 мг/день и $-2,2$, 95 % ДИ: от $-3,1$ до $-1,3$; $p < 0,001$ в группе получавших препарат в дозе 3 мг/день), так и ФП ($-0,5$, 95 % ДИ: от $-0,9$ до 0 ; $p = 0,035$ в группе получавших препарат в дозе 3 мг/день). В целом

применение NGM282 в дозе 1 или 3 мг/день способствовало:

- улучшению значений шкалы NAS на ≥ 2 балла без ухудшения ФП у 50 и 63 % пациентов соответственно;
- улучшению ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита у 25 и 42 % пациентов соответственно;
- относительному снижению содержания жира в печени (-58 и -67 % соответственно);
- ослаблению измеренного с помощью МРТ фибровоспаления печени (-8 и -9 % соответственно),
- редукции сывороточных уровней АЛТ (-67 и -60 % соответственно) и АСТ (-57 и -52 % соответственно);
- уменьшению значений маркера синтеза коллагена III типа — Pro-C3 (-22 и -33 % соответственно) и теста ELFTM (-3 и -6 % соответственно).

В дальнейшем альдафермин был изучен в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ фазы 2, включающем 278 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и значениями шкалы NAS ≥ 4 баллов, ФП F2–3 стадий по шкале NASH CRN и абсолютным содержанием жира в печени ≥ 8 . Больные случайным образом были распределены на группы получавших препарат подкожно в дозе 1 мг ($n = 53$) или плацебо ($n = 25$) ежедневно в течение 24 недель. К концу лечения альдафермин существенно снижал абсолютное содержание жира в печени (на 7,7 % по сравнению с плацебо (на 2,7 %; разница — 5,0 %, 95 % ДИ: 8,0–1,9 %; $p = 0,002$), уменьшал уровни 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она, желчных кислот, аланина и АСТ, а также значения Pro-C3. Улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита было достигнуто у 38 % получавших препарат пациентов по сравнению с 18 % в группе плацебо ($p = 0,10$), а разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП наблюдалось у 24 и 9 % пациентов соответственно ($p = 0,20$) [39].

В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (GOLDEN-505), в котором изучались безопасность и эффективность агониста PPAR α/δ *элафибранора*, 276 пациентов с НАСГ, 234 из которых имели значения шкалы NAS ≥ 4 баллов, случайным образом были разделены на получавших препарат в дозе 80 мг/день ($n = 93$), 120 мг/день ($n = 91$) и плацебо ($n = 92$) на протяжении 52 недель. Оптимальной оказалась доза элафибранора 120 мг/день, которая по окончании лечения способствовала разрешению стеатогепатита без ухудшения ФП (по шкале NASH CRN) в 19 % случаев по сравнению с 12 % плацебо (OR 2,31, 95 % ДИ: 1,02–5,24; $p = 0,045$) и улучшению стеатогепатита у 20 % пациентов со значениями шкалы NAS ≥ 4 баллов по сравнению с 11 % плацебо (OR 3,16, 95 % ДИ: 1,22–8,13; $p = 0,018$). Кроме того, препарат хорошо переносился без усугубления профиля кардиометаболического риска, но вызы-

вал умеренное обратимое повышение сывороточного уровня креатинина по сравнению с плацебо (на $4,31 \pm 1,19$ мкмоль/л; $p < 0,001$) [40].

В ряде публикаций сообщалось о позитивном влиянии на НАЖБП ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера второго типа — относительно нового класса пероральных противодиабетических препаратов, которые устраняют гипергликемию за счет стимулирования экскреции глюкозы с мочой. Так, в рандомизированном активно контролируемом открытом исследовании, включающем 57 пациентов с сахарным диабетом II типа и НАЖБП, было обнаружено, что у принимавших *дапаглифлозин* в дозе 5 мг/день ($n = 33$) на 24 неделе лечения наблюдалась достоверная редукция контролируемого параметра ультразвукового затухания с 314 ± 61 до 290 ± 73 дБ/м ($p = 0,0424$), в то время как в контрольной группе значимых изменений не было. Кроме того, у получавших *дапаглифлозин* имела место тенденция к уменьшению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени с $9,49 \pm 6,05$ до $8,01 \pm 5,78$ кПа, а у 14 пациентов с исходными значениями жесткости печени $\geq 8,0$ кПа она снизилась с $14,7 \pm 5,7$ до $11,0 \pm 7,3$ кПа ($p = 0,0158$). *Дапаглифлозин* также способствовал редукции сывороточных уровней АЛТ, ГГТ и снижению массы висцерального жира [41].

В многоцентровом РКИ фазы 2 с участием 72 пациентов с НАСГ, имеющих ФП F2–3 стадий, был изучен низкомолекулярный селективный ингибитор киназы ASK1 *селонсертиб*. Оказалось, что доля лиц с улучшением ФП на ≥ 1 стадию в группе получающих его на протяжении 24 недель в дозе 18 мг/день ($n = 30$) составляла 43 % (95 % ДИ: 26–63), а в дозе 6 мг/день — 30 % (95 % ДИ: 14–50). Улучшение ФП проявлялось уменьшением оцененной посредством МР-эластографии жесткости печени, гистологически подтвержденным снижением содержания коллагена и выраженности лобулярного воспаления, а также сывороточных биомаркеров апоптоза и некроза [42]. Вместе с тем два последующих рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования фазы 3 (STELLAR-3 и STELLAR-4) не показали столь оптимистических результатов. Применение в течение 48 недель 6 или 18 мг/день *селонсертиба* не улучшало ФП ≥ 1 стадию без прогрессирования стеатогепатита (первичная конечная точка эффективности). Кроме того, у пациентов с НАСГ он не улучшал ФП F3–4 стадий по сравнению с плацебо. В исследовании STELLAR-3 при F3 стадии ФП первичная конечная точка эффективности была достигнута у 12 % пациентов с НАСГ, получавших *селонсертиб* в дозе 6 мг/день ($p = 0,93$), и у 10 % пациентов — в дозе 18 мг/день ($p = 0,49$). В исследовании STELLAR-4 при F4 стадии ФП (ЦП) это соотношение составляло 14 % ($p = 0,56$) и 13 % ($p = 0,93$) соответственно [43].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2 назначение пациентам с НАСГ ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы препарата *GS-0976126* (новое название — *фирсокостам*) в дозе 20 мг было безопасным и приводило к дозозависимому снижению уровня прямого сывороточного биомаркера ФП — тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП)-1 без существенных различий в динамике измеренных посредством МР-эластографии показателей жесткости печени по сравнению с получавшими препарат в дозе 5 мг и плацебо [44].

В РКИ фазы 2b 392 пациента с НАСГ, имеющих мостовидный ФП или компенсированный ЦП (F3–4), были рандомизированы для получения плацебо, *селонсертиба* 18 мг, нестероидного агониста FXR *цилофексора* 30 мг и *фирсокоста* 20 мг, отдельно или в комбинации из двух препаратов один раз в день в течение 48 недель. Большинство пациентов имели ЦП (56 %) и значения шкалы NAS ≥ 5 баллов (83 %). Первичная конечная точка (улучшение ФП на ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита к концу лечения) была достигнута у 11 % пациентов, получавших плацебо, по сравнению с *цилофексором*/фирсококатом (21 %; $p = 0,17$), *цилофексором*/селонсертибом (19 %; $p = 0,26$), *фирсококатом*/селонсертибом (15 %; $p = 0,62$), *фирсококатом* (12 %; $p = 0,94$) и *цилофексором* (12 %; $p = 0,96$). Изменения печеночного коллагена при морфометрии были незначительными, но комбинация *цилофексор*/фирсококат привела к существенному улучшению ФП по шкале NASH CRN ($p = 0,040$): с F3–4 до $\leq$ F2 стадии [45].

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 *лираглутид*, способный увеличивать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, с 2010 года был одобрен FDA для лечения сахарного диабета II типа. В последнее время он привлекает все больше внимания как терапевтический агент, потенциально влияющий на НАСГ. Проведенное в четырех медицинских центрах Великобритании многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2 показало, что из 23 пациентов с НАСГ, которым в течение 48 недель подкожно вводился *лираглутид* в дозе 1,8 мг/день, у 9 (39 %) имело место разрешение заболевания по сравнению с двумя (9 %) из 22 в группе плацебо (RR 4,3, 95 % ДИ: 1,0–17,7; $p = 0,019$). У двух получавших *лираглутид* пациентов (9 %) наблюдалось прогрессирование ФП по сравнению с 8 (36 %) в группе плацебо (RR 0,2, ДИ: 0,1–1,0; $p = 0,04$). Большинство нежелательных явлений были проходящими, легкой и умеренной степени тяжести, и аналогичными в группах сравнения. Исключения составили желудочно-кишечные расстройства, которые встретились у 21 получавшего *лираглутид* пациента (81 %) по сравнению с 17 (65 %) в группе плацебо. Они включали диарею — 10 (38 %)

против 5 (19 %) случаев соответственно, запоры — у 7 (27 %) по сравнению с их отсутствием соответственно и потерю аппетита — 8 (31 %) против 2 (8 %) случаев соответственно [46].

Другой препарат этой группы *семаглутид* был изучен в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2, включающем 320 пациентов с НАСГ (230 из них — с ФП F2–3 стадии), которые в течение 72 недель получали препарат подкожно в дозе 0,1 мг/день ($n = 80$), 0,2 мг/день ($n = 78$) и 0,4 мг/день ($n = 82$); 80 пациентов вошли в группу плацебо. Доля пациентов, достигших разрешения стеатогепатита без ухудшения ФП, среди получавших семаглутид в дозе 0,1 мг/день составила 40 %, 0,2 мг/день — 36 %, 0,4 мг/день — 59 % и в группе плацебо — 17 % ($p < 0,001$ для получавших семаглутид 0,4 мг/день по сравнению с плацебо). Статистически значимой разницы между группами в отношении числа пациентов с улучшением ФП выявлено не было: 43 % получавших семаглутид в дозе 0,4 мг/день и 33 % в группе плацебо ($p = 0,48$). Средние показатели потери веса составили 13 % у получавших семаглутид в дозе 0,4 мг/день и 1 % в группе плацебо [47].

В метаанализе 21 РКИ, включающих в общей сложности 1252 пациента с НАЖБП, была изучена эффективность *терапии, направленной на микробиом кишечника*. В 9 РКИ оценивалось применение пробиотиков, в 12 — синбиотиков с продолжительностью лечения от 8 до 28 недель. Оказалось, что их использование способствовало значительному снижению активности АЛТ (средневзвешенная разница (WMD) $-11,23$ МЕ/л, 95 % ДИ: от $-15,02$ до $-7,44$ МЕ/л; $I^2 = 90,6$ %) и уменьшению измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени (WMD $-0,70$ кПа, 95 % ДИ: от $-1,00$ до $-0,40$ кПа; $I^2 = 93,4$ %). Применение пробиотиков/синбиотиков также было связано с повышенными шансами на улучшение стеатоза печени по данным УЗИ (OR 2,40, 95 % ДИ: 1,50–3,84; $I^2 = 22,4$ %). Кроме того, использование пробиотиков (WMD $-1,84$; 95 % ДИ: от $-3,30$ до $-0,38$; $I^2 = 23,6$ %), но не синбиотиков (WMD $-0,85$; 95 % ДИ: от $-2,17$ до $0,47$; $I^2 = 96,6$ %) ассоциировалось со значительным снижением индекса массы тела [48].

Ингибитор стеарил-КоА десатуразы-1 *арамхол* представляет собой конъюгат из двух природных компонентов — холевой и арахидоновой кислот. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b (ARREST) с участием 247 пациентов с НАСГ, 60 % из которых изначально имели ФП F2–3 стадии, разрешение стеатогепатита без ухудшения ФП наблюдалось

в 19,2 % случаев среди получавших 600 мг/день арамхола ($n = 78$) по сравнению с 7,5 % в группе плацебо ($n = 40$) (OR 4,74, $p = 0,051$). Кроме того, прием препарата также был связан с улучшением ФП ≥ 1 стадию без ухудшения стеатогепатита по сравнению с плацебо (29,5 против 17,5 %, OR 1,88, $p = 0,21$) [49].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что экстракт расторопши пятнистой *салимарин* может оказывать на печень противовоспалительное, антиоксидантное и антифибротическое действие [50]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была изучена его эффективность у 99 последовательных взрослых пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, разделенных на две группы: получавших салимарин (700 мг; $n = 49$) и плацебо ($n = 50$) 3 раза в день в течение 48 недель. Существенных различий между группами в количестве пациентов, достигших первичного результата (снижение значений шкалы NAS на 30 % и более) выявлено не было (32,7 и 26,0 % соответственно; $p = 0,467$). Однако улучшение ФП на ≥ 1 стадию в соответствии с данными гистологического исследования чаще встречалось у получавших салимарин, чем плацебо (22,4 и 6,0 % соответственно; $p = 0,023$), так же как уменьшение измеренной посредством транзитной эластографии жесткости печени более чем на 30 % (24,2 и 2,3 % соответственно; $p = 0,002$). Кроме того, они имели значительное снижение средних показателей сывороточных биомаркеров ФП по сравнению с исходным уровнем: индекса APRI на 0,14 ($p = 0,011$), шкалы FIB-4 на 0,20 ($p = 0,041$) и шкалы NFS на 0,30 ($p < 0,001$), что не наблюдалось в группе плацебо [51]. Следует отметить, что в рекомендациях APASL салимарин упоминается как потенциально полезное средство для лечения НАСГ [6].

Таким образом, несмотря на отсутствие утвержденных схем антифибротической терапии при НАСГ, существует ряд препаратов, которые в клинических испытаниях фазы 3 продемонстрировали адекватный профиль эффективности и безопасности, включая больных компенсированным ЦП. У пациентов с умеренным или выраженным ФП они также показали хорошую разницу между суррогатными гистологическими конечными точками. Результаты проведенных исследований позволяют одобрить эти лекарственные средства для проверки и подтверждения их практической пользы в клинических испытаниях фазы 4. Очевидно, что скорейшее внедрение и широкое применение методов антифибротической терапии улучшит результаты лечения НАСГ и позволит избежать связанных с ним осложнений.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Бугаев А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Bugaev A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rus J gastroenterol, hepatol, coloproctol. 2016;26(2):24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Adams L.A., Roberts S.K., Strasser S.I., Mahady S.E., Powell E., Estes C., et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(9):1628–35. DOI: 10.1111/jgh.15009
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(Suppl 1):S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- 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(1):328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A., et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33(1):70–85. DOI: 10.1111/jgh.13857
- Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. Dig Liver Dis. 2017;49(5):471–83. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147
- Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol. 2018;24(30):3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
- Roskilly A., Hicks A., Taylor E.J., Jones R., Parker R., Rowe I.A. Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int. 2021;41(5):982–95. DOI: 10.1111/liv.14749
- Mikolasevic I., Filipce-Kanizaj T., Mijic M., Jakopcic I., Milic S., Hratic I., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation — Where do we stand? World J Gastroenterol. 2018;24(14):1491–506. DOI: 10.3748/wjg.v24.i14.1491
- Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., AlQahtani S., Younossi I., et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(3):580–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
- Anania F.A., Dimick-Santos L., Mehta R., Toerner J., Beitz J. Nonalcoholic Steatohepatitis: Current Thinking From the Division of Hepatology and Nutrition at the Food and Drug Administration. Hepatology. 2021;73(5):2023–7. DOI: 10.1002/hep.31687
- Longerich T., Schirmacher P. Determining the reliability of liver biopsies in NASH clinical studies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(11):653–4. DOI: 10.1038/s41575-020-00363-8
- Cheah M.C., McCullough A.J., Goh G.B. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Transl Hepatol. 2017;5(3):261–71. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00009
- Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313–21. DOI: 10.1002/hep.20701
- Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwittaya P., et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
- Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Sanyal A.J., Neuschwander-Tetri B.A.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. Hepatology. 2019;70(2):522–31. DOI: 10.1002/hep.30418
- Kleiner D.E., Brunt E.M., Wilson L.A., Behling C., Guy C., Contos M., et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912565. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12565
- Campos-Murguía A., Ruiz-Margáin A., González-Regueiro J.A., Macías-Rodríguez R.U. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2020;26(39):5919–43. DOI: 10.3748/wjg.v26.i39.5919
- Galli F., Azzi A., Birringer M., Cook-Mills J.M., Eggersdorfer M., Frank J., et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. Free Radic Biol Med. 2017;102:16–36. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017
- Xu R., Tao A., Zhang S., Deng Y., Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(3):3924–34. PMID: 26064294
- Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675–85.
- Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gaweirh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. Hepatology. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1056/NEJMoa0907929
- Lutchman G., Promrat K., Kleiner D.E., Heller T., Ghany M.G., Yanovski J.A., et al. Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(8):1048–52. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.05.005
- 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(5):305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
- 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(4):558–66. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001
- 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(5):633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
- Lefebvre E., Moyle G., Reshef R., Richman L.P., Thompson M., Hong F., et al. Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. PLoS One. 2016;11(6):e0158156. DOI: 10.1371/journal.pone.0158156

29. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A., Abdelmalek M.F., Aithal G.P., Caballeria J., et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–67. DOI: 10.1002/hep.29477
30. Ratziu V., Sanyal A., Harrison S.A., Wong V.W., Francque S., Goodman Z., et al. Cenicriviroc Treatment for Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis: Final Analysis of the Phase 2b CENTAUR Study. *Hepatology*. 2020;72(3):892–905. DOI: 10.1002/hep.31108
31. Markham A., Kean S.J. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(12):1221–6. DOI: 10.1007/s40265-016-0616-x
32. Mudaliar S., Henry R.R., Sanyal A.J., Morrow L., Marschall H.U., 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(3):574–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
33. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., et al.; NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
34. Chalasani N., Abdelmalek M.F., Loomba R., Kowdley K.V., McCullough A.J., Dasarthy S., et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2019;39(5):924–32. DOI: 10.1111/liv.13974
35. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z., et al.; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
36. Loomba R., Sanyal A.J., Kowdley K.V., Terrault N., Chalasani N.P., Abdelmalek M.F., et al. Factors Associated with Histologic Response in Adult Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(1):88–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.021
37. Li T., Chiang J.Y.L. Bile acid-based therapies for non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(2):152–69. DOI: 10.21037/hbsn.2019.09.03
38. Harrison S.A., Rossi S.J., Paredes A.H., Trotter J.F., Bashir M.R., Guy C.D., et al. NGM282 Improves Liver Fibrosis and Histology in 12 Weeks in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2020;71(4):1198–212. DOI: 10.1002/hep.30590
39. Harrison S.A., Neff G., Guy C.D., Bashir M.R., Paredes A.H., Frias J.P., et al. Efficacy and Safety of Aldafermin, an Engineered FGF19 Analog, in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160(1):219–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.004
40. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leher P., Serfaty L., et al.; GOLDEN-505 Investigator Study Group. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147–59. DOI: 10.3390/ijerph16224334
41. Shimizu M., Suzuki K., Kato K., Jojima T., Iijima T., Murohisa T., et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):285–92. DOI: 10.1111/dom.13520
42. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S., Jayakumar S., Caldwell S.H., Arnold H., et al.; GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549–59. DOI: 10.1002/hep.29514
43. Harrison S.A., Wong V.W., Okanoue T., Bzowej N., Vuppalanchi R., Younes Z., et al.; STELLAR-3 and STELLAR-4 Investigators. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26–39. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
44. Loomba R., Kayali Z., Nouredin M., Ruane P., Lawitz E.J., Bennett M., et al. GS-0976 Reduces Hepatic Steatosis and Fibrosis Markers in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1463–73. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.027
45. Loomba R., Nouredin M., Kowdley K.V., Kohli A., Sheikh A., Neff G., et al.; ATLAS Investigators. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. *Hepatology*. 2021;73(2):625–43. DOI: 10.1002/hep.31622
46. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
47. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al.; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2028395
48. Sharpton S.R., Maraj B., Harding-Theobald E., Vittinghoff E., Terrault N.A. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(1):139–49. DOI: 10.1093/ajcn/nqz042
49. Ratziu V., Guevara L., Safadi R., Poordad F., Fuster F., Flores-Figueroa J., et al. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a steroyl CoA desaturase inhibitor, in patients with NASH. *AASLD Liver Meeting*, abstract LB-5, 2018.
50. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017;22(2):191. DOI: 10.3390/molecules22020191
51. Wah Kheong C., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S. A Randomized Trial of Silymarin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(12):1940–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.016

Сведения об авторе

Гарбузенко Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: garb@inbox.ru;
 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Information about the author

Dmitry V. Garbuzenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Faculty Surgery, South Ural State Medical University.
 Contact information: garb@inbox.ru;
 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9809-8015>

Поступила: 25.05.2021 Принята: 10.07.2021 Опубликована: 15.11.2021
 Submitted: 25.05.2021 Accepted: 10.07.2021 Published: 15.11.2021



Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции

В.Т. Ивашкин¹, А.А. Шептулин^{1,*}, О.П. Алексеева², С.А. Алексеенко³,
А.Ю. Барановский⁴, О.Ю. Зольникова¹, Н.В. Корочанская⁵, С.Н. Маммаев⁶,
И.Б. Хлынов⁷, В.В. Цуканов⁸

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

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁸ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

Цель настоящей статьи заключается в анализе динамики смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. В большинстве субъектов Российской Федерации в условиях пандемии инфекции COVID-19 за первые 6 месяцев 2021 года наблюдался рост как уровня общей смертности от заболеваний органов пищеварения, так и показателей смертности от язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы по сравнению с аналогичным периодом 2020 г. Это может быть связано как с неблагоприятным влиянием перенесенной коронавирусной инфекции на течение исходно имевшихся заболеваний пищеварительной системы, так и с возникшими в условиях пандемии трудностями в оказании специализированной медицинской помощи гастроэнтерологическим больным. Совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи и дистанционное консультирование пациентов, а также успешная реализация образовательных программ смогут снизить показатели смертности от гастроэнтерологических заболеваний.

Заключение. В период пандемии новой коронавирусной инфекции в большинстве регионов России наблюдается рост смертности от болезней органов пищеварения, что объясняется неблагоприятным влиянием SARS-CoV-2 на их течение, а также возникающими трудностями в оказании специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, гастроэнтерологические заболевания, показатели смертности

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения в различных субъектах Российской Федерации в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):25–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-25-33>

Digestive Disease Mortality Dynamics During New Coronavirus Infection Pandemic in Different Subjects of Russian Federation

Vladimir T. Ivashkin¹, Arkadiy A. Sheptulin^{1*}, Olga P. Alekseeva², Sergey A. Alekseenko³, Andrey Yu. Baranovsky⁴, Oxana Yu. Zolnikova¹, Natalia V. Korochanskaya⁵, Suleyman N. Mammayev⁶, Igor B. Khlynov⁷, Vladislav V. Tsukanov⁸

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

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

⁷ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. An analysis of digestive disease mortality dynamics in different subjects of the Russian Federation in course of the new coronavirus infection pandemic.

Key points. In most subjects of the Russian Federation, the first half of 2021 enduring the COVID-19 pandemic has witnessed a higher overall mortality from digestive diseases and from peptic ulcer, liver and pancreatic illnesses compared to the same period in 2020. This situation may have roots in both the adverse impact of coronavirus infection on pre-existing digestive diseases and shortages in providing specialty medical aid to gastroenterological patients during the pandemic. Improved outpatient care and remote counselling, as well as successful educational measures, may reduce gastroenterological disease-associated mortality.

Conclusion. Most regions of Russia have registered a growing mortality from digestive diseases at the new coronavirus infection pandemic due to the SARS-CoV-2 adverse impact on illness progression, as well as imposed difficulties in providing specialty medical aid.

Keywords: new coronavirus infection, gastroenterological diseases, mortality rates

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

For citation: Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zolnikova O.Yu., Korochanskaya N.V., Mammayev S.N., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Digestive Disease Mortality Dynamics During New Coronavirus Infection Pandemic in Different Subjects of Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):25–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-25-33>

В сентябре 2021 г. главные внештатные гастроэнтерологи федеральных округов Российской Федерации представили данные об общей смертности от болезней органов пищеварения, а также о показателях смертности от язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы за первые 6 месяцев 2021 г. в сравнении с таковыми за первое полугодие 2020 г. (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, в большинстве федеральных округов за первую половину 2021 г. по сравнению с аналогичным периодом прошлого года был отмечен рост показателей общей смертности от БОП (от 7,9 % в Приволжском федеральном округе до 15,4 % в Уральском федеральном округе), показателей смертности от язвенной болезни (от 9,4 % в Уральском федеральном округе до 21,1 % в Центральном федеральном округе), болезней печени (от 3,7 % в Центральном федеральном округе до 22,6 % в Уральском федеральном округе), болезней поджелудочной железы (от 3,8 % в Дальневосточном федеральном округе до 36,4 % в Уральском федеральном округе). В Северо-Западном федеральном округе повысились лишь показатели смертности от заболеваний печени.

Увеличение показателей смертности от БОП коснулось и лиц трудоспособного возраста. Наибольший рост показателей общей смертности от БОП (на 21,1 %) среди данной категории лиц был отмечен в Уральском федеральном округе, показателей смертности от язвенной болезни и болезней поджелудочной железы (соответственно на 50,0 и 15,5 %) — в Центральном федеральном округе, от болезней печени (на 30,3 %) — в Уральском федеральном округе.

В таблице 2 приведена динамика показателей общей смертности от БОП и смертности от язвенной болезни, болезней печени и поджелудочной железы в первые 6 месяцев 2021 г. в сравнении с таковыми за аналогичный период 2021 г. в различных субъектах Российской Федерации Приволжского федерального округа.

Представленные данные показывают, что в подавляющем большинстве регионов Приволжского федерального округа зарегистрировано повышение смертности от болезней органов пищеварения, но в разных пределах: от 1,5 % в Нижегородской области и 3,4 % в Пермском крае до 50 % в Республике Мордовия. В Самарской, Пензенской областях

Таблица 1. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения (БОП) в первые 6 месяцев 2021 г. по сравнению с аналогичным периодом 2020 г.

Table 1. Digestive disease (DD) mortality dynamics during first 6 months of 2021 vs. same period in 2020

Субъект Российской Федерации	Общие показатели смертности от БОП и (в скобках) показатели смертности от БОП среди лиц трудоспособного возраста (↑ — рост, ↓ — снижение)	Язвенная болезнь	Болезни печени	Болезни поджелудочной железы
Центральный федеральный округ	↑5,6 % (↓2,6 %)	↑21,1 % (↑50,0 %)	↑3,7 % (↑20,0 %)	↑14,6 % (↑15,5 %)
Уральский федеральный округ	↑15,4 % (↑21,1 %)	↑9,4 % (↑14,1 %)	↑22,6 % (↑30,3 %)	↑36,6 % (↑8,0 %)
Южный федеральный округ	↑13,0 % (↑11,9 %)	↑11,4 % (↑5,8 %)	↑8,5 % (↑11,3 %)	↑10,0 % (↑15,1 %)
Приволжский федеральный округ	↑7,9 %	↑14,7 %	↑5,9 %	↑7,8 %
Северо-Западный федеральный округ	↓1,6 % (↓9,3 %)	↓2,4 % (↓30,5 %)	↑5,3 % (↓7,7 %)	↓6,9 % (↓28,2 %)
Дальневосточный федеральный округ	↑13,3 % (↑18,0 %)	↑11,3 % (↑10,7 %)	↑16,1 % (↑19,7 %)	↑3,8 % (↑3,3 %)
Subject of Russian Federation	Overall and working-age population (in brackets) DD mortality rates (↑-growth, ↓-decrease)	Peptic ulcer	Liver diseases	Pancreatic diseases
Central Federal District	↑5.6 % (↓2.6 %)	↑21.1 % (↑50.0 %)	↑3.7 % (↑20.0 %)	↑14.6 % (↑15.5 %)
Ural Federal District	↑15.4 % (↑21.1 %)	↑9.4 % (↑14.1 %)	↑22.6 % (↑30.3 %)	↑36.6 % (↑8.0 %)
Southern Federal District	↑13.0 % (↑11.9 %)	↑11.4 % (↑5.8 %)	↑8.5 % (↑11.3 %)	↑10.0 % (↑15.1 %)
Privolzhsky Federal District	↑7.9 %	↑14.7 %	↑5.9 %	↑7.8 %
Northwestern Federal District	↓1.6 % (↓9.3 %)	↓2.4 % (↓30.5 %)	↑5.3 % (↓7.7 %)	↓6.9 % (↓28.2 %)
Far-Eastern Federal District	↑13.3 % (↑18.0 %)	↑11.3 % (↑10.7 %)	↑16.1 % (↑19.7 %)	↑3.8 % (↑3.3 %)

и в Чувашской Республике было отмечено небольшое снижение смертности от болезней органов пищеварения (соответственно на 1,9, 4,7, 8,1 %).

Наиболее высокий рост смертности от осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдался в Удмуртской Республике (на 25,2 %), Ульяновской области (на 52,9 %), Республике Марий Эл (на 47,6 %), Оренбургской области (на 43,7 %), Татарстане (на 33,0 %), Республике Мордовия (на 16,7 %).

Существенное повышение смертности от заболеваний печени было отмечено в Кировской области (на 29,1 %), Республике Мордовия (на 28,6 %), Ульяновской области (на 26,8 %), Республике Марий Эл и Республике Удмуртия (на 20,8 %). Значительный рост смертности от заболеваний поджелудочной железы был зарегистрирован

в Республике Татарстан (на 89,9 %), Оренбургской области (35,0 %), Республике Мордовия (на 34,1 %) и Удмуртской Республике (на 23,2 %).

В таблице 3 представлена динамика показателей смертности от БОП в различных субъектах Российской Федерации Сибирского федерального округа за первые 6 месяцев 2021 г. по сравнению с соответствующим периодом 2020 г.

Из приведенных данных следует, что во всех регионах Сибирского федерального округа в структуре гастроэнтерологической смертности ведущие позиции занимали болезни печени. В 2020 г. наиболее неблагоприятная ситуация в этом отношении наблюдалась в Кемеровской области, Республике Хакасия и Красноярском крае, а рост смертности от заболеваний печени был самым значительным в Иркутской области и Республике Хакасия.

Таблица 2. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения (БОП) за первые 6 мес. 2021 г. в различных субъектах Российской Федерации Приволжского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2020 г.

Table 2. Digestive disease (DD) mortality dynamics during first 6 months of 2021 vs. same period of 2020 in subjects of Privolzhsky Federal District

Субъект Российской Федерации Subject of Russian Federation	Общие показатели смертности от БОП (↑ — рост, ↓ — снижение) Overall DD mortality rates (↑-growth, ↓-decrease)	Язвенная болезнь Peptic ulcer	Болезни печени Liver diseases	Болезни поджелудочной железы Pancreatic diseases
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	↑6,8 %	↑11,8 %	↑6,7 %	↑13,6 %
Самарская область Samara Region	↓1,9 %	↓5,8 %	↓4,6 %	↓21,0 %
Республика Мордовия Republic of Mordovia	↑50,8 %	↓16,7 %	↑28,6 %	↑34,1 %
Республика Марий Эл Republic of Mari El	↑17,2 %	↑47,6 %	↑20,8 %	↑3,7 %
Кировская область Kirov Region	↑17,2 %	↓8,5 %	↑29,1 %	↑13,3 %
Республика Татарстан Republic of Tatarstan	↑8,2 %	↑33,0 %	↑1,1 %	↑89,9 %
Оренбургская область Orenburg Region	↑0,5 %	↑43,7 %	↓4,3 %	↓35,0 %
Саратовская область Saratov Region	↑17,4 %	↓8,5 %	↑7,3 %	↑13,3 %
Нижегородская область Nizhny Novgorod Region	↑1,5 %	↓3,2 %	↑12,7 %	↓8,0 %
Пензенская область Penza Region	↓4,7 %	↑7,2 %	↓4,9 %	↓16,9 %
Удмуртская Республика Republic of Udmurtia	↑25,2 %	↑52,2 %	↑20,9 %	↑23,2 %
Чувашская Республика Chuvash Republic	↓8,1 %	↓22,0 %	↓9,0 %	↓13,2 %
Пермский край Perm Krai	↑3,4 %	↑41,0 %	↑7,3 %	↑23,6 %
Ульяновская область Ulyanovsk Region	↑30,1 %	↑52,9 %	↑26,8 %	↑6,3 %

За первые 6 месяцев 2021 г. по сравнению с первыми 6 месяцами 2020 г. показатели смертности от болезней печени в определенной мере стабилизировались. Самый высокий прирост смертности от заболеваний печени в 2021 г. был отмечен в Иркутской и Новосибирской областях.

Вторую позицию в структуре гастроэнтерологической смертности занимали болезни поджелудочной железы. Показатели смертности от болезней поджелудочной железы в 2020 г. были наибольшими в Томской области, Красноярском крае и Республике Хакасия. В 2021 г. был зарегистрирован резкий скачок смертности от болезней поджелудочной железы в Республике

Тыва (на 69,8 %). Наибольший рост показателей смертности от язвенной болезни наблюдался в Республике Хакасия (на 13,9 %) и Алтайском крае (на 16,1 %).

Причины повышения смертности от заболеваний органов пищеварения в период пандемии новой коронавирусной инфекции могут быть различными. Прежде всего инфекция COVID-19, а также препараты, применяющиеся для ее лечения, способны вызывать поражения органов пищеварительной системы, а также оказывать неблагоприятное влияние на течение имевшихся у больных гастроэнтерологических заболеваний [1]. Так, назначение больным с коронавирусной

Таблица 3. Динамика показателей смертности от болезней органов пищеварения (БОП) за первые 6 мес. 2021 г. в различных субъектах Российской Федерации Сибирского федерального округа по сравнению с аналогичным периодом 2020 г.

Table 3. Digestive disease (DD) mortality dynamics during first 6 months of 2021 vs. same period of 2020 in subjects of Siberian Federal District

Субъект Российской Федерации	Общие показатели смертности от БОП (↑ — рост, ↓ — снижение)	Язвенная болезнь	Болезни печени	Болезни поджелудочной железы
Республика Хакасия	↑1,4 %	↑13,9 %	↑0,5 %	↓ 3,6 %
Республика Тыва	↓ 19,1 %	↓41,0 %	↓ 34,9 %	↑69,8 %
Алтайский край	↑14,9 %	↑16,1 %	↑ 9,5 %	↑ 31,9 %
Республика Алтай	↓ 15,8 %	↓49,3 %	↓ 31,9 %	↑ 12,3 %
Новосибирская область	↑13,5 %	↑ 8,5 %	↑ 24,1 %	↑20,8 %
Кемеровская область	↑ 3,9 %	↓ 8,0 %	↑13,3 %	↓ 0,5 %
Омская область	↓6,1 %	↓47,8 %	↑6,8 %	↑7,2 %
Красноярский край	↓3,6 %	↓7,3 %	↓8,1 %	↓17,3 %
Иркутская область	↑8,6 %	↑6,9 %	↑ 18,3 %	↑ 3,9 %
Томская область	↑7,7 %	↑6,8 %	↑ 2,8 %	↑ 5,0 %
Subject of Russian Federation	Overall DD mortality rates (↑-growth, ↓-decrease)	Peptic ulcer	Liver diseases	Pancreatic diseases
Republic of Khakassia	↑1.4 %	↑13.9 %	↑0.5 %	↓ 3.6 %
Republic of Tuva	↓ 19.1 %	↓41.0 %	↓ 34.9 %	↑69.8 %
Altai Krai	↑14.9 %	↑16.1 %	↑ 9.5 %	↑ 31.9 %
Republic of Altai	↓ 15.8 %	↓49.3 %	↓ 31.9 %	↑ 12.3 %
Novosibirsk Region	↑13.5 %	↑ 8.5 %	↑ 24.1 %	↑20.8 %
Kemerovo Region	↑ 3.9 %	↓ 8.0 %	↑13.3 %	↓ 0.5 %
Omsk Region	↓6.1 %	↓47.8 %	↑6.8 %	↑7.2 %
Krasnoyarsk Krai	↓3.6 %	↓7.3 %	↓8.1 %	↓17.3 %

инфекцией антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромботических осложнений повышает риск развития желудочно-кишечных кровотечений (особенно у пациентов пожилого возраста, с сопутствующей хронической болезнью почек, а также имевших в анамнезе язвенную болезнь) [2–5].

Было показано, что SARS-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром)] способен проникать в цитоплазму гепатоцитов и поражать ткань печени, что проявляется повышением уровня трансаминаз, билирубина, удлинением протромбинового времени, снижением уровня альбумина [6]. Эти неблагоприятные эффекты в комбинации с гепатотоксическим действием лекарственных препаратов, применяющихся для лечения инфекции COVID-19, приводят к ухудшению течения исходно имевшихся у больных хронических заболеваний печени, способствуя развитию декомпенсации цирроза печени,

прогрессированию хронической печеночной недостаточности и развитию на ее фоне острой печеночной недостаточности [7–12]. Так, в США в период пандемии новой коронавирусной инфекции смертность населения от хронических заболеваний печени возросла с 11,0 на 100 000 в 2017 г. до 13,8 на 100 000 в 2020 г. [13].

В период пандемии инфекции COVID-19 возникли трудности с оказанием специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения. Во многих субъектах Российской Федерации (в частности, в большинстве регионов Сибирского федерального округа) произошло перепрофилирование и фактическое закрытие гастроэнтерологических отделений. При этом многие гастроэнтерологи были привлечены к борьбе с новой коронавирусной инфекцией.

Аналогичные проблемы существуют в настоящее время и в других странах. Как отметил Н. Chin [14], пандемия коронавирусной инфекции обнажила «неприятную правду» (uncomfortable

truth) о системе здравоохранения в США (включая существующие подходы к ведению больных с хроническими заболеваниями), которая не смогла поддержать на оптимальном уровне оказание пациентам медицинской помощи.

За первые 3 месяца локдауна, объявленного в Словакии (март — май 2020 г.), на 60 % упала выявляемость хронических заболеваний печени и на 52 % возросли показатели смертности среди данной группы больных [15]. Сокращение числа коек в отделениях интенсивной терапии и перепрофилирование центров трансплантации в ковидные центры способствовали уменьшению числа операций трансплантации печени и привели к снижению выживаемости больных с циррозом печени, имеющих варикозно расширенные вены пищевода, а также пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [12, 16].

Больные, наблюдающиеся в отделении гастроэнтерологии и гепатологии главного госпиталя Вены, сообщили, что в условиях ограничений, установленных государственной системой здравоохранения, они испытывали сложности в отношении контактов со своими лечащими врачами. У пациентов с циррозами печени это привело к повышению показателей по шкале MELD и росту уровня смертности [17]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции уменьшилось число проводимых процедур ЭРХПГ и ухудшилась выявляемость рака поджелудочной железы, который к тому же стал диагностироваться на более поздней стадии [18–20].

Повышению смертности от заболеваний печени и поджелудочной железы способствовало и увеличение употребления населением алкогольных напитков, которое в условиях изменения привычного образа жизни, социальной изоляции и финансовых трудностей было отмечено многими авторами [12, 15].

Рост показателей смертности в период пандемии коронавирусной инфекции коснулся не только гастроэнтерологических заболеваний. Отмечено повышение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, деменции [14].

В условиях пандемии инфекции COVID-19 и связанных с ней ограничений, а также уменьшения числа гастроэнтерологических коек и числа врачей-гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь больным с заболеваниями органов пищеварения, большое значение имеет совершенствование амбулаторно-поликлинической службы оказания квалифицированной и специализированной помощи пациентам с гастроэнтерологическими заболеваниями. Важную роль в этом процессе приобретает дистанционное консультирование больных с заболеваниями органов пищеварения.

Не меньшее значение имеет повышение образовательного уровня гастроэнтерологов и врачей общей практики, направленное на приобретение

ими знаний особенностей оказания медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения в период инфекции COVID-19. Этим вопросам уделялось большое внимание в ходе недавно прошедших симпозиумов Объединенной Российской гастроэнтерологической недели, сессий Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии, а также вебинаров, регулярно проводимых в рамках Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Следует также отметить, что в период пандемии коронавирусной инфекции, несмотря на имеющиеся трудности, активно продолжались научные исследования, касающиеся, в частности, микробиоты кишечника. Так, изучение ее состава у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показало, что между группой пациентов с ХСН и лицами контрольной группы существуют различия в пропорциях определенных представителей микробной флоры кишечника на уровне доменов, бактериальных типов и семейств. Кроме того, было выявлено снижение микробного разнообразия в основной группе пациентов, что указывает на способность ХСН влиять на состав кишечной микробиоты [21].

В рандомизированном контролируемом открытом исследовании было показано, что у больных с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, диарея, отмечавшаяся при поступлении у 11,5 %, исчезала у больных, принимавших мульти-штаммовый пробиотик, содержащий *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, и *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301, достоверно в более ранние сроки (1–4 дня), чем в контрольной группе. При этом диарея при пребывании в стационаре и применении одного антибиотика развивалась в основной группе достоверно реже (соответственно 0 и 12,5 % пациентов) [22]. В ноябре 2020 г. под эгидой Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) в онлайн-формате прошла конференция «Микробиота желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Вирусы и бактерии». В мероприятии приняли участие свыше 1300 врачей различных специальностей. В ходе конференции сотрудниками кафедры и Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского Университета) были представлены убедительные клинические данные, согласно которым кишечная микробиота у больных с инфекцией COVID-19 оказывает существенное влияние на функции внутренних органов за счет регуляции выраженности про- и противовоспалительного иммунного ответа, которое может быть нарушено как самой коронавирусной инфекцией, так и нерациональным назначением лекарственных препаратов [23].

Не вызывает сомнений, что успешная реализация мероприятий, направленных на улучшение оказания медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения, и повышение образовательного уровня врачей, а также

внедрение в практику результатов научных исследований смогут привести к снижению смертности от гастроэнтерологических заболеваний в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(3):7–13. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(3):7–13 (In Russ)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
2. Patel P., Sebgupta N. PPIs and beyond: A framework for managing anticoagulation-related gastrointestinal bleeding in the era of COVID-19. Dig Dis Sci. 2020;65(8):2181–6. DOI: 10.1007/s10620-020-06408-x
3. Melazzini F., Lenti M.V., Mauro A., De Grazia F., Di Sabatino A. Peptic ulcer disease as a common cause of bleeding in patients with coronavirus disease 2019. Am J Gastroenterol. 2020;115(7):1139–40. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000710
4. Mauro A., De Grazia F., Lenti M.V., Penagini R., Frego R., Ardizzone S., et al. Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021;45(3):101521. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.07.025
5. Chen J., Hang Y. Characteristics, risk factors and outcomes of gastrointestinal hemorrhage in COVID-19 patients: A meta-analysis. Pak J Med Sci. 2021;37(5):1524–31. DOI: 10.12669/pjms.37.5.4351
6. Liu S., Tang M.-M., Gong Z.-Ch., Sun S.-S. COVID-19 in gastroenterology and hepatology: Lessons learned and questions to be answered. World J Clin Cases. 2021;9(17):4199–209. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i17.4199
7. Tellez L., Mateos R.M.M. COVID-19 and liver disease: An update. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(8):472–80. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.006
8. Iavarone M., D'Ambrosia R., Soria A., Triolo M., Pugliese N., Del Poggio P., et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. J Hepatol. 2020;73(5):1063–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001
9. Oyelade T., Algahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: An early systematic review and meta-analysis. Trop Med Infect Dis. 2020;5(2):80. DOI: 10.3390/tropicalmed5020080
10. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. Aliment. Pharmacol Ther. 2020;52(2):267–75. DOI: 10.1111/apt.15813
11. Su H.-Y., Hsu Y.-C. Patients with cirrhosis during the COVID-19 pandemic: Current evidence and future perspectives. World J Clin Cases. 2021;9(13):2951–68. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i13.2951
12. Hunt R.H., East J.E., Lanas A., Malfertheiner P., Satsangi J., Scarpignato C., Webb G.W. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. Dig Dis. 2021;39(2):119–39. DOI: 10.1159/000512152
13. Kim D., Bonham C.A., Konyn P., Cholankeril G., Ahmed A. Mortality trends in chronic liver disease and cirrhosis in the United States, before and during COVID-19 pandemic. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;S1542-3565(21)00723-0. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.07.009
14. Chin M.H. Uncomfortable truths – what Covid-19 has revealed about chronic-disease care in America. N Engl J Med. 2021;385:1633–6. DOI: 10.1056/NEJMp2112063
15. Sciadny L., Koller T., Adamcova-Selcanova S., Vnenckova J., Jzncekova D., Durajova V., et al. Challenging management of severe chronic disorders in acute pandemic situation: Chronic liver disease under COVID-19 pandemic as the proof-of-principle model to orchestrate the measures in 3PM context. EPMA J. 2021;12(1):1–14. DOI: 10.1007/s13167-021-00231-8
16. Mikolasevic I., Bozic D., Pavic T., Ruzic A., Hauser G., Radic M. Liver disease in the era of COVID-19: Is the worst yet to come? World J Gastroenterol. 2021;27(36):6039–52. DOI: 10.3748/wjg.v27.i36.6039
17. Hartl L., Semmler G., Hofer B.S., Schirwani N., Jachs M., Simbrunner B., et al. COVID-19-related downscaling of in-hospital liver care decreased patient satisfaction and increased liver-related mortality. Hepatol Commun. 2021;5(10):1660–75. DOI: 10.1002/hep4.1758
18. Donato G., Forti E., Mutignani M., Latwerra V.A., Arese D., Coppola F., et al. A multicenter survey on endoscopic retrograde cholangiopancreatography during the COVID-19 pandemic in northern and central Italy. Endosc Int Open. 2021;9(4):E629–34. DOI: 10.1055/a-1380-3419
19. Morais S., Antunes L., Rodrigues J., Fontes F., Bento M.J., Lunet L. The impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on the diagnosis and treatment of cancer in Northern Portugal. Eur J Cancer Prev. 2021. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000686. Online ahead of print.
20. Buscarini E., Benedetti A., Monica F., Luigi P. Butti F., Cameletti M., et al. Changes in digestive cancer diagnosis during the SARS-CoV-2 pandemic in Italy: A nationwide survey. 2021;53(6):682–8. DOI: 10.1016/j.dld.2021.02.021
21. Фадеева М.В., Кудрявцева А.В., Краснов Г.С., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. Кишечная микробиота у больных хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(2):35–44. [Fadeeva M.V., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Skhirtladze M.R., Ivashkin V.T. Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Heart Failure and Systolic Dysfunction. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(2):35–44 (In Russ)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-35-44
22. Ivashkin V., Fomin V., Moiseev S., Brovko M., Maslennikov R., Ulyanin A., et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactobacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021;1–9. DOI: 10.1007/s12602-021-09858-5
23. Ульянин А.И. Онлайн-конференция Научного общества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) «Микробиота желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Вирусы и бактерии» 14.11.2020. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2020;30(6):86–8. [Ulyanin A.I. "Gastrointestinal Microbiota in Children and Adults. Viruses and Bacteria", an online conference of Scientific Society for the Study of Human Microbiome 14.11.2020. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2020;30(6):86–8 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-86-88

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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); главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

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 медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119435 Москва, Погодинская ул., д.1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа.

Контактная информация: al_op@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет (ДВГМУ)» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД); главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа.

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

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; председатель Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

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); главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа.

Контактная информация: ks.med@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology), Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str. 1., bld. 1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

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 P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief External Expert (gastroenterology) of Privolzhsky Federal District.

Contact information: al_op@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Clinic of Internal Medicine, Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, Far-Eastern Railways; Chief External Expert (gastroenterology) of Far-Eastern Federal District.

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

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research and Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Saint-Petersburg State University; Chairman, Saint-Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists; Chief External Expert (gastroenterology) of Northwestern Federal District.

Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7/9.

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); Chief External Expert (gastroenterology) of Central Federal District.

Contact information: ks.med@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

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

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

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа. Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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 РАН», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС); главный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа. Контактная информация: gastro@imprn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of Gastroenterology Centre, Territorial Clinical Hospital No 2; Chief External (gastroenterology) Expert of Southern Federal District. 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 Chair of Hospital Therapy No. 1; Rector, Dagestan State Medical University; Chief External Expert (gastroenterology) of North-Caucasian Federal District. Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru; 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; Chief External Expert (gastroenterology) of Ural Federal District. Contact information: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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; Chief External Expert (gastroenterology) of Siberian Federal District. Contact information: gastro@imprn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.

Поступила: 01.11.2021 Принята: 03.11.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 01.11.2021 Accepted: 03.11.2021 Published: 15.11.2021



Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан

А.В. Нерсесов¹, Д.А. Кайбуллаева¹, В.С. Рахметова², И.А. Лозинская³,
А.К. Курмангалиева⁴, В.С. Аюпова⁵, А.Б. Оразбаева⁶, А.К. Канабаева⁷, Ю.О. Шульпекова^{8,*}

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан

² НАО «Медицинский университет города Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

³ КГП «Областная клиническая больница, Караганда» Управления здравоохранения Карагандинской области, Республика Казахстан

⁴ Областная клиническая больница, Чимкент, Республика Казахстан

⁵ Городская поликлиника № 5, Алма-Ата, Республика Казахстан

⁶ Медицинский центр ICLINIC, Нур-Султан, Республика Казахстан

⁷ Медицинский центр ТОО «Бета и К», Алма-Ата, Республика Казахстан

⁸ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Настоящее многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проведено с целью получения дополнительных данных об эффективности и безопасности применения препарата гимекромон (Одестон) в повседневной клинической практике. В задачи исследования входили клиническая характеристика пациентов, оценка действия Одестона в лечении билиарной боли и изменении показателей опорожнения желчного пузыря, оценка приверженности к терапии и удовлетворенности эффектом лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось с июля 2020 по апрель 2021 г. на базе 60 исследовательских центров в 4 городах Республики Казахстан. В исследование включали пациентов с наличием показаний к назначению Одестона в соответствии с инструкцией по применению. Были предусмотрены 2 визита пациента и промежуточный контакт по телефону. Для характеристики билиарной боли применялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и опросник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); также анализировали выраженность сопутствующих симптомов, характер стула, качество жизни по опроснику Short Form Survey-12 (SF-12). В качестве первичного критерия эффективности принята доля случаев снижения выраженности симптомов $\geq 50\%$; вторичного критерия эффективности — доля случаев повышения оценки качества жизни по SF-12 ≥ 10 баллов. Приверженность к лечению оценена по числу дней приема Одестона. Удовлетворенность лечением оценена по 5 градациям от «полностью удовлетворен», до «полностью не удовлетворен».

Результаты. В исследование включены 877 пациентов, 68,2 % женщин и 31,8 % мужчин; средний возраст $46,0 \pm 14,9$ года. Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 65,3 % пациентов, хронический бескаменный холецистит — 51,4 %, неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — 8,9 %, билиарный сладж — 38,4 %, функциональное расстройство сфинктера Одди — 5,3 % пациентов. Доза Одестона назначалась по усмотрению врача. В группе А пациенты получали 600 мг ($n = 89$), в группе В — 1200 мг Одестона в сутки ($n = 788$). В группе В отмечено больше случаев отчетливого влияния боли на повседневную активность. В обеих группах на фоне лечения средние показатели ВАШ уменьшились до 1 балла, первичный критерий эффективности терапии достигнут в группе А у 77,3 %, в группе В — у 79,8 % ($p < 0,05$). В обеих группах отмечено уменьшение доли случаев запора и диареи ($p < 0,001$), повышение средних показателей физического и ментального функционирования ($p < 0,001$), хотя не установлен вторичный критерий эффективности (изменение показателя SF-12 ≥ 10 баллов). По данным УЗИ, уменьшилась частота выявления билиарного сладжа, отмечено увеличение степени опорожнения желчного пузыря ($p < 0,001$). 77,4 % пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении 21 дня. Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В ($p = 0,027$).

Выводы. Установлено влияние билиарной боли на повседневную активность, частое сочетание билиарной боли с другими симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта. Показана достаточно высокая

эффективность Одестона в лечении билиарной боли, коррекции диспепсических расстройств и нарушении стула, более высокая удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность.

Ключевые слова: функциональные билиарные расстройства, хронический бескаменный холецистит, билиарная боль, гимекромон

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке АО «Адамед Фарма» в Республике Казахстан.

Для цитирования: Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С., Оразбаева А.Б., Канабаева А.К., Шульпекова Ю.О. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan

Alexander V. Nersesov¹, Dzhamilya A. Kaybullayeva¹, Venera S. Rakhmetova², Irina A. Lozinskaya³, Asem K. Kurmangaliev⁴, Venera S. Ayupova⁵, Aida B. Orazbaeva⁶, Ayzhan K. Kanabaeva⁷, Yuliya O. Shulpekova^{8,*}

¹ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

³ Regional Clinical Hospital, Karaganda, Republic of Kazakhstan

⁴ Regional Clinical Hospital, Chimkent, Republic of Kazakhstan

⁵ City Outpatient Clinic No. 5, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁶ ICLINIC Medical Centre, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

⁷ "Beta i K" Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan

⁸ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. This multicentre prospective non-interventional observational study was conducted to obtain additional data about Odeston efficacy and safety in routine clinical practice. The objectives of the study included collection of clinical characteristics of patients, evaluation of Odeston effects in treatment of biliary pain and changes in the gallbladder emptying, evaluation of compliance to therapy, and treatment effect satisfaction.

Materials and methods. The study was conducted from July 2020 to April 2021 at the premises of 60 study sites in 4 cities of the Republic of Kazakhstan. Patients having indications for Odeston administration according to the patient leaflet were enrolled. The study included 2 patient visits and an intermediate telephone contact. A visual analogue scale and RAPID questionnaire were used to characterise biliary pain; severity of associated symptoms, bowel habit and a quality of life according the SF-12 were also assessed. A rate of a ≥ 50 % reduction in symptom severity was used as a primary efficacy criterion; a rate of a ≥ 10 improvement in the SF-12 quality of life score was used as a secondary efficacy criterion. Compliance to treatment was evaluated using a number of days on Odeston. Treatment satisfaction was assessed using 5 grades.

Results. 877 patients, 68.2 % of females and 31.8 % of males, were included in the study; the mean age was 46.0 ± 14.9 years. Primary functional biliary disorder was diagnosed in 65.3 % of patients, chronic non-calculous cholecystitis — 51.4 %, uncomplicated gallbladder disease — in 8.9 %, biliary sludge — 38.4 %, sphincter of Oddi functional disorder — 5.3 % of patients. A dose of Odeston was prescribed at the discretion of the physician. Group A patients received 600 mg ($n = 89$), group B received 1200 mg of Odeston a day ($n = 788$). In group B, an incidence of pronounced pain interference with daily living activities was higher. In both groups, the mean VAS scores were reduced to 1 point on treatment, a primary efficacy criterion was achieved in 77.3 % of patients in group A and in 79.8 % of patients in group B, $p < 0.05$. In both groups, a reduction in the incidence of constipation and diarrhea ($p < 0.001$) and an increase in the mean scores of physical and mental functioning were noted ($p < 0.001$, though a secondary efficacy criterion was not achieved ($a \geq 10$ change in the SF-12 score)). A prevalence of ultrasonographic signs of biliary sludge was reduced, and an increased gallbladder emptying was observed ($p < 0.001$). 77.4 % of patients in a total group of patients reported about drug administration for 21 days. A number of patients who were completely satisfied with treatment was higher in group B ($p = 0.027$).

Conclusions. It was found that biliary pain interfered with daily living activities and commonly accompanied by other symptoms of gastrointestinal dysmotility. Odeston effectively reduces the severity of biliary pain, corrects dyspeptic disorders and normalizes stool pattern in patients with functional and organic diseases of the biliary system. Treatment satisfaction was higher with a dose of 1200 mg a day, particularly in more pronounced interference of pain with daily living activities.

Key words: functional biliary disorders, chronic non-calculous cholecystitis, biliary pain, hymecromone

Conflict of interests. The publication was prepared with the support of JSC "Adamed Pharma" in the Republic of Kazakhstan.

For citation: Nersesov A.V., Kaybullayeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., Orazbaeva A.B., Kanabaeva A.K., Shulpekova Yu.O. Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Введение

Заболевания желчевыводящих путей — одна из наиболее частых причин обращения пациентов к гастроэнтерологу, терапевту или врачу общей практики.

Частота первичных функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди составляет порядка 5–10 %. Благодаря разработке Римских критериев диагностики функциональных билиарных расстройств [1] взгляд на эту проблему становится более унифицированным. Однако в реальной практике по сей день распространены несколько устаревшие подходы к диагностике и формулировке диагноза (например, «хронический некалькулезный холецистит»), что затрудняет сопоставление данных по распространенности и эффективности лечения билиарных дисфункций. По современным представлениям, в основе возникновения приступов боли при функциональных билиарных расстройствах лежит нарушение оттока желчи вследствие отсутствия нормального расслабления сфинктера пузырного протока и сфинктера Одди и нарушения опорожнения желчного пузыря. Такие изменения объясняют нарушением чувствительности к действию холецистокинина и местных рефлексов, развитием минимального воспаления [2]. Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой, но не является классической желчной коликой, свойственной желчнокаменной болезни (ЖКБ). Функциональные билиарные расстройства могут сочетаться с нарушением моторики других органов пищеварения, что объясняет наличие диспепсических симптомов и нарушений функций кишечника у таких пациентов [3, 4].

Частота выявления ЖКБ у евразийского населения составляет порядка 10 %. Хотя в подавляющем большинстве случаев ЖКБ характеризуется неосложненным течением (протекает без приступов механической обструкции желчных путей, колики и острого холецистита), при этом заболевании часто отмечаются диспепсические симптомы, которые можно объяснить нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и адекватного желчеотделения в период пищеварения. У пациентов с неосложненной ЖКБ нередко регистрируются вздутие и чувство переполнения в подложечной области после еды, тошнота при употреблении жирной пищи, проявления дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, повышенное газообразование, возможны нарушения стула [5].

Билиарный сладж рассматривается некоторыми исследователями как начальная стадия ЖКБ, однако в большинстве случаев, вероятнее всего, он представляет собой отдельный синдром — в связи

с отсутствием прогрессирования в 40 % и обратимостью в 40 % случаев. Билиарный сладж связывают с нарушенным опорожнением желчного пузыря в условиях высокой литогенности желчи и гиперпродукции муцина. Билиарная боль при сладже может быть обусловлена нарушением оттока желчи вследствие обструкции кристаллами желчи или нарушения расслабления сфинктеров [6].

Функциональное расстройство сфинктера Одди связывают главным образом с предшествующей холецистэктомией, нарушением пузырно-сфинктерных рефлексов, повышением объемной нагрузки на холедох, прохождением кристаллов желчи. Это заболевание регистрируется примерно у 1,5 % пациентов с удаленным желчным пузырем, значительно чаще у женщин [1, 7].

Поскольку в основе приступов боли при описанных заболеваниях желчных путей, как правило, лежит спазм сфинктеров («функциональная обструкция») или прохождение кристаллов желчи (элементы механической обструкции), для их лечения широко применяются спазмолитики различных классов, иногда в сочетании с препаратами урсodeоксихолевой кислоты (УДХК). Для снижения риска системного действия и нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам, наиболее селективно действующим на желчные пути.

Спазмолитиком с высокой селективностью действия на желчные пути является гимекромон (Одестон) — синтетическое производное умбеллиферона, содержащегося во многих лекарственных растениях. При приеме внутрь гимекромон всасывается в начальных отделах тонкой кишки, поступает по воротной вене в печень, где захватывается переносчиком органических анионов 2 (organic anions transporting protein 2, OATP 2) на базолатеральной мембране гепатоцитов. В клетке гимекромон связывается с глюкуроновой кислотой и затем экспортируется в желчь с участием белка множественной лекарственной резистентности 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), сопряженно с секрецией натрия, калия, диффузией воды [8]. Поступая с желчью в начальные отделы тонкой кишки, гимекромон включается в энтерогепатическую циркуляцию (при первом прохождении через печень в системный кровоток поступает не более 3 % действующего вещества). Высокая селективность действия на желчные пути объясняется именно такой особенностью фармакокинетики.

Основной эффект гимекромона (Одестона) — спазмолитический. В клеточных экспериментах показано, что действие гимекромона реализуется в присутствии NO-синтазы, т.е., вероятно,

посредством повышения содержания цГМФ в гладкомышечных клетках [9, 10]. Есть данные о блокирующем влиянии кумариновых производных, к которым по химической структуре относится гимекромон, на кальциевые каналы, сопряженные с ацетилхолиновым рецептором [11]. Препарат не взаимодействует непосредственно с ацетилхолиновыми рецепторами [9].

Эффект гимекромона изучен в клинических и экспериментальных работах, в том числе при функциональных билиарных расстройствах и у перенесших холецистэктомию [12–15]. Опираясь на результаты этих работ, можно заключить, что препарат улучшает отток желчи через сфинктер Одди и эффективно купирует билиарную боль функционального (невоспалительного и неопухолового) происхождения. Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [16]. Для снижения литогенности желчи и медикаментозного литолиза препарат можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Показан выраженный эффект такой комбинации в лечении билиарного сладжа [17]. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании показан эффект гимекромона в купировании диспепсических расстройств, которые нередко сопровождают заболевания желчевыводящих путей [18].

Целью настоящего исследования было изучение опыта применения гимекромона (Одестона, производства АО «Адамед Фарма», Польша, РК-ЛС-5 № 012938 от 26.10.2018 г.) практическими врачами Республики Казахстан с целью конкретизации данных об эффективности и безопасности применения препарата.

В задачи исследования входила оценка спазмолитического эффекта препарата Одестон в купировании билиарной боли у клинически разнородных групп пациентов, оценка приверженности пациентов к терапии и удовлетворенности эффектом лечения через 21 день от начала терапии.

Материалы и методы

Исследование построено как многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное и проводилось в период с июля 2020 по апрель 2021 года на базе 60 исследовательских центров в 4 крупных городах Республики Казахстан: Нур-Султане, Алма-Ате, Караганде, Чимкенте. Протокол соответствовал приказам министра здравоохранения Республики Казахстан № 142 от 2 апреля 2018 года «Об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований, клинических исследований, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*, а также требований к доклиническим и клиническим базам», № ҚР ДСМ-310/2020 от 21 декабря 2020 года «Об утверждении правил проведения биомедицинских

исследований и требований к исследовательским центрам», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование получило одобрение Центральной комиссии по биоэтике при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан (выписка из Протокола № 8 от 29 июня 2020 года), локальных этических комиссий медицинских организаций, принимавших участие в данном клиническом исследовании. Список врачей-исследователей (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) генерировался случайным образом.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, у которых имелись показания к назначению препарата Одестон (гимекромон) в соответствии с инструкцией по применению: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, вторичная дисфункция желчевыводящих путей на фоне неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа, хронического бескаменного холецистита, функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии (в части случаев формулировалось как «постхолецистэктомический синдром»).

В исследование не включались пациенты с наличием противопоказаний, перечисленных в инструкции по медицинскому применению препарата Одестон (гиперчувствительность к препарату, непроходимость желчевыводящих путей; почечная/печеночная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь, гемофилия), страдающие холангитом, декомпенсированным сахарным диабетом, беременные или кормящие женщины, злоупотребляющие алкоголем и психотропными веществами, с обострением психических заболеваний и любого хронического заболевания, требующим неотложных мероприятий; наличием заболеваний или отклонений по данным лабораторного и инструментального обследования, которые, по мнению врача, могли повлиять на безопасность лечения или приверженность пациента к приему Одестона или потребовать назначения запрещенных в исследовании препаратов; а также пациенты, участвовавшие в других клинических испытаниях в течение 3 месяцев до включения в данное исследование.

К *запрещенной* в ходе исследования *терапии* относились морфин и другие опиоидные анальгетики, прокинетики, спазмолитики других классов (включая нитраты, блокаторы кальциевых каналов, миотропные спазмолитики, антихолинергические препараты), непрямые антикоагулянты. Другие препараты, включая УДХК и антисекреторные средства, относились к разрешенной терапии.

В ходе исследования были предусмотрены этап отбора, совпадающий с визитом 1, последующий визит 2 и промежуточный контакт с пациентом по телефону (рис. 1). Для оценки выраженности билиарной боли применялась 10-балльная

визуальная аналоговая шкала (ВАШ), в которой 0 баллов соответствует полное отсутствие боли, 10 баллов — максимальная интенсивность боли; пациент должен обозначить интенсивность испытываемых им приступов боли в правом подреберье в течение 1 минуты. Влияние боли на повседневную активность оценивалось по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data), в котором ≤ 5 баллов соответствуют отсутствию заметного влияния боли на повседневную активность, 6–10 баллов указывают на небольшое ограничение активности, 11–20 баллов — на умеренное ограничение активности, ≥ 21 балла — на выраженное ограничение активности. Кроме того, анализировали выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) по пятибалльной шкале Ликерта, качество жизни по опроснику SF-12 (Short Form Survey-12), консистенцию кала по Бристольской шкале форм кала.

В качестве *первичного критерия эффективности* принята доля пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли и других симптомов ≥ 50 % от исходного уровня, а также улучшение ультразвуковых параметров, характеризующих состояние желчевыводящих путей. *Вторичный критерий эффективности* подразумевал оценку доли пациентов с клинически значимым (≥ 10 баллов) повышением оценки качества жизни по шкале SF-12.

Приверженность к лечению оценивалась на основании опроса пациента (по числу дней приема Одестона). В качестве критерия высокой приверженности к лечению принято выполнение ≥ 90 % 21-дневной продолжительности терапии. *Удовлетворенность* пациента лечением оценивали по 5 градациям: «полностью удовлетворен (а)», «скорее удовлетворен (а)», «отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности», «скорее не удовлетворен (а)», «полностью не удовлетворен (а)».

На визите 1 врач-исследователь принимал решение о включении в исследование (отбор пациентов) на основании имеющихся клинических данных и показаний к назначению Одестона — первичных функциональных билиарных расстройств или дисфункции желчевыводящих путей в рамках неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа. При постановке диагноза первичных функциональных билиарных расстройств лечащие врачи опирались на критерии диагностики, представленные в IV Римском консенсусе [1]. У пациентов оценивались такие факторы, как статус курения, наличие психоэмоциональных расстройств; у женщин регистрировались цикличность менструального цикла/менопауза, прием контрацептивов, заместительной гормональной терапии. Также на визите 1 регистрировались демографические характеристики, основные физиологические показатели (вес, рост, ИМТ, температура тела). Для оценки

билиарной боли применялись объективные инструменты: 10-балльная ВАШ, а также влияние боли на повседневную активность по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data). Также применялся опросник для оценки качества жизни SF-12 (Short Form Survey-12). Выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) оценивали по семибалльной шкале Ликерта, консистенцию кала — по Бристольской шкале. Регистрировалась сопутствующая терапия и результаты предшествующего лабораторного исследования: общего и биохимического анализа крови с оценкой активности АСТ, АЛТ, ЩФ, уровня билирубина, глюкозы, липидных фракций. Для объективизации результата терапии в отсутствие желчных камней применялось ультразвуковое исследование с желчегонным завтраком: оценка степени опорожнения желчного пузыря через 10, 15, 30 мин.

Пациенту назначали лечение Одестона в дозе 200 или 400 мг 3 раза в день за полчаса до еды (600 или 1200 мг в сутки) на 21 день (в соответствии с локальной инструкцией по медицинскому применению препарата). Вопрос о дозировке Одестона решался по усмотрению врача-исследователя, главным образом, исходя из выраженности боли и степени ее влияния на повседневную активность.

Промежуточный контакт с пациентом по телефону происходил на 10 ± 5 дней от момента начала приема Одестона. При этом регистрировались факты продолжения или прекращения приема препарата и возможные нежелательные явления (НЯ).

На визите 2 («окончание терапии» — день 21 ± 5) лечение Одестона прекращалось. На этом визите регистрировались именно те случаи, в которых продолжительность терапии составила 21 день. Проводилось физикальное исследование пациента, оценивались жалобы, выраженность билиарной боли по ВАШ, сопутствующие симптомы, консистенция кала, сопутствующая терапия, возможные НЯ, заполнялся опросник SF-12. Оценивались приверженность пациента к лечению по опросу пациента (по числу дней приема Одестона), а также удовлетворенность пациента лечением. У пациентов, завершивших прием Одестона по рекомендуемой схеме (21 ± 5 дней), проводилась повторная ультразвуковая оценка функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей с желчегонным завтраком.

Статистическая обработка. Для сравнения результатов в двух группах для непрерывных переменных использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; для изучения статистической связи между схемой лечения и статусом курения применяли хи-квадрат тест; для изучения статистической связи между схемой лечения и всех номинальных переменных — частотный анализ сравнения долей (процентов) посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все

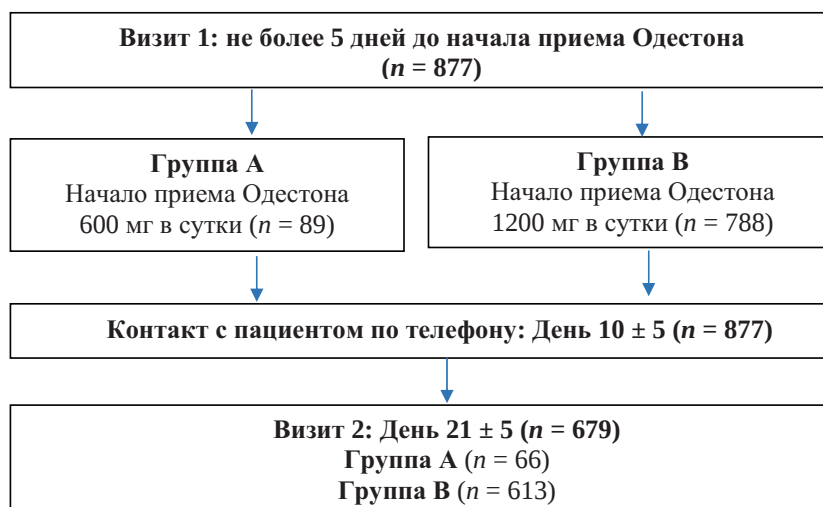


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования

статистические расчеты по данному протоколу проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4

Всего были отобраны для участия в исследовании 877 пациентов (рис. 1). Исходя из назначенной дозы Одестона все пациенты были распределены в две группы: группу А — получавших 600 мг Одестона в сутки ($n = 89$) и группу В — получавших 1200 мг Одестона в сутки ($n = 788$). Результаты лечения и наблюдения этих пациентов использовали для анализа эффективности, безопасности и приверженности к терапии.

Результаты исследования

Демографическая и клиническая характеристика исследуемых групп. В исследование включены 877 пациентов, из них 598 (68,2 %) женщин и 279 (31,8 %) мужчин, средний возраст пациентов составил $46,0 \pm 14,9$ года. Пациенты курировались амбулаторно врачами общей практики и терапевтами (в 77 % случаев) и гастроэнтерологами (в 23 % случаев).

Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 573 (65,3 %) пациентов, хронический бескаменный холецистит с дисфункцией билиарного тракта — у 451 (51,4 %), неосложненная ЖКБ с дисфункцией билиарного тракта — у 77 (8,9 %), билиарный сладж — у 337 (38,4 %), функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС)) — у 47 (5,3 %) пациентов.

Таким образом, в значительной доле случаев у пациентов было установлено сочетание заболеваний или синдромов, в большинстве случаев — сочетание «первичного функционального билиарного расстройства» и «хронического некалькулезного холецистита», а также «билиарного сладжа». Такие ситуации могли быть обусловлены наличием

ранее уже существовавшего в медицинской документации диагноза «хронический некалькулезный холецистит» или выявлением билиарного сладжа при очередном обследовании.

При анализе социального положения установлено, что 744 (84,8 %) пациента состояли в браке и 133 (15,2 %) не имели супруга на момент проведения исследования. У 502 (57,2 %) пациентов было высшее образование, у 370 (41,9 %) — неоконченное высшее или среднее специальное. В зависимости от характера трудовой деятельности участники исследования распределились следующим образом: нетяжелым физическим трудом занимались 306 (34,9 %), среднетяжелым и тяжелым физическим трудом — 93 (10,6 %) и 11 (1,3 %), соответственно и умственным трудом — 467 (53,2 %) пациентов. На момент участия в исследовании активными курильщиками были 126 (14,4 %), курили в прошлом 132 (15,1 %) и не курившими никогда были 619 (70,6 %) пациентов.

178 (29,7 %) женщин были в периоде менопаузы, у 420 (70,3 %) менструальный цикл был сохранен. Контрацептивные препараты и заместительную гормональную терапию принимали, соответственно, 38 и 12 женщин (6,4 и 1,4 % в общей группе пациентов).

Наличие психических заболеваний (шизофрении, тревожных и депрессивных, когнитивных расстройств) установлено у 20 (2,3 %) участников.

Предшествующую терапию (более чем за 3 недели до включения в настоящее исследование) гимекромонам получали 137 (15,6 %), миотропными спазмолитиками пользовались 557 (63,5 %), холинолитическими средствами — 81 (9,2 %), урсодеоксихолевой кислотой — 277 (31,6 %), нестероидными противовоспалительными средствами — 195 (22,2 %), опиоидными анальгетиками — 14 (1,6 %), антибактериальными препаратами — 133 (15,2 %) пациента.

В связи с наличием приступов билиарной боли и диспепсических расстройств всем пациентам на визите 1 была назначена терапия Одестон; вопрос о дозировке 600 или 1200 мг в сутки решался самостоятельно лечащим врачом, было рекомендовано принимать препарат в течение 21 дня.

С целью сравнения эффективности и безопасности двух режимов лечения Одестон были выделены 2 группы пациентов: получавшие гимекромон в дозе 200 мг 3 раза в день (группа А, $n = 89$) и в дозе 400 мг 3 раза в день (группа В, $n = 788$). Таким образом, Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг — в 89,9 % случаев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов (группа А: средний возраст $46,6 \pm 16,1$ года, мужчин 28 (31,5 %); группа В: средний возраст $46,0 \pm 14,8$ года, мужчин 251 (31,9 %), $p < 0,05$). Между группами не было достоверных различий по статусу курения, частоте психических расстройств ($p < 0,05$). Подавляющая часть пациентов в обеих группах занималась умственным или нетяжелым физическим трудом ($n = 773$ (88,1 %)). Также не установлено значимых различий по гормональному статусу у женщин: цикличности менструального цикла, менопаузе, приему контрацептивов и заместительной гормональной терапии ($p = 0,786, 0,102, 0,344, 1,0$ соответственно). Не отмечено различий и по характеру лечения за предшествующий год: приему гимекромона ($p = 0,646$), урсодеоксихолевой кислоты ($p = 0,279$), спазмолитиков ($p = 0,203$), холинолитиков ($p = 0,080$), нестероидных противовоспалительных препаратов ($p = 0,106$), антибактериальных препаратов ($p = 0,436$). Средний индекс массы тела пациентов составлял $25,3 \pm 4,1$ кг/м². Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) установлено

у 91 (10,4 %) пациента: в группе А у 11 (12,4 %), в группе В у 80 (10,2 %) пациентов, без существенного различия ($p = 0,468$).

Нозологическая структура, отражающая показания к назначению гимекромона (Одестона) в группах А и В на визите 1, представлена на рисунке 2. В группе А достоверно чаще регистрировались диагнозы первичного функционального билиарного расстройства, дисфункции билиарного тракта в рамках ЖКБ и дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии ($p < 0,001, < 0,001$ и $0,021$ соответственно).

Сопутствующая терапия. Частота назначения сопутствующей терапии одновременно с лечением Одестон представлена в таблице 1. В подавляющем большинстве случаев пациенты уже получали препарат, к которому Одестон был добавлен. Различие заключалось в достоверно более частом назначении урсодеоксихолевой кислоты пациентам группы А.

Перед началом терапии гимекромона (визит 1) выраженность билиарной боли при оценке по ВАШ соответствовала в среднем 5 баллам в обеих группах (рис. 3).

Влияние билиарной боли на ежедневную активность оценивалось согласно шкале RAPID. Обнаружено значительное преобладание в группе А более легких случаев, при которых боль не оказывала влияния на повседневную активность (1-я степень), тогда как в группе В было значительно больше случаев отчетливого влияния боли (2-я и 3-я степень), $p < 0,001$ (рис. 4).

Помимо билиарной боли, у пациентов отмечались сопутствующие диспепсические проявления, свидетельствующие о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта

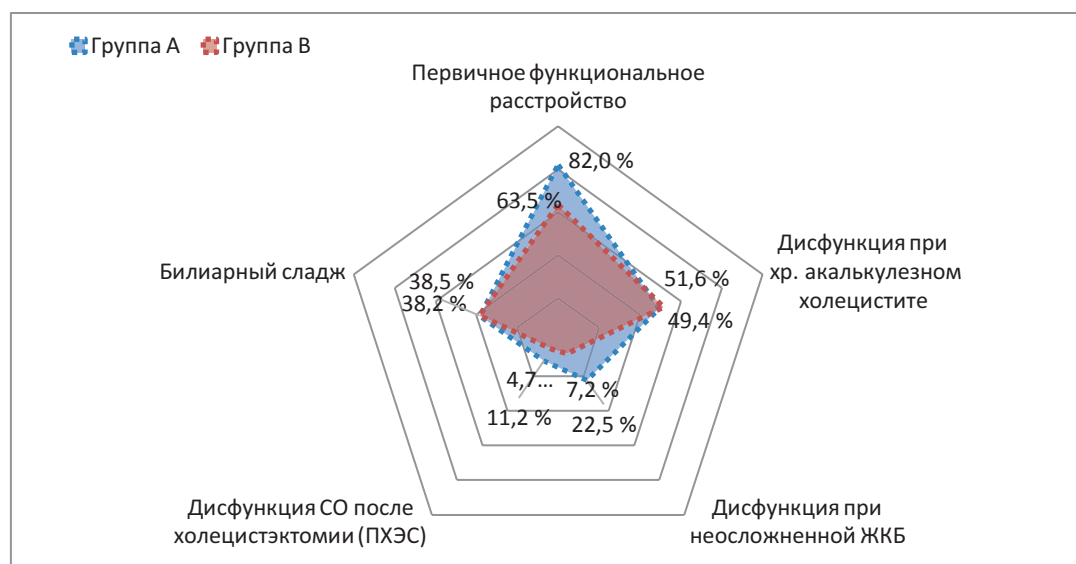


Рис. 2. Структура показаний к назначению Одестона в группах А и В. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов — участников исследования. Голубым цветом обозначена группа А, красным — группа В

Таблица 1. Сопутствующая терапия

Сопутствующее лечение	Группа А (n = 89)	Группа В (n = 788)	p
Урсодеоксихолевая кислота, n (%)	66 (74,2 %)	411 (52,2 %)	<0,001
Антидепрессант/нейролептик, n (%)	0	13 (1,6 %)	0,383
Пребиотик/пробиотик, n (%)	41 (46,1 %)	286 (36,3 %)	0,083
Антисекреторный препарат (блокатор H ₂ -рецепторов или ингибитор протонной помпы)	22 (24,7 %)	156 (19,8 %)	0,268
Другое	20 (22,5 %)	199 (25,3 %)	0,608

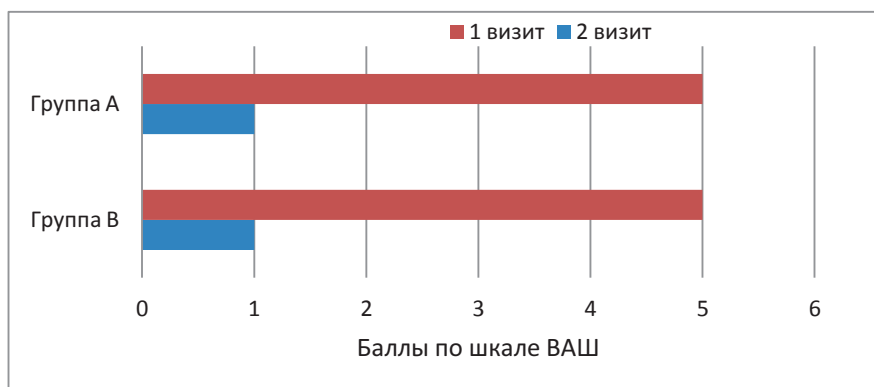


Рис. 3. Динамика средних показателей выраженности билиарной боли по ВАШ в группах А и В. На диаграмме обозначены средние показатели выраженности билиарной боли по ВАШ на визите 1 (обозначено красным) и визите 2 (обозначено синим)

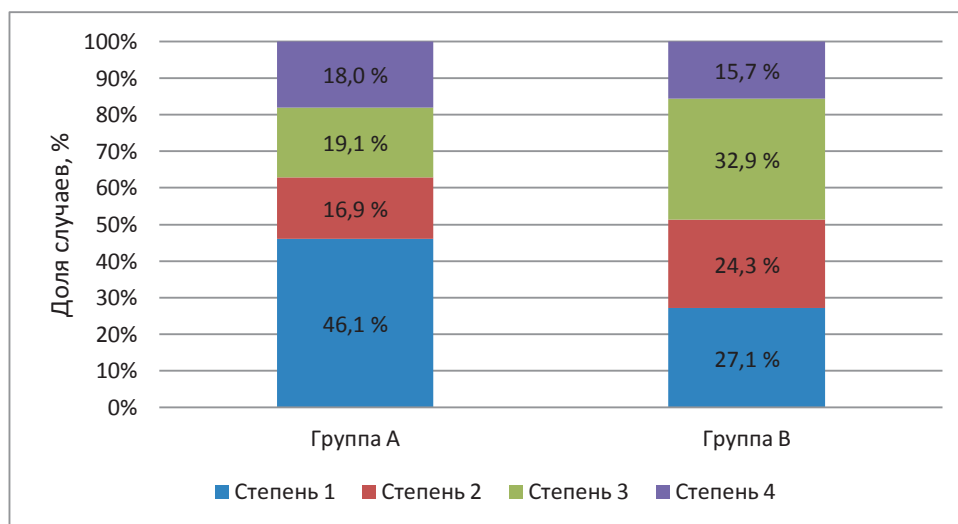


Рис. 4. Распределение показателей RAPID в группах А и В на визите 1. На диаграммах представлены доли случаев с различной степенью влияния билиарной боли на повседневную активность. 1-я степень влияния (наименьшая, соответствующая 0–5 баллам) обозначена синим, 2-я степень, соответствующая 6–10 баллам, — красным, 3-я степень, соответствующая 11–20 баллам — зеленым, 4-я степень (максимальная, ≥ 21 балла) — фиолетовым цветом

(нередко обозначающиеся как «симптомы билиарной диспепсии»). Исходная выраженность подобных симптомов в группах А и В представлена на рисунке 5. В группе В отмечалась достоверно более высокая доля пациентов, которых беспокоила выраженная горечь во рту (оцениваемая

в 3–5 баллов, $p = 0,022$). При сравнении выраженности других симптомов — вздутия живота, тошноты, изжоги, абдоминальной боли различия между группами были недостоверными.

Характер стула оценивался по Бристольской шкале (рис. 6). Нормальная консистенция стула

до начала терапии Одестоном отмечалась только у трети пациентов в обеих группах. Частота неоформленного стула и запора в группах А и В существенно не различалась.

У большинства пациентов в самом начале лечения исследованы показатели общего и биохимического анализов крови. В группе В отмечено достоверно более высокое содержание лейкоцитов, хотя средний показатель соответствовал норме ($7,3 \pm 2,7$ против $5,9 \pm 1,6$, $p < 0,001$), а также более высокая активность щелочной фосфатазы ($42,6 \pm 41,0$ против $64,7 \pm 48,1$, $p < 0,001$), гамма-глутамилтранспептидазы ($21,7 \pm 23,3$ против $31,9 \pm 17,6$, $p < 0,001$), конъюгированного билирубина ($5,5 \pm 5,4$ против $7,7 \pm 7,2$, $p = 0,014$) и неконъюгированного билирубина ($7,4 \pm 7,5$ против $9,2 \pm 6,2$, $p = 0,029$). У отдельных пациентов выявлялось небольшое повышение конъюгированного билирубина, однако признаки механической обструкции отсутствовали. При оценке липидного состава сыворотки крови в группе В установлены более высокие уровни ЛПНП ($1,8 \pm 1,3$ против $2,5 \pm 1,7$, $p = 0,001$) и ЛПВП ($1,4 \pm 2,1$ против $1,7 \pm 0,9$, $p = 0,019$). При исследовании показателей гликемии и липидного спектра в зависимости

от нозологической формы установлено более высокое содержание триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с вторичной билиарной дисфункцией (на фоне хронического бескаменного холецистита, ЖКБ, сладжа и после холецистэктомии по поводу ЖКБ) в сравнении с пациентами с первичной дисфункцией (рис. 7).

Результаты УЗИ печени и желчных путей и ультразвуковой холецистографии. На визите 1 результаты УЗИ оценивались в 877 случаев. 48 пациентам без желчных камней (группа А — пациентов 7 (14,6 %), группа В — пациентов 41 (85,4 %)) проведена ультразвуковая холецистография на визитах 1 и 2. Исходно у 29 (60,4 %) отмечалась повышенная эхогенность печени и у 13 (27,1 %) — неоднородная эхоструктура, у 12 (25 %) — обеднение сосудистого рисунка. Всем пациентам с билиарным сладжем одновременно с Одестоном назначалась урсоедексихолевая кислота. У значительной части пациентов (66,7 %) в общей группе отмечались явления эхонеоднородности желчи и билиарный сладж (рис. 8).

Результаты лечения Одестоном. На визите 2 часть пациентов выбыла из анализа в связи с преждевременной самостоятельной отменой

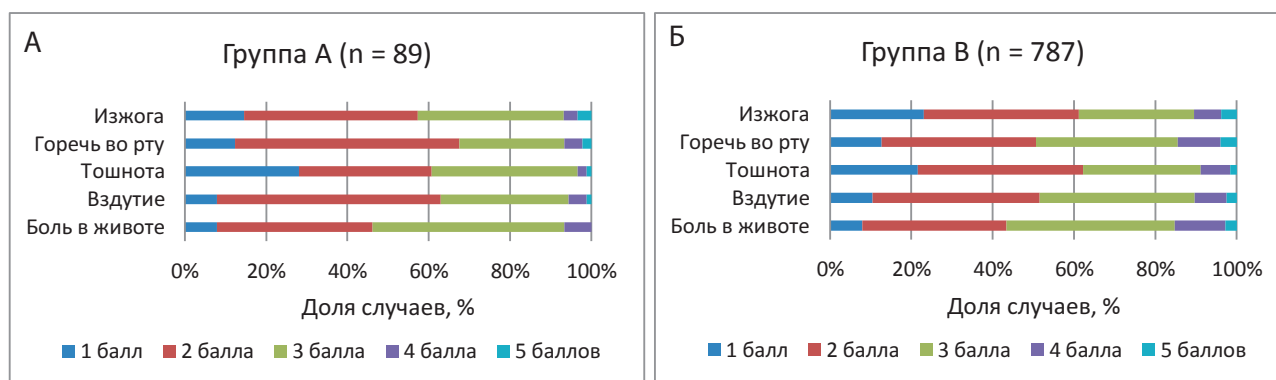


Рис. 5. Распределение степени выраженности диспепсических проявлений, свидетельствующих о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта («билиарной диспепсии») в баллах по шкале Ликерта в группах А и В на визите 1: А — в группе А, Б — в группе В

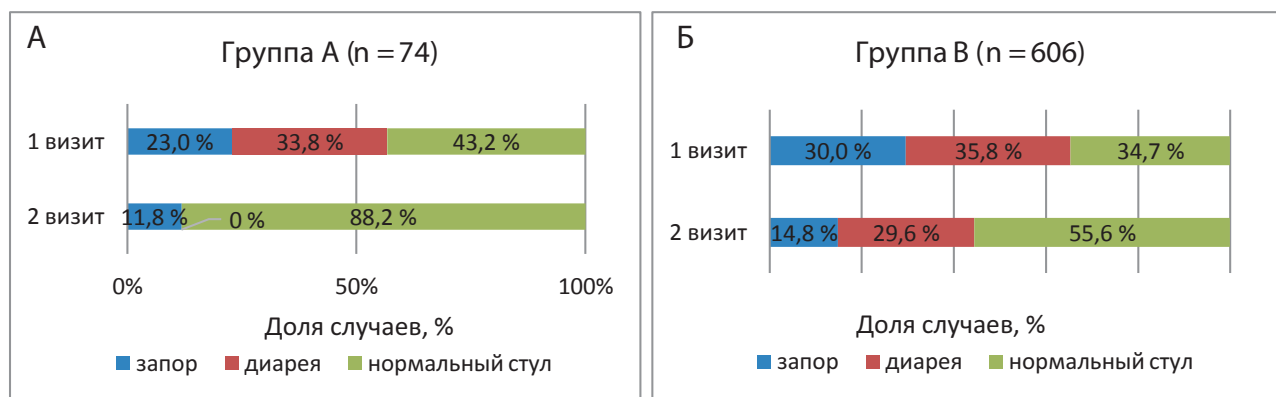


Рис. 6. Изменение долей случаев нормального стула, запора и диареи на фоне приема гимекромона в исследуемых группах: А — в группе А, Б — в группе В

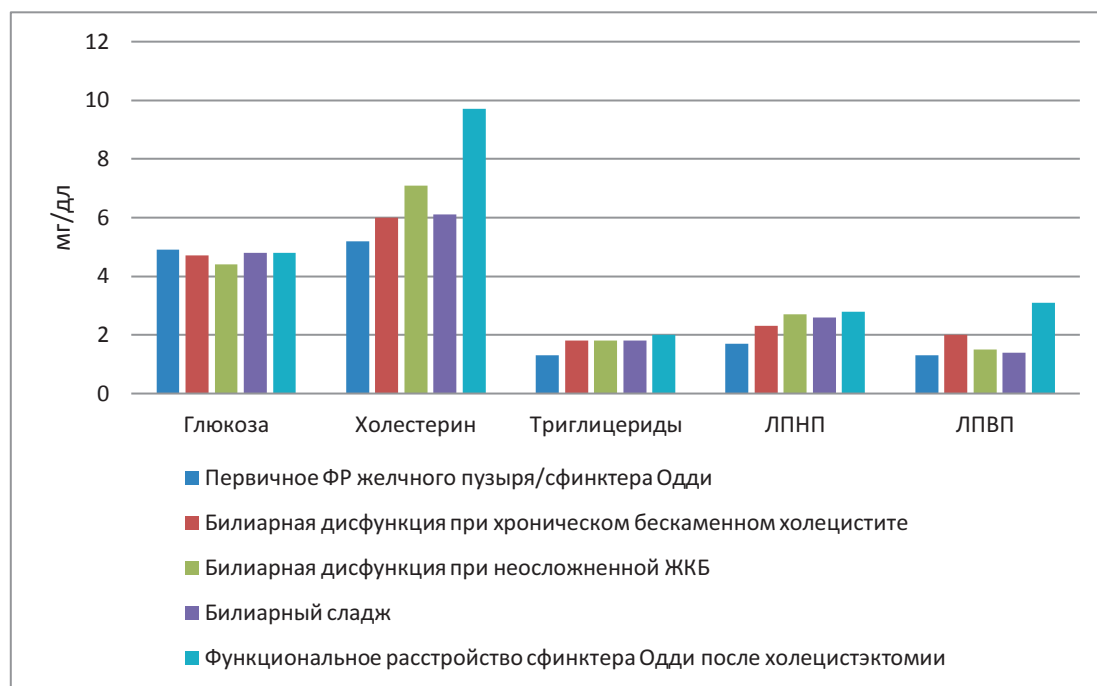


Рис. 7. Показатели гликемии и липидного спектра сыворотки крови при различных заболеваниях желчевыводящих путей в общей группе пациентов ($n = 877$)

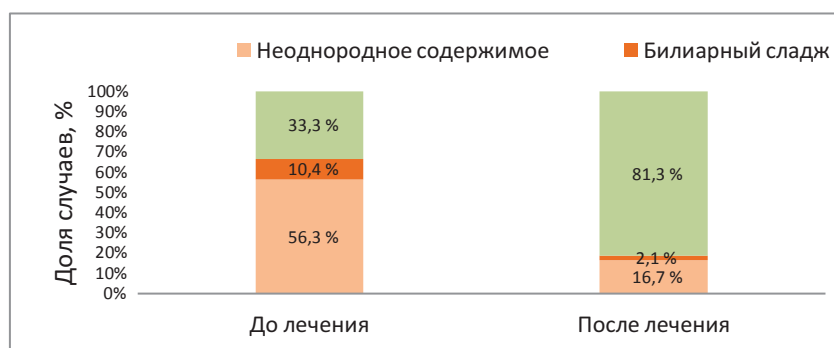


Рис. 8. Результаты оценки однородности желчи в общей группе на фоне лечения ($n = 48$). Представлены доли случаев выявления однородной, неоднородной желчи, явного билиарного сладжа

Одестона. Число пациентов в группе А уменьшилось до 66 (74,2 % от первоначального), в группе В — до 613 (77,8 % от первоначального). По сравнению с визитом 1 (рис. 2) нозологическая структура групп не претерпела принципиальных изменений, и в группе А доля случаев первичного функционального билиарного расстройства и билиарной дисфункции в рамках неосложненной ЖКБ оставалась значительно выше ($p = 0,001$, рис. 9).

На визите 2 средняя оценка выраженности билиарной боли по ВАШ в обеих группах уменьшилась до 1 балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходными показателями в каждой группе) (рис. 3). Соответственно, в общей группе также наблюдалось достоверное уменьшение выраженности боли по ВАШ с 5 ± 1 до 1 ± 2 балла ($p < 0,001$). Анализ изменений показателей ВАШ имел особое

значение, так как *первичный критерий эффективности терапии* подразумевал оценку доли пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли по данной шкале ≥ 50 % от исходного уровня. В группе А этот показатель составил 51 (77,3 %), в группе В — 482 (79,8 %), $p < 0,05$. В отдельных случаях зарегистрировано повышение показателя ВАШ на 1–2 балла: в группе А — у 5 (7,6 %) пациентов, в группе В — у 11 (1,8 %) пациентов.

На фоне лечения гимекроном отмечено достоверное уменьшение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики желудочно-кишечного тракта (рис. 10).

Наряду с этим отмечены благоприятные изменения характера стула с уменьшением относительной доли случаев запора и диареи (рис. 6,

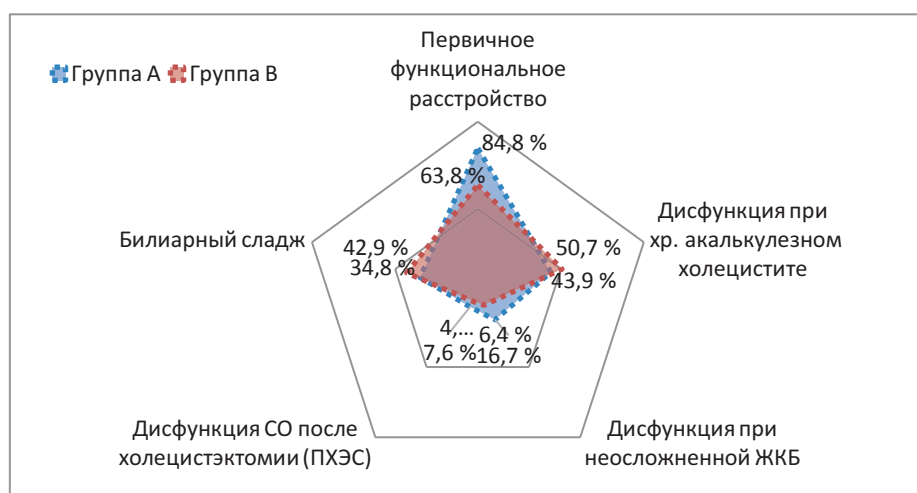


Рис. 9. Нозологическая структура групп А и В на визите 2. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов. Голубым цветом обозначена группа А, красным — группа В

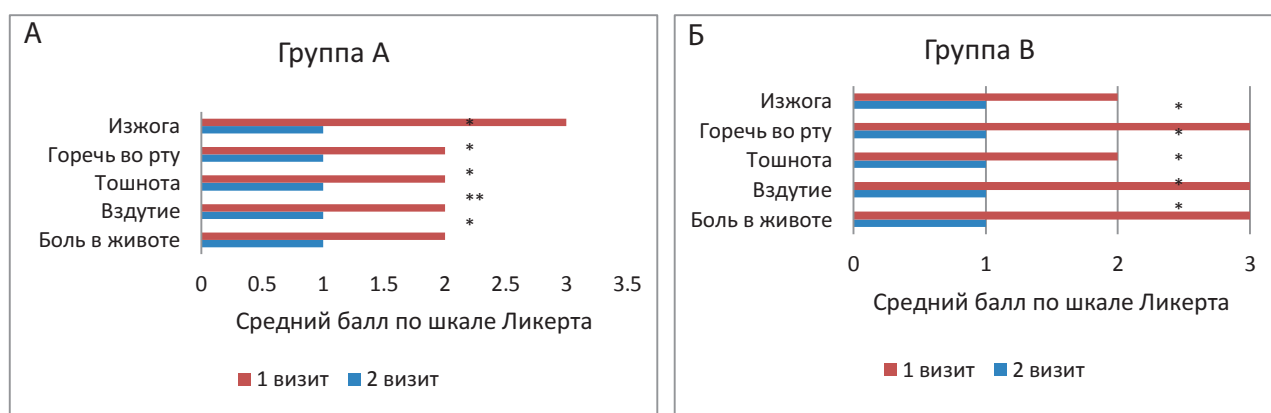


Рис. 10. Изменение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики органов пищеварения, в группах А и В на фоне лечения гимекромомом в баллах по шкале Ликерта: А — в группе А, Б — в группе В. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$

$p < 0,001$ для обеих групп). В общей группе частота случаев диареи в течение 21 дня терапии уменьшилась с 35,6 до 25,6 %, запора — с 28,8 до 14,4 % ($p < 0,001$) (рис. 6).

На фоне лечения в общей группе пациентов отмечены достоверные изменения характера содержимого желчного пузыря по данным УЗИ (рис. 8): значительное уменьшение частоты выявления билиарного сладжа и неоднородности желчи. Значимого изменения эхогенности печени, сосудистого рисунка, степени однородности паренхимы не отмечено ($p > 0,05$).

48 пациентов, которым проводилась УЗ-холецистография на визитах 1 и 2, принимали также урсodeоксихолевую кислоту. Показатели ультразвуковой холецистографии представлены на рисунке 11. При сравнении показателей на визитах 1 и 2 в общей группе пациентов было отмечено достоверное снижение объема желчного пузыря натощак ($p < 0,001$) и степени его опорожнения (в %) через 10 мин после приема желчегонного

завтрака ($p < 0,001$), что свидетельствует о восстановлении его эвакуаторно- моторной функции. Значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$).

На визитах 1 и 2 проводился анализ показателей опросника SF-12 (табл. 2). На фоне лечения отмечено достоверное повышение средних показателей физического и ментального функционирования в обеих группах ($p < 0,001$, табл. 2).

Однако клинически значимого повышения оценки качества жизни по шкале SF-12 (изменения ≥ 10 баллов) не было отмечено ни в одной из групп. Таким образом, в ходе настоящего исследования не удалось установить *вторичный критерий эффективности*.

Приверженность к 21-дневному курсу терапии. 679 (77,4 %) пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении рекомендованного 21 дня. Между группами А и В не оказалось существенных различий (74,2 % против 77,8 %, $p = 0,425$). У пациентов, которые

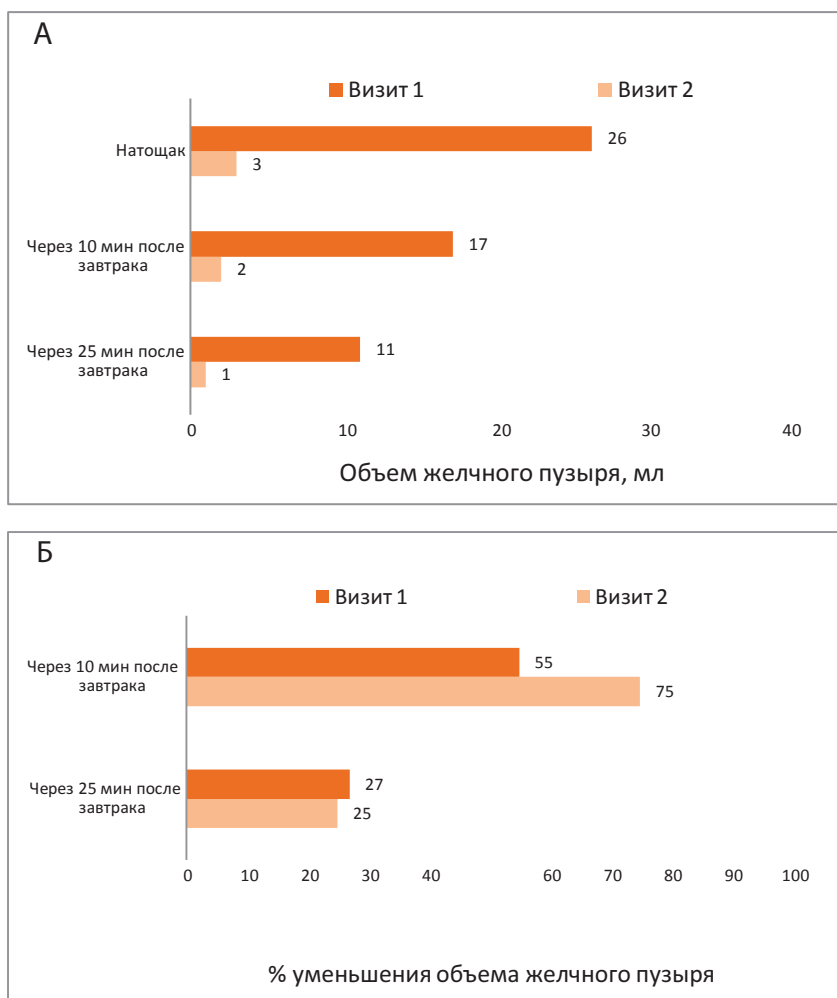


Рис. 11. Изменения показателей холецистографии в ходе лечения (А — объем, мл, Б — степень сокращения, %)

Таблица 2. Показатели опросника SF-12 в группах А и В (общая $n = 636$)

		Визит 1	Визит 2	p
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Группа А	Показатель физического функционирования	$55,98 \pm 0,83$	$56,54 \pm 0,46$	$<0,001$
	Показатель ментального функционирования	$60,39 \pm 1,17$	$60,88 \pm 0,86$	$<0,001$
Группа В	Показатель физического функционирования	$55,57 \pm 0,85$	$56,42 \pm 0,48$	$<0,001$
	Показатель ментального функционирования	$60,37 \pm 1,02$	$60,96 \pm 0,85$	$<0,001$

ранее уже принимали Одестон, приверженность к полному курсу терапии оказалась достоверно выше: в общей группе 84,6 % против 76,1 % ($p = 0,026$), в группе В 85,6 % против 76,3 % ($p = 0,025$); в группе А значимых различий не отмечено.

Удовлетворенность пациентов лечением. Данные по оценке удовлетворенности лечением получены у 675 (77 %) пациентов в общей группе. Подавляющее большинство пациентов в общей группе и в отдельно взятых

группах А и В оценили удовлетворенность лечением как «полную». Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В (83,10 % против 69,70 %, $p = 0,027$) (рис. 12).

На рисунке 13 представлено распределение оценок «полностью удовлетворен (а)» и «скорее удовлетворен (а)» в группах А и В в зависимости от исходных показателей RAPID. Исходно, согласно RAPID, в группе В отмечалась более высокая

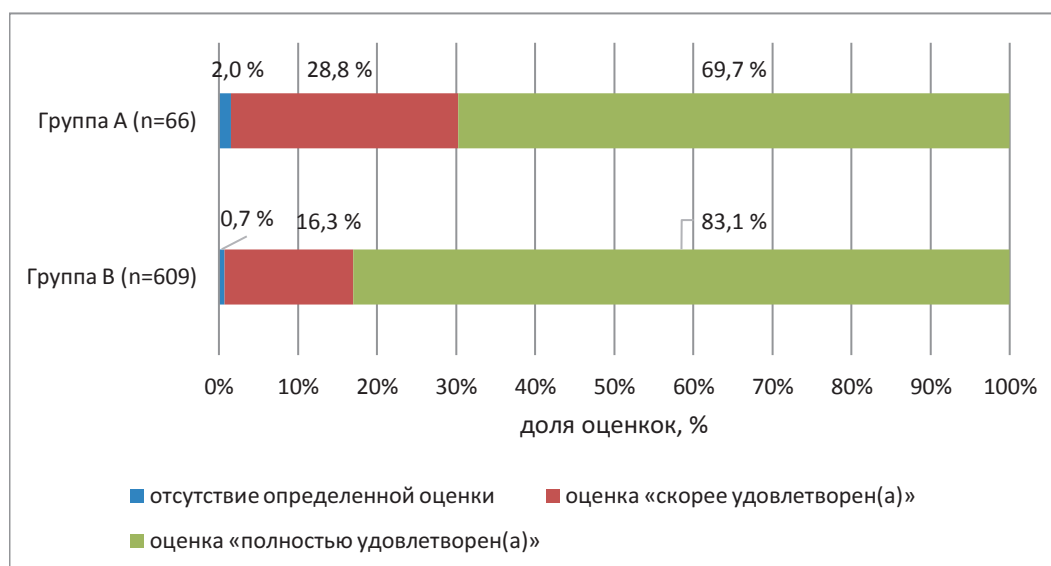


Рис. 12. Показатели удовлетворенности лечением пациентов в группах А и В, представленные в долях оценок

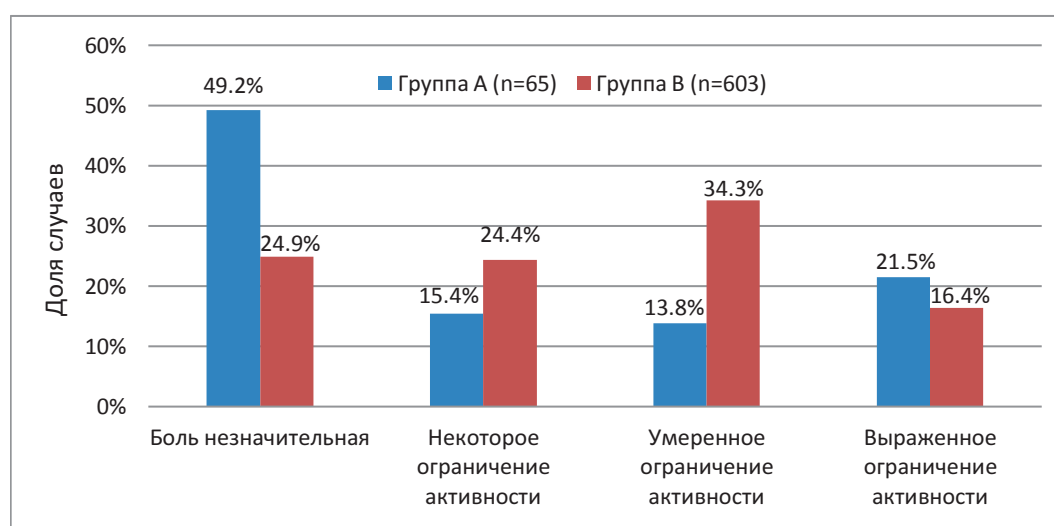


Рис. 13. Распределение всех случаев оценки степени удовлетворенности лечением как «полностью удовлетворен (а)» и «скорее удовлетворен (а)» в зависимости от показателей RAPID

доля случаев с умеренным влиянием боли на повседневную активность, примерно в пропорции 1,7:1 к группе А (рис. 4). Оценка удовлетворенности результатом лечения демонстрирует высокую эффективность Одестона в дозе 1200 мг в сутки у таких пациентов: доля удовлетворенных лечением примерно в 2,6 раза выше к группе В ($p < 0,005$).

В обеих группах показатели полной удовлетворенности лечением были выше в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у пациентов с хроническим бескаменным холециститом» ($p = 0,034$) и ниже — в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у пациентов с неосложненной ЖКБ» ($p = 0,029$).

Обсуждение полученных результатов

Заболевания желчевыводящих путей — одни из самых распространенных в повседневной практике врача; важное место в лечении билиарной боли и сопутствующих диспепсических проявлений занимают спазмолитические препараты. Преимущество гимекромона (Одестона) обусловлено особенностями его фармакокинетики с преимущественным накоплением в желчи и селективностью действия на гладкомышечные клетки желчевыводящих путей.

Основной целью проведенного проспективного неинтервенционного наблюдательного

исследования было изучение опыта применения гимекромона (Одестона) врачами Казахстана с целью конкретизации эффективности его спазмолитического действия в условиях повседневной клинической практики. Показания к назначению препарата в исследовании формулировались согласно официальной инструкции: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, дисфункция билиарного тракта у пациентов с хроническим бескаменным холециститом, неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем, дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии. Здесь следует отметить, что четкие диагностические критерии хронического холецистита не разработаны и в повседневной практике основная масса случаев, при которых пациентам устанавливается диагноз «хронический бескаменный холецистит», по сути, может соответствовать первичному функциональному расстройству желчного пузыря (син. «акалькулезная холецистопатия») [1]. Необходимо также упомянуть, что дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии часто обозначается лечащими врачами обобщенным термином «пост-холецистэктомический синдром». Одной из задач настоящего исследования было составление наиболее типичного «портрета пациента», которому врачи назначают гимекромон — спазмолитик, селективно действующий на желчные пути.

Отбор пациентов для участия в исследовании происходил в условиях рутинной клинической практики. Препарат назначался в тех случаях, когда лечащий врач считал это целесообразным, критерии включения полностью соответствовали показаниям к назначению препарата, а критерии невключения были максимально приближены к тем условиям, при которых в реальной практике препарат не назначается. В качестве врачей-исследователей выступали практикующие врачи, работающие в привычных им условиях и выразившие согласие принимать участие в работе, что сводит к минимуму вероятность искажения результата.

На визите 1 в исследование были включены 877 пациентов. Перед началом терапии у пациентов регистрировались приступы билиарной боли, а также различные жалобы, происхождение которых логично объяснить нарушением функции верхних отделов пищеварительного тракта (изжога, горечь во рту, вздутие) и кишечника (нарушения стула по типу диареи или запора, хроническая рецидивирующая боль в животе неотчетливой локализации). Часть пациентов ранее уже получала терапию препаратом Одестон, в том числе в комбинации в урсодеоксихолевой кислотой. Диагноз функционального расстройства, неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа устанавливался по клиническим данным и данным ранее проведенного обследования [19, 20]. Основной вклад в структуру показаний к назначению гимекромона вносили первичные функциональные расстройства и билиарная дисфункция при хроническом бескаменном холецистите (как

упомянуто, эти случаи также могут соответствовать первичным функциональным расстройствам). В существенной части случаев (порядка 30 %) пациентам устанавливали наличие сочетанных заболеваний/синдромов, отражающих заболевание желчных путей. К наиболее частым сочетаниям отнесены «Первичное функциональное билиарное расстройство» и «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита», а также «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита» и «Билиарный сладж». Такие сочетания объясняются не только действительным сочетанием (например, билиарного сладжа), но своеобразным дублированием диагнозов (например, первичного функционального расстройства и дисфункции при некалькулезном холецистите). Такие особенности отражают проблемы реальной практики, в которой еще недостаточно укоренилась единая терминология и единые представления о клинической картине различных заболеваний желчных путей.

Основная масса пациентов была среднего возраста. Такие характеристики, как достаточно высокая частота курения, одинокое проживание, занятие преимущественно умственным трудом у участников исследования, в общем представляют «портрет» современного городского жителя, который в силу особенностей образа жизни может быть особенно подвержен развитию билиарной дисфункции.

Врачи-исследователи самостоятельно принимали решение о выборе дозы Одестона. Таким образом, было выделено две группы пациентов — получавших терапию гимекромона в дозе 600 мг в сутки ($n = 89$) и получавших препарат в дозе 1200 мг в сутки ($n = 788$). Всем пациентам было рекомендовано принимать препарат в течение 21 дня. На этом этапе следует отметить, что Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг — в 89,9 % случаев. Таким образом, врачи примерно в 9 раз чаще отдавали предпочтение назначению более высокой дозы гимекромона. Решение о выборе той или иной дозы, по-видимому, не зависело от типа заболевания, поскольку между группами А и В не наблюдалось существенных различий в структуре показаний к назначению Одестона. Наличие в анамнезе указаний на предшествующий прием Одестона или урсодеоксихолевой кислоты также не оказывало влияния на выбор более низкой или более высокой дозы препарата. Однако с учетом того, что в группе А частота сопутствующей терапии урсодеоксихолевой кислотой была достоверно выше, чем в группе В (72,2 % против 52,2 %), можно предположить, что одновременный прием урсодеоксихолевой кислоты — это тот фактор, который мог повлиять на решение врача назначить более низкую дозу Одестона.

По шкале RAPID влияние боли на повседневную активность пациента в группах оказалось различным, с превалированием более тяжелых

случаев в группе В. Таким образом, можно заключить, что врачи значительно чаще назначали Одестон в более низкой дозе 600 мг в сутки в случаях, когда боль не оказывала значимого влияния на повседневную активность. Более высокая доза 1200 мг в сутки назначалась при более значимом влиянии боли. Исходя из анализа показателей удовлетворенности лечением можно сделать вывод, что для лечения пациентов с умеренным влиянием боли на повседневную активность доза Одестона 1200 мг была оптимальной. Отмечена тенденция к более высокой эффективности препарата в случае отсутствия желчных камней.

В задачи исследования входила также оценка изменения клинических и ультразвуковых симптомов на фоне лечения, влияния на качество жизни, изучение приверженности к 21-дневной терапии и удовлетворенности пациентов лечением. Исходно выраженность боли по ВАШ была умеренной (средний показатель соответствовал 5 баллам), что можно считать типичным для билиарной боли вследствие спазма, но без механической обструкции. На фоне лечения отмечено достоверное снижение выраженности боли по ВАШ, но без существенных различий между группами, получавшими Одестон в разной дозировке.

Показано отчетливое положительное влияние Одестона на другие симптомы (диспепсию, нарушения стула), свидетельствующие о нарушении функций органов пищеварения. Такой эффект можно объяснить не только улучшением оттока желчи в 12-перстную кишку, но и спазмолитическим влиянием гимекромона на проксимальные отделы тонкой кишки. Вероятно, комбинация спазмолитического и умеренного холеретического действия оптимизируют начальные этапы пищеварения, что способствует исчезновению симптомов диспепсии и нормализации стула. Важно отметить, что в группе В, в которой гимекромон назначался в суточной дозе 1200 мг, несмотря на потенциальную возможность развития диареи вследствие холеретического действия препарата, доля пациентов с неоформленным стулом, наоборот, уменьшилась. Можно предположить, что это связано с положительным влиянием препарата на моторику начального отдела кишечника.

По данным УЗ-холецистографии, выполненной у 48 пациентов, получены данные, свидетельствующие о восстановлении эвакуаторно-моторной функции желчного пузыря на фоне приема гимекромона. Исходя из механизмов действия препарата можно предположить, что такой эффект

обусловлен спазмолитическим влиянием на сфинктеры желчевыводящих путей и устранением «функциональной обструкции» желчеоттока.

Согласно опросу пациентов в группе А продолжительность приема гимекромона соответствовала рекомендованной 21-дневной продолжительности у 66 (74,2 %) пациентов, в группе В — у 613 (77,8 %) пациентов (различие не достоверно, $p = 0,425$). Можно заключить, что хотя приверженность к лечению в обеих группах не достигла идеального показателя ≥ 90 %, в целом, учитывая достаточно большую продолжительность лечения (21 день), приверженность была близка к 80 % и не зависела от дозировки. Остальные пациенты не придерживались рекомендованной продолжительности в силу различных причин, не связанных с плохой переносимостью препарата.

Пациенты обеих групп продемонстрировали высокую степень удовлетворенности лечением, при этом доля пациентов, полностью удовлетворенных лечением, была больше среди принимавших 1200 мг гимекромона в сутки, у которых исходно отмечалась более выраженная боль на повседневную активность.

Таким образом, результаты представленного наблюдательного исследования позволили выявить некоторые особенности ведения пациентов с билиарной дисфункцией: необходимость предоставления врачам в рамках клинических рекомендаций международной принятой диагностической терминологии, различную степень влияния билиарной боли на повседневную активность — от легкой до выраженной, частое сочетание билиарной боли с симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта (горечь во рту, метеоризм, вздутие живота, диарея, запор и др.), достаточно высокую эффективность применения спазмолитика гимекромона, обладающего селективным действием на желчные пути, большую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность, а также возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсодеоксихолевой кислотой.

Казахстан — крупное экономически развитое государство, медицинские традиции которого остаются тесно исторически связанными с российскими. Общая структура заболеваемости населения также близка к таковой в Российской Федерации. Поэтому представленный опыт, несомненно, полезен врачам обеих стран.

Литература / References

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
2. Dias I.H.K., Milic I., Heiss C., Ademowo O.S., Polidori M.C., Devitt A., Griffiths H.R. Inflammation, Lipid (Per)oxidation, and Redox Regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(3):166–90. DOI: 10.1089/ars.2020.8022
3. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421

4. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
5. Latenstein C.S.S., de Jong J.J., Eppink J.J., Lantinga M.A., van Laarhoven C.J.H.M., de Reuver P.R., Drenth J.P.H. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):928–34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001463
6. Abeysuriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(3):248–53.
7. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
8. Takeda S., Aburada M. The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1981;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
9. Lee W.H., Fujiwara M. Spasmolytic action of 4-methylumbelliferone in isolated guinea-pig's gallbladder. *Jpn J Pharmacol*. 1971;21(6):827–9. DOI: 10.1254/jjp.21.827
10. Ahmad T., Shah A.J., Roberts R. Mechanisms mediating the vasodilatory effects of juglone in porcine isolated coronary artery. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172815. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172815
11. Najmanová I., Doseděl M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipský T., Říha M., Mladěnka P. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):830–49. DOI: 10.2174/1568026615666150220112437
12. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–31.
13. Walter P., Seidel W. Untersuchungen über die Wirkung von 4-Methyl-umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach operativer Revision der Gallenwege [Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways]. *Chirurg*. 1979;50(7):436–40.
14. Draese K., Hirche H. Pharmakologische Beeinflussung der Sphincter Oddi-Motorik. Postoperative Elektromanometrie der Gallenwege [Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts]. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33.
15. Quaranta S., Rossetti S., Camarri E. Studio clinico in doppia cecità tra imercromone e placebo nei disordini motori delle vie biliari dopo colecistectomia [Double-blind clinical study on hymecromone and placebo in motor disorders of the bile ducts after cholecystectomy]. *Clin Ter*. 1984;108(6):513–7.
16. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130:1938–43.
17. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarskaya M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):26–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
18. Coccia G., Michetti P., Rossetti S., Dodero M. Studio a doppia cecità cross-over tra l'imercromone ed il placebo nel trattamento della sindrome dispeptica [Double-blind cross-over study of imercromone and placebo in the treatment of dyspeptic syndrome]. *Minerva Dietol Gastroenterol*. 1985;31(2):293–8.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(3):64–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):64–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

Сведения об авторах

Нерсесов Александр Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова.
Контактная информация: alexander.nersesov@gmail.com;
г. Алма-Ата, ул. Айтеке би, д. 120.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Кайбуллаева Джамиля Ахтановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова.
Контактная информация: kaibullaev@mail.ru;
г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

Рахметова Венера Саметовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет города Астана».
Контактная информация: venerarakhmetova@gmail.com;
г. Нур-Султан, ул. Бейбитуллик, д. 49а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Information about the authors

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.
Contact information: alexander.nersesov@gmail.com;
Almaty, Ayteke bi str., 120.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Dzhamilya A. Kaybullaeva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.
Contact information: kaibullaev@mail.ru;
Almaty, Tole bi str., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

Venera S. Rakhmetova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine, Astana Medical University.
Contact information: venerarakhmetova@gmail.com;
Nur-Sultan, Beybitshilik str., 49-A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Лозинская Ирина Анатольевна — врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы, заведующая патологическим центром КПП «Областная клиническая больница». Контактная информация: lozinskay@gmail.com; г. Караганда, ул. Ерубаевой, д. 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4075-1728>

Курмангалиева Асем Кенесбековна — врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы. Контактная информация: asemkenesbek@mail.ru; г. Чимкент, ул. Майлы Кожя, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

Аюпова Венера Саматовна — врач-гастроэнтеролог городской поликлиники № 5. Контактная информация: Almaty.hep@mail.ru; г. Алма-Ата, ул. Макаева, д. 141. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

Оразбаева Аида Бекайдаровна — врач-гастроэнтеролог, врач-инфекционист медицинского центра «ICLINIC». Контактная информация: aida.oralbayeva18@gmail.com; г. Нур-Султан, ул. Мангилек Ел, д. 37. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

Канабаева Айжан Кенисбековна — врач-гастроэнтеролог медицинского центра ТОО «Бета и К». Контактная информация: aizhan.kanabaeva@mail.ru; г. Алма-Ата, микрорайон Коктем 3, д. 17. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Irina A. Lozinskaya — Physician (gastroenterology), Head of Pathology Centre, Regional Clinical Hospital. Contact information: lozinskay@gmail.com; Karaganda, Erubayevy str., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4075-1728>

Asem K. Kurmangalieva — Physician (gastroenterology), Regional Clinical Hospital. Contact information: asemkenesbek@mail.ru; Chimkent, Mayly Kozha str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

Venera S. Ayupova — Physician (gastroenterology), City Out-patient Clinic No. 5. Contact information: Almaty.hep@mail.ru; Almaty, Makataeva str., 141. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

Aida B. Orazbaeva — Physician (gastroenterology, infectious), ICLINIC Medical Centre. Contact information: aida.oralbayeva18@gmail.com; Nur-Sultan, Mangilik El str., 37. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

Ayzhan K. Kanabaeva — Physician (gastroenterology), “Beta i K” Medical Centre LLP. Contact information: aizhan.kanabaeva@mail.ru; Almaty, Koktem 3 mikrorayon, 17. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Поступила: 20.08.2021 Принята: 21.09.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 20.08.2021 Accepted: 21.09.2021 Published: 15.11.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan

Alexander V. Nersesov¹, Dzhamilya A. Kaybullaeva¹, Venera S. Rakhmetova², Irina A. Lozinskaya³, Asem K. Kurmangalieva⁴, Venera S. Ayupova⁵, Aida B. Orazbaeva⁶, Ayzhan K. Kanabaeva⁷, Yuliya O. Shulpekova^{8,*}

¹ *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan*

² *Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

³ *Regional Clinical Hospital, Karaganda, Republic of Kazakhstan*

⁴ *Regional Clinical Hospital, Chimkent, Republic of Kazakhstan*

⁵ *City Outpatient Clinic No. 5, Almaty, Republic of Kazakhstan*

⁶ *ICLINIC Medical Centre, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

⁷ *"Beta i K" Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan*

⁸ *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*

Introduction. This multicentre prospective non-interventional observational study was conducted to obtain additional data about Odeston efficacy and safety in routine clinical practice. The objectives of the study included collection of clinical characteristics of patients, evaluation of Odeston effects in treatment of biliary pain and changes in the gallbladder emptying, evaluation of compliance to therapy, and treatment effect satisfaction.

Materials and methods. The study was conducted from July 2020 to April 2021 at the premises of 60 study sites in 4 cities of the Republic of Kazakhstan. Patients having indications for Odeston administration according to the patient leaflet were enrolled. The study included 2 patient visits and an intermediate telephone contact. A visual analogue scale and RAPID questionnaire were used to characterise biliary pain; severity of associated symptoms, bowel habit and a quality of life according the SF-12 were also assessed. A rate of a $\geq 50\%$ reduction in symptom severity was used as a primary efficacy criterion; a rate of a ≥ 10 improvement in the SF-12 quality of life score was used as a secondary efficacy criterion. Compliance to treatment was evaluated using a number of days on Odeston. Treatment satisfaction was assessed using 5 grades.

Results. 877 patients, 68.2 % of females and 31.8 % of males, were included in the study; the mean age was 46.0 ± 14.9 years. Primary functional biliary disorder was diagnosed in 65.3 % of patients, chronic non-calculous cholecystitis — 51.4 %, uncomplicated gallbladder disease — in 8.9 %, biliary sludge — 38.4 %, sphincter of Oddi functional disorder — 5.3 % of patients. A dose of Odeston was prescribed at the discretion of the physician. Group A patients received 600 mg ($n = 89$), group B received 1200 mg of Odeston a day ($n = 788$). In group B, an incidence of pronounced pain interference with daily living activities was higher. In both groups, the mean VAS scores were reduced to 1 point on treatment, a primary efficacy criterion was achieved in 77.3 % of patients in group A and in 79.8 % of patients in group B, $p < 0.05$. In both groups, a reduction in the incidence of constipation and diarrhea ($p < 0.001$) and an increase in the mean scores of physical and mental functioning were noted ($p < 0.001$, though a secondary efficacy criterion was not achieved (a ≥ 10 change in the SF-12 score). A prevalence of ultrasonographic signs of biliary sludge was reduced, and an increased gallbladder emptying was observed ($p < 0.001$). 77.4 % of patients in a total group of patients reported about drug administration for 21 days. A number of patients who were completely satisfied with treatment was higher in group B ($p = 0.027$).

Conclusions. It was found that biliary pain interfered with daily living activities and commonly accompanied by other symptoms of gastrointestinal dysmotility. Odeston effectively reduces the severity of biliary pain, corrects dyspeptic disorders and normalizes stool pattern in patients with functional and organic diseases of the biliary system. Treatment satisfaction was higher with a dose of 1200 mg a day, particularly in more pronounced interference of pain with daily living activities.

Key words: functional biliary disorders, chronic non-calculous cholecystitis, biliary pain, hymecromone

Conflict of interests. The publication was prepared with the support of JSC "Adamed Pharma" in the Republic of Kazakhstan.

For citation: Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., Orazbaeva A.B., Kanabaeva A.K., Shulpekova Yu.O. Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан

А.В. Нерсесов¹, Д.А. Кайбуллаева¹, В.С. Рахметова², И.А. Лозинская³, А.К. Курмангалиева⁴, В.С. Аюпова⁵, А.Б. Оразбаева⁶, А.К. Канабаева⁷, Ю.О. Шульпекова^{8,*}

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан

² НАО «Медицинский университет города Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

³ КГП «Областная клиническая больница, Караганда» Управления здравоохранения Карагандинской области, Республика Казахстан

⁴ Областная клиническая больница, Чимкент, Республика Казахстан

⁵ Городская поликлиника № 5, Алма-Ата, Республика Казахстан

⁶ Медицинский центр ICLINIC, Нур-Султан, Республика Казахстан

⁷ Медицинский центр ТОО «Бета и К», Алма-Ата, Республика Казахстан

⁸ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель. Настоящее многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проведено с целью получения дополнительных данных об эффективности и безопасности применения препарата гимекромон (Одестон) в повседневной клинической практике. В задачи исследования входили клиническая характеристика пациентов, оценка действия Одестона в лечении билиарной боли и изменении показателей опорожнения желчного пузыря, оценка приверженности к терапии и удовлетворенности эффектом лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось с июля 2020 по апрель 2021 г. на базе 60 исследовательских центров в 4 городах Республики Казахстан. В исследование включали пациентов с наличием показаний к назначению Одестона в соответствии с инструкцией по применению. Были предусмотрены 2 визита пациента и промежуточный контакт по телефону. Для характеристики билиарной боли применялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и опросник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); также анализировали выраженность сопутствующих симптомов, характер стула, качество жизни по опроснику Short Form Survey-12 (SF-12). В качестве первичного критерия эффективности принята доля случаев снижения выраженности симптомов $\geq 50\%$; вторичного критерия эффективности — доля случаев повышения оценки качества жизни по SF-12 ≥ 10 баллов. Приверженность к лечению оценена по числу дней приема Одестона. Удовлетворенность лечением оценена по 5 градациям от «полностью удовлетворен», до «полностью не удовлетворен».

Результаты. В исследование включены 877 пациентов, 68,2 % женщин и 31,8 % мужчин; средний возраст $46,0 \pm 14,9$ года. Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 65,3 % пациентов, хронический бескаменный холецистит — 51,4 %, неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — 8,9 %, билиарный сладж — 38,4 %, функциональное расстройство сфинктера Одди — 5,3 % пациентов. Доза Одестона назначалась по усмотрению врача. В группе А пациенты получали 600 мг ($n = 89$), в группе В — 1200 мг Одестона в сутки ($n = 788$). В группе В отмечено больше случаев отчетливого влияния боли на повседневную активность. В обеих группах на фоне лечения средние показатели ВАШ уменьшились до 1 балла, первичный критерий эффективности терапии достигнут в группе А у 77,3 %, в группе В — у 79,8 % ($p < 0,05$). В обеих группах отмечено уменьшение доли случаев запора и диареи ($p < 0,001$), повышение средних показателей физического и ментального функционирования ($p < 0,001$), хотя не установлен вторичный критерий эффективности (изменение показателя SF-12 ≥ 10 баллов). По данным УЗИ, уменьшилась частота выявления билиарного сладжа, отмечено увеличение степени опорожнения желчного пузыря ($p < 0,001$). 77,4 % пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении 21 дня. Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В ($p = 0,027$).

Выводы. Установлено влияние билиарной боли на повседневную активность, частое сочетание билиарной боли с другими симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта. Показана достаточно высокая эффективность Одестона в лечении билиарной боли, коррекции диспепсических расстройств и нарушении стула, более высокая удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность.

Ключевые слова: функциональные билиарные расстройства, хронический бескаменный холецистит, билиарная боль, гимекромон

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при поддержке АО «Адамед Фарма» в Республике Казахстан.

Для цитирования: Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С., Оразбаева А.Б., Канабаева А.К., Шульпекова Ю.О. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

Introduction

Biliary disorder is one of the most common reasons for patients to visit a gastroenterologist, physician, or general practitioner.

The prevalence of primary functional gallbladder disorder and sphincter of Oddi disorder is about 5–10 %. Due to development of the Rome Diagnostic Criteria for Functional Biliary Disorders [1], a view of this problem gets more consistent. However, until now somewhat obsolete approaches to diagnostics and diagnosis formulation are prevalent in real practice (e.g., “chronic non-calculous cholecystitis”), resulting in a complicated comparison of data on the prevalence and treatment efficacy of biliary dysfunctions. Based on contemporary insights, impaired bile outflow because of abnormal relaxation of the cystic duct sphincter and sphincter of Oddi and impaired gallbladder emptying are the main causes of pain attacks in functional biliary disorders. Such changes are explained by impaired responsiveness to cholecystokinin, local reflexes, and low degree inflammation [2]. Pain may be accompanied by nausea and vomiting, but it is not a classic biliary colic which is typical for gallstone disease (GSD). Functional biliary disorders may be present together with dysmotility of other gastrointestinal organs, thus, explaining dyspeptic symptoms and intestinal dysfunction in such patients [3, 4].

In prevalence of GSD in the Eurasian population is about 10 %. Though GSD is predominantly characterized by an uncomplicated course (without attacks of colic, and acute cholecystitis due to mechanical biliary obstruction), this disease is commonly accompanied by dyspeptic symptoms which can be explained by adjacent organ dysmotility and inadequate bile outflow during digestion. In uncomplicated GSD, bloating and postprandial fullness, nausea, duodenogastric and gastroesophageal reflux, excessive gas after fatty food are commonly reported, and abnormal bowel pattern is possible [5].

Some investigators consider biliary sludge as the initial stage of GSD, however, in most cases it is most likely a separate syndrome because of non-progressive course in 40 % and complete reversibility in 40 % of cases. Biliary sludge is associated with impaired gallbladder emptying in the setting of

high bile lithogenicity and mycin hyperproduction. Biliary pain in sludge can be caused by impaired bile outflow because of obstruction with bile crystals or impaired sphincter relaxation [6].

The sphincter of Oddi functional disorder is mainly associated with prior cholecystectomy, impaired cystic and sphincter reflexes, increased volume load on the common bile duct, and the passage of bile crystals. This disease is reported in about 1.5 % of patients after cholecystectomy and is much more common in women [1, 7].

While the main causes of pain attacks in the above-described biliary diseases are considered to be a sphincters hypertonicity (“functional obstruction”) or a passage of bile crystals (elements of mechanical obstruction), different classes of spasmolytics, sometimes in combination with ursodeoxycholic acid, are used for treatment. Most selective “biliary” spasmolytics should be favoured to reduce the risk of systemic adverse effects.

Hymecromone (Odeston), a synthetic derivative of umbelliferone contained in many medicinal herbs, possesses highly selective spasmolytic activity in the biliary tree. After oral administration, hymecromone is absorbed in the proximal small intestine and transferred through the portal vein to the liver where it is uptaken by organic anion transporting protein 2 (OATP 2) on the hepatocyte basolateral membrane. Intracellularly hymecromone is bound to glucuronic acid, and exported into bile by multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) accompanying with sodium and potassium secretion and water diffusion [8]. While delivered into proximal small intestine, hymecromone is involved in enterohepatic circulation (not more than 3 % of the active substance reaches the systemic circulation after the first-pass metabolism). A highly selective action on the bile ducts is explained by such pharmacokinetic profile.

Antispasmodic action is the most significant effect of hymecromone (Odeston). Experiments showed smooth myocytes relaxation under the influence of hymecromone was realized in the presence of NO-synthase, i.e. probably via an increase in cGMP level [9, 10]. It is reported also that coumarin derivatives, to which hymecromone belongs, block potassium channels linked to acetylcholine receptor [11]. The

medicine does not directly interact with acetylcholine receptors [9].

Hymecromone effect was studied in clinical and experimental works, including studies in functional biliary disorders and in patients after cholecystectomy [12–15]. Based on the results of these works, it can be concluded that the medication improves bile outflow through the sphincter of Oddi and effectively relieves biliary pain of functional (non-inflammatory and non-neoplastic) origin. Hymecromone does not enhance the gallbladder contractile function which makes it safe in GSD [16]. The medication can be combined with ursodeoxycholic acid to reduce bile lithogenicity and provide more effective litholysis. A significant effect of such combination was shown in the treatment of biliary sludge [17]. A cross-over placebo-controlled study showed the effect of hymecromone in resolving dyspeptic disorders commonly accompanying biliary disorders [18].

A purpose of this study analysis of the experience of gimecromone application (Odeston, manufactured by JSC Adamed Pharma, Poland, RK-LS-5 No. 012938 dated October 26, 2018) by practitioners of the Republic of Kazakhstan in order to concretize data on the drug effectiveness and safety.

The tasks of the study included evaluation of Odeston antispasmodic effect in relieving biliary pain in clinically diverse groups of patients, evaluation of the patient compliance to therapy and patient satisfaction with treatment after 21 days of therapy.

Materials and methods

The study was designed as a multicentre prospective non-interventional observational and conducted between July 2020 and April 2021 at the premises of 60 study sites in 4 big cities of the Republic of Kazakhstan: Nur-Sultan, Almaty, Karaganda, Shymkent. The protocol was consistent with Orders of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 142 dated 2 April 2018 “On Approval of Rules for Conducting Pre-Clinical (Non-Clinical) Studies, Clinical Studies, Clinical Laboratory Evaluation of Medical Devices for In Vitro Diagnostics, and Requirements to Pre-Clinical and Clinical Bases”, No. KR DSM-310/2020 dated 21 December 2020 “On Approval of Rules for Conducting Biomedical Studies and Requirements to Study Sites”, and with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The study was approved by the Central Bioethics Committee at the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

(Excerpt from Minutes No. 8 dated 29 June 2020), local ethics committees at the healthcare facilities which participated in this clinical study. A list of study doctors (general practitioners, physicians, gastroenterologists) was randomly generated.

Male and female patients aged 18–65 years old having indications for Odeston (hymecromone) administration according to the patient information leaflet: primary functional disorder of the gallbladder or the sphincter of Oddi, secondary biliary dysfunction due to uncomplicated GSD, biliary sludge, chronic acalculous cholecystitis, functional disorder of the sphincter of Oddi after a cholecystectomy (“a post-cholecystectomy syndrome”) were enrolled.

Patients with contraindications listed in the patient information leaflet for Odeston (hypersensitivity to the drug product, bile duct obstruction; renal/hepatic insufficiency, inflammatory bowel diseases, ulcer disease, hemophilia), patients suffering from cholangitis, decompensated diabetes mellitus, pregnant or breastfeeding women, patients addicted to alcohol and psychotropic substances, patients with aggravation of mental disorders or any chronic disease, requiring urgent care; patients with diseases or abnormalities according to the laboratory and instrumental examination, which, in the doctor’s opinion, could affect the treatment safety and patient compliance to Odeston administration or require prescription of medicines prohibited in the study; and patients who participated in other clinical studies within 3 months prior inclusion in this study were excluded.

Prohibited medications in the study included morphine and other opioid analgesics, prokinetics, other classes of spasmolytics (including nitrates, calcium channel blockers, myotropic spasmolytics, anticholinergic agents), indirect anticoagulants. Other medicinal products including ursodeoxycholic acid and antisecretory agents referred to permitted therapy.

The study included an enrollment stage coincident with Visit 1, subsequent Visit 2, and intermediate telephone contact (Fig. 1). A 10-point visual analogue scale (VAS) with 0 rating as “no pain” and 10 rating as “the highest severity of pain” was used to assess biliary pain severity; a patient should rate a severity of attacks of right upper quadrant abdominal pain for 1 minute. Interference of pain with daily living activities was assessed using the RAPID questionnaire (Routine Assessment of Patient Index Data) with a score of ≤ 5 rating as “no significant

interference with daily living activities”, a score of 6–10 indicates a “minor limitation in activities, a score of 11–20 – “moderate limitation in activities”, and a score of ≥ 21 – “significant limitation in activities”. Besides, a severity of concomitant symptoms (heartburn, bitter taste in mouth, nausea, bloating, abdominal pain) using 5-point Likert scale, the quality of life using the SF-12 (Short Form Survey-12), and stool consistency using the Bristol Stool Form scale were analysed.

A percentage of patients who achieved a ≥ 50 % reduction in severity of pain and other symptoms from baseline and improvement of ultrasound characteristics of the bile ducts were used as *primary efficacy criteria*. A *secondary efficacy criterion* was an assessment of the percentage of patients with a clinically significant (a score of ≥ 10) improvement of the quality of life on the SF-12.

Compliance to treatment was assessed using patient reported data (number of days on Odeston). A ≥ 90 % completion of a 21-day therapy was considered as a criterion of high compliance to treatment. Patient *satisfaction* with treatment was assessed using 5 grades: “completely satisfied”, “more likely satisfied”, “neither satisfied, nor unsatisfied”, “more likely unsatisfied”, “completely unsatisfied”.

At Visit 1, a study doctor made a decision about patient inclusion (enrollment) in the study based on the available clinical data and indications for Odeston administration – primary functional biliary disorders or bile duct dysfunction due to uncomplicated GSD, biliary sludge. When establishing diagnosis of primary functional biliary disorders, treating physicians relied on the diagnostic criteria provided in Rome IV consensus [1]. Such factors as smoking status and presence of psychoemotional disorders were evaluated in patients; menstrual cyclicity / menopause, administration of contraception, hormonal replacement therapy were recorded for women. Besides, at Visit 1, demographic characteristics, vital signs (body weight, height, BMI, body temperature) were recorded. The objective instruments such as a 10-point VAS to assess biliary pain and the RAPID questionnaire (Routine Assessment of Patient Index Data) to assess pain interference with daily living activities were used. The SF-12 (Short Form Survey-12) quality of life questionnaire was also used. A severity of concomitant symptoms (heartburn, bitter taste in mouth, nausea, bloating, abdominal pain) was assessed using a 7-point Likert scale, and stool consistency was assessed using the Bristol scale. Concomitant medications and prior

laboratory examination results such as hematology and blood chemistry test measuring levels of AST, ALT, ALP, bilirubin, glucose, lipid fractions were recorded. For objectivization of therapy results in the absence of gallstones in patients, an ultrasound examination after a choleretic breakfast was used: assessment of the gallbladder emptying degree 10, 15, 30 minutes after breakfast.

Treatment with Odeston 200 or 400 mg 3 times a day half an hour before meals (600 or 1200 mg a day) was prescribed to patients for 21 days (according to the local patient information leaflet). Odeston dose was selected at the discretion of the study doctor mainly based on the pain severity and degree of its interference with daily activities.

An intermediate telephone contact with a patient took place on Day 10 ± 5 after initiation of Odeston treatment. At the same time, continuation or discontinuation of the drug therapy and possible adverse events (AEs) were recorded.

At Visit 2 (“end of treatment” – Day 21 ± 5) treatment with Odeston was discontinued. At this visit, a number of patients completed a 21-day therapy was recorded. Physical examination, assessment of patient complaints, biliary pain severity on the VAS, concomitant symptoms, stool consistency, concomitant therapy, possible AEs, and the SF-12 completion were conducted. Patient compliance to treatment based on the patient reported data (number of days on Odeston) and patient satisfaction with treatment were assessed. In patients who completed Odeston therapy according to a recommended scheme (21 ± 5 days), an ultrasound of the gallbladder and bile duct functional state was performed after a choleretic breakfast.

Statistical processing. The Student unpaired t-test was used for continuous variables to compare the results in two groups; the chi-square test was used to assess a statistical relationship between a treatment scheme and smoking status; a frequency comparative analysis of proportions (percentages) using the Fisher exact test was used to assess a statistical relationship between a treatment scheme and all nominal variables. Data processing and all statistical calculations for this protocol were performed in SAS-9.4 statistical package.

A total of 877 patients were selected to participate in the study (Fig. 1). Based on the prescribed dose of Odeston, all patients were allocated to two groups: group A – Odeston 600 mg a day ($n = 89$) group B – Odeston 1200 mg a day ($n = 788$). Treatment outcomes and observations of these patients were

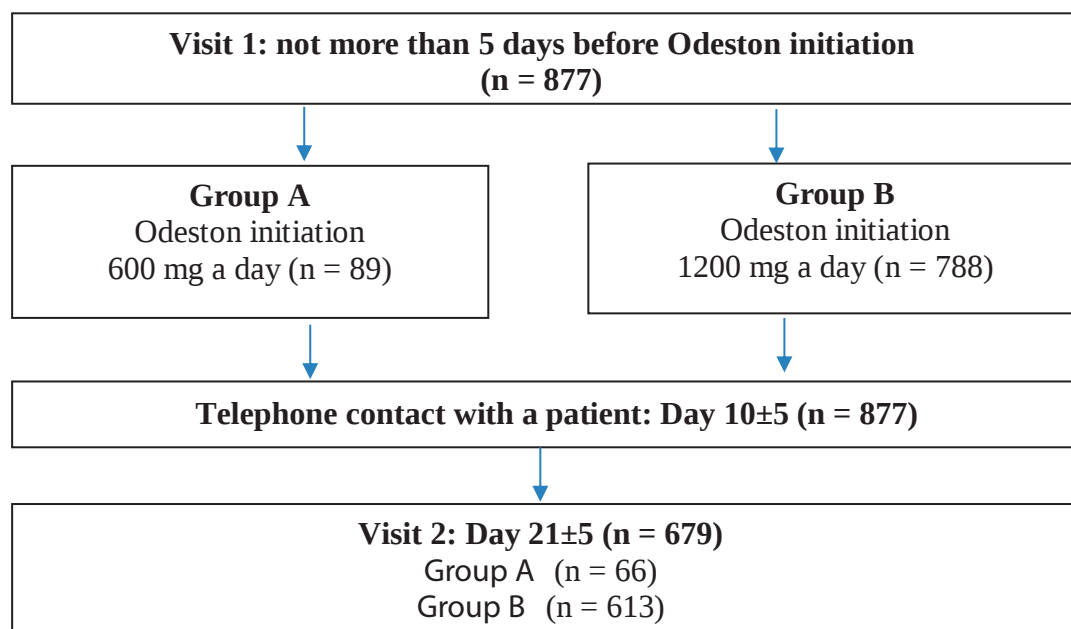


Fig. 1. Patient distribution in the study

used for analysis of the efficacy, safety, and compliance to therapy.

Study results

Demographic and clinical characteristics of the study groups. 877 patients, of them 598 (68.2 %) women and 279 (31.8 %) men, were included in the study; the mean age of the patients was 46.0 ± 14.9 years. The patients were under outpatient supervision of general practitioners and physicians (in 77 % of cases) and gastroenterologists (in 23 % of cases)

Primary functional biliary disorder was diagnosed in 573 (65.3 %) patients, chronic non-calculous cholecystitis — in 451 (51.4 %), uncomplicated GSD with biliary tract dysfunction — in 77 (8.9 %), biliary sludge — 337 (38.4 %), sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy (also referred to as PCS) — 47 (5.3 %) patients.

Thus, a combination of diseases or syndromes was detected in a significant percentage of patients, it was mostly a combination of “primary functional biliary disorder” and “chronic non-calculous cholecystitis”, and “biliary sludge”. Such situations could be associated with pre-existing diagnosis of “chronic non-calculous cholecystitis” in medical records or biliary sludge detected at routine examination.

Analysis of a social status showed that 744 (84.8 %) patients were married, and 133 (15.2 %)

were single during the study. 502 (57.2 %) patients had higher education, 370 (41.9 %) had incomplete higher education or secondary vocational education. Depending on the work-related activity, the study participants were classified as follows: 306 (34.9 %) patients had jobs demanding low physical activity, 93 (10.6 %) and 11 (1.3 %) patients had jobs demanding moderate and high physical activity, respectively, and 467 (53.2 %) patients were mental workers. During participation in the study, 126 (14.4 %) patients were current smokers, 132 (15.1 %) were ex-smokers, and 619 (70.6 %) patients never smoked.

178 (29.7 %) women were menopausal, 420 (70.3 %) women had menstrual periods preserved. 38 and 12 women (6.4 % and 1.4 % in a total population of patients) administered oral contraceptives and hormonal replacement therapy.

Mental illnesses (schizophrenia, anxiety and depressive cognitive disorders) were diagnosed in 20 (2.3 %) participants.

137 (15.6 %) patients received prior (more than 3 weeks before inclusion in this study) therapy with himecromone, 557 (63.5 %) patients previously received miotropic spasmolytics, 81 (9.2 %) — anticholinergic drugs, 277 (31.6 %) — ursodeoxycholic acid, 195 (22.2 %) — non-steroidal anti-inflammatory agents, 14 (1.6 %) — opioid analgesics, and 133 (15.2 %) patients received prior treatment with antimicrobial drugs.

Therapy with Odeston was prescribed to all patients at Visit 1 because of occurrence of biliary pain episodes and dyspeptic disorders; a treating physician, at his/her discretion, selected a dose of 600 mg or 1200 mg, it was recommended to administer the medicinal product for 21 days.

To compare the efficacy and safety of two treatment regimens, patients were divided into 2 groups: patients receiving hymecromone 200 mg 3 times a day (Group A, $n = 89$) and patients receiving hymecromone 400 mg 3 times a day (Group B, $n = 788$). Thus, Odeston in a daily dose of 600 mg was administered in 10.1 % of cases, and a 1200 mg dose was administered in 89.9 %. Groups were consistent for the patient age and gender (group A: mean age 46.6 ± 16.1 years, 28 (31.5 %) men; group B: mean age 46 ± 14.8 years, 251 (31.9 %) men, $p < 0.05$). There were no significant between-group differences in smoking status, mental disorder incidence ($p < 0.05$). A vast majority of patients in both groups were mental workers or had jobs demanding low physical activity ($n = 773$ (88.1 %)). Besides, no significant differences in hormonal status of women (menstrual cyclicity, menopause, use of contraception and hormonal replacement therapy) were found ($p = 0.786$, $p = 0.102$, $p = 0.344$, $p = 1.0$, respectively). No differences in treatment for the previous year: administration of hymecromone ($p = 0.646$), ursodeoxycholic acid ($p = 0.279$), spasmolytics ($p =$

0.203), anticholinergic agents ($p = 0.080$), non-steroidal anti-inflammatory drugs ($p = 0.106$), antimicrobial agents ($p = 0.436$) were found as well. A mean body mass index of the patients was 25.3 ± 4.1 kg/m². Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) was determined in 91 (10.4 %) patients of the total population: in 11 (12.4 %) patients in group A and 80 (10.2 %) patients in group B with no significant differences ($p = 0.468$).

A nosological pattern reflecting indications for administration of hymecromone (Odeston) in groups A and B at Visit 1 is shown in Figure 2. In group A, primary functional biliary disorders, biliary tract dysfunction due to GSD and sphincter of Oddi dysfunction after a cholecystectomy were diagnosed with a significantly higher rate ($p < 0.001$, < 0.001 , and 0.021, respectively).

Concomitant therapy. A frequency of concomitant therapy administration concurrently with treatment with Odeston is shown in Table 1. In the vast majority of cases, the patients had already received the medication to which Odeston was added. A difference lied in a more frequent administration of ursodeoxycholic acid in group A patients.

Before therapy with hymecromone (Visit 1), a VAS score of biliary pain severity corresponded, on average, to 5 points in both groups (Fig. 3).

Interference of biliary pain with daily living activities was assessed on the RAPID scale. A significant prevalence of mild cases with no pain interference

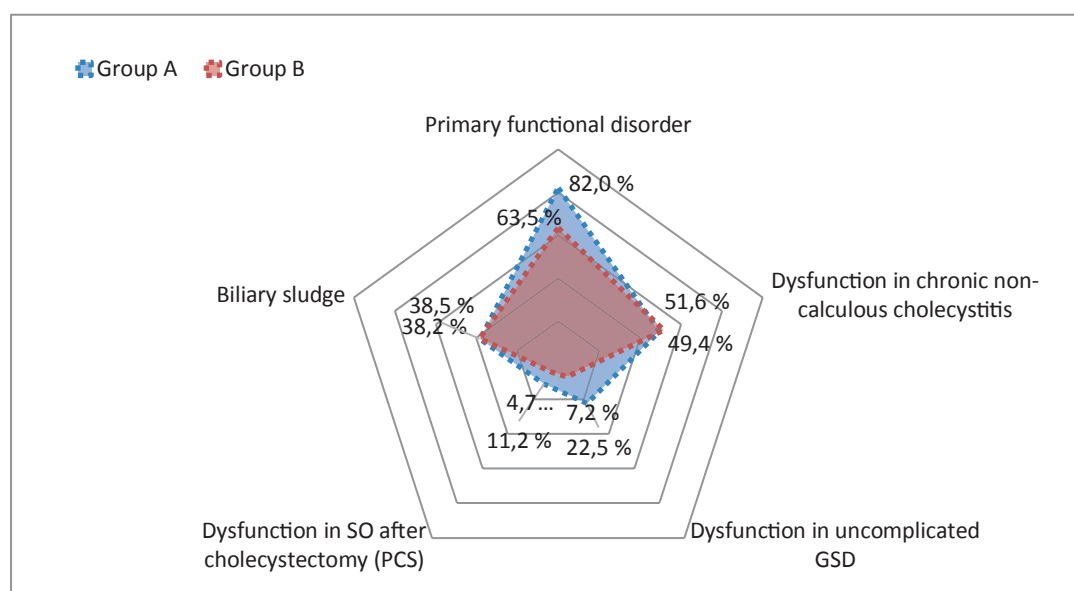


Fig. 2. A pattern of indications for Odeston administration in groups A and B. A diagram shows a rate of different diseases of the bile ducts in patients who participated in the study. Group A marked by blue, and group B — by red

Table 1. Concomitant therapy

Concomitant treatment	Group A (n = 89)	Group B (n = 788)	p
Ursodeoxycholic acid, n (%)	66 (74.2 %)	411 (52.2 %)	<0.001
Antidepressant/neuroleptic, n (%)	0	13 (1.6 %)	0.383
Prebiotic/ probiotic, n (%)	41 (46.1 %)	286 (36.3 %)	0.083
Antisecretory drug (H ₂ blocker or proton pump inhibitor)	22 (24.7 %)	156 (19.8 %)	0.268
Other	20 (22.5 %)	199 (25.3 %)	0.608

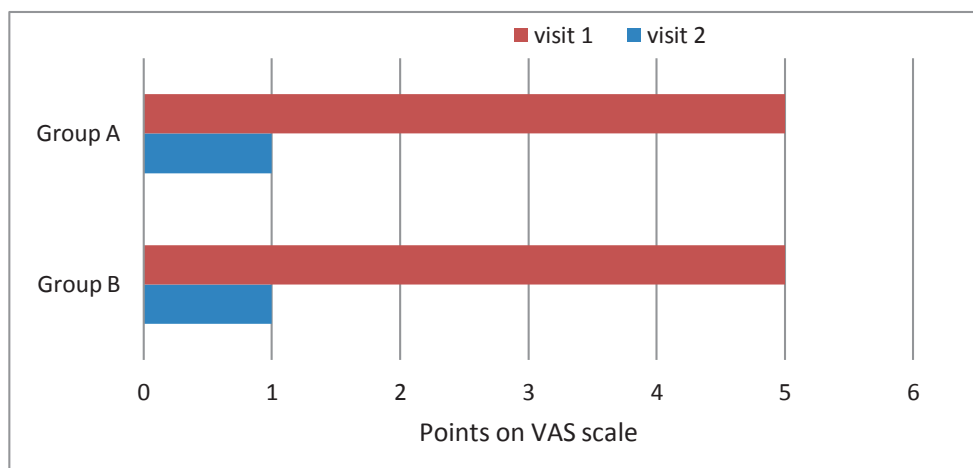


Fig. 3. Mean VAS scores of biliary pain severity over time in groups A and B. A diagram shows mean VAS scores of biliary pain severity at Visit 1 (in red) and Visit 2 (in blue)

with daily living activities (grade 1) was noted in group A, while group B had significantly more cases of pronounced pain interference (grades 2 and 3), $p < 0.001$ (Fig. 4).

In addition to biliary pain, the patients also had concurrent dyspeptic signs evidencing upper gastrointestinal motility disorder (commonly referred to as “biliary dyspepsia symptoms”). A baseline severity of such symptoms in groups A and B is shown in Figure 5. In group B, a significantly higher incidence of pronounced bitter taste in mouth (scored as 3–5 points, $p = 0.022$) was reported. Comparison of other symptoms such as bloating, nausea, heartburn, abdominal pain showed insignificant between-group differences in severity.

Bowel habit was assessed using the Bristol scale (Fig. 6). Normal stool consistency before therapy with Odeston was noted only in one third of patients in both groups. The incidence of unformed stool and constipation in groups A and B did not significantly differ.

At the beginning of treatment, the most of patients had complete blood count and blood chemistry test done. In group B, there was a significantly higher white blood cell count, though a mean count

was within normal range (7.3 ± 2.7 versus 5.9 ± 1.6 , $p < 0.001$), and higher activities of alkaline phosphatase (42.6 ± 41 versus 64.7 ± 48.1 , $p < 0.001$), gamma-glutamyl transpeptidase (21.7 ± 23.3 versus 31.9 ± 17.6 , $p < 0.001$), conjugated bilirubin (5.5 ± 5.4 versus 7.7 ± 7.2 , $p = 0.014$), and unconjugated bilirubin (7.4 ± 7.5 versus 9.2 ± 6.2 , $p = 0.029$). A slight increase in conjugated bilirubin level was noted in some patients, however, no signs of mechanical obstruction were present. A serum lipid profile in group B showed higher LDL (1.8 ± 1.3 versus 2.5 ± 1.7 , $p = 0.001$) and HDL levels (1.4 ± 2.1 versus 1.7 ± 0.9 , $p = 0.019$). Glycemic and lipid profile assessment based on a nosological form showed higher levels of triglycerides, LDL, and HDL in patients with secondary biliary dysfunction (due to chronic non-calculous cholecystitis, GSD, sludge and after a cholecystectomy for GSD) compared to patients with primary dysfunction (Fig. 7).

Liver and bile duct ultrasound and ultrasonic cholecystography findings. At Visit 1, ultrasound findings were assessed in 877 cases. Ultrasound cholecystography was performed for 48 patients without gallbladder stones (group A – 7 patients (14.6 %), group B – 41 patients (85.4 %)) at Visits 1 and 2.

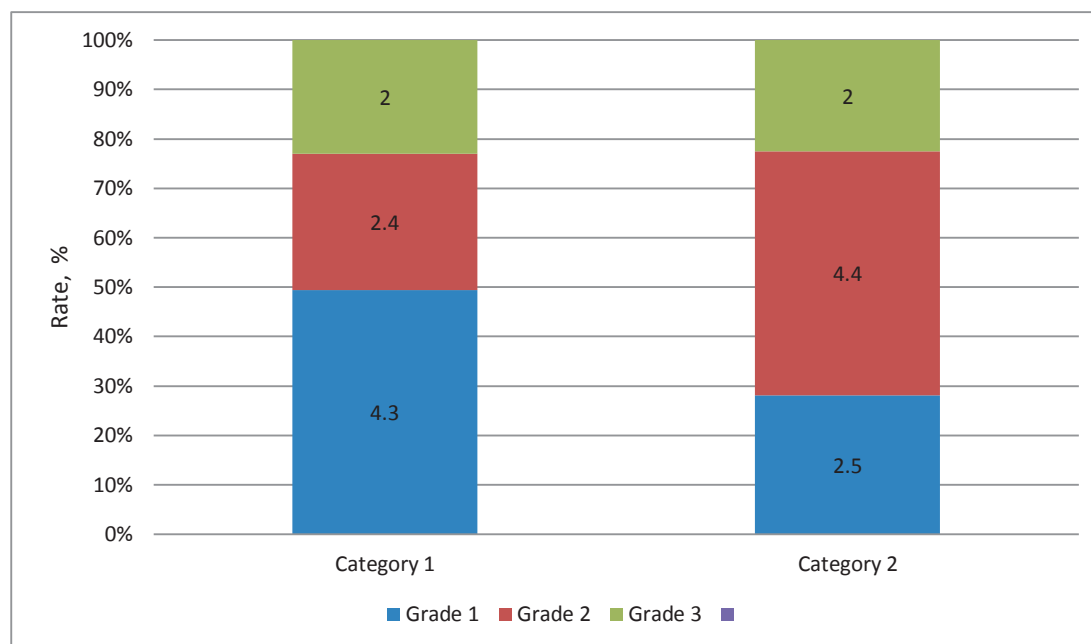


Fig. 4. Distribution of RAPID scores in groups A and B at Visit 1. Diagrams show rates of different biliary pain interference with daily living activities. Grade 1 interference (the lowest, corresponding to a score of 0–5) is blue, grade 2 corresponding to a score of 6–10 is red, grade 3 corresponding to a score of 11–20 is green, and grade 4 (the highest grade, a score of ≥ 21) is purple

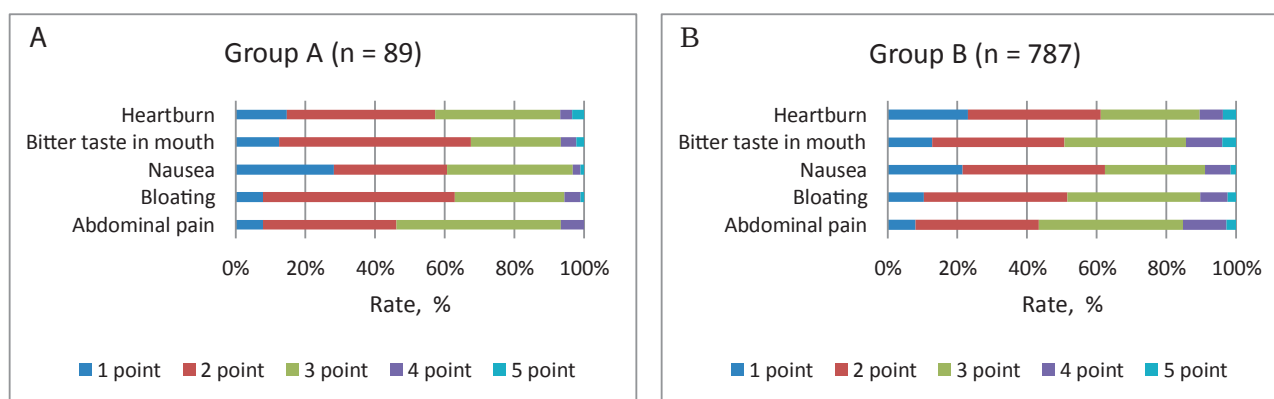


Fig. 5. Distribution of Likert severity scores for dyspeptic signs evidencing upper gastrointestinal motility disorder (“biliary dyspepsia”) in groups A and B at Visit 1: A — in group A, B — in group B

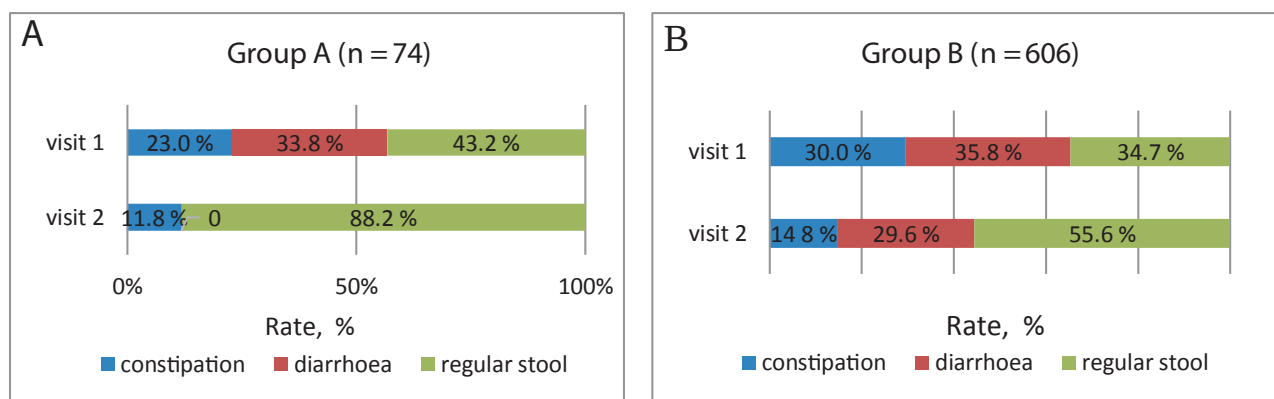


Fig. 6. Changed rates of normal stool, constipation, and diarrhea on treatment with himecromone in the study groups: A — in group A, B — in group B

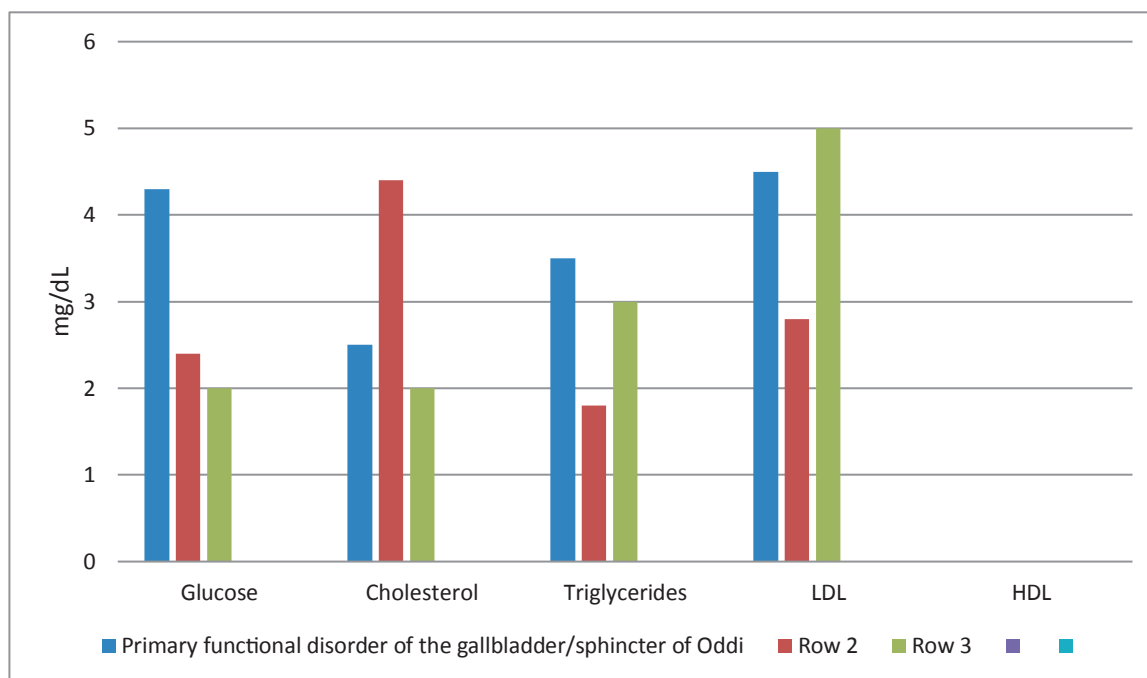


Fig. 7. Glycemic control and serum lipid profile in different bile duct diseases in the total patient group ($n = 877$)

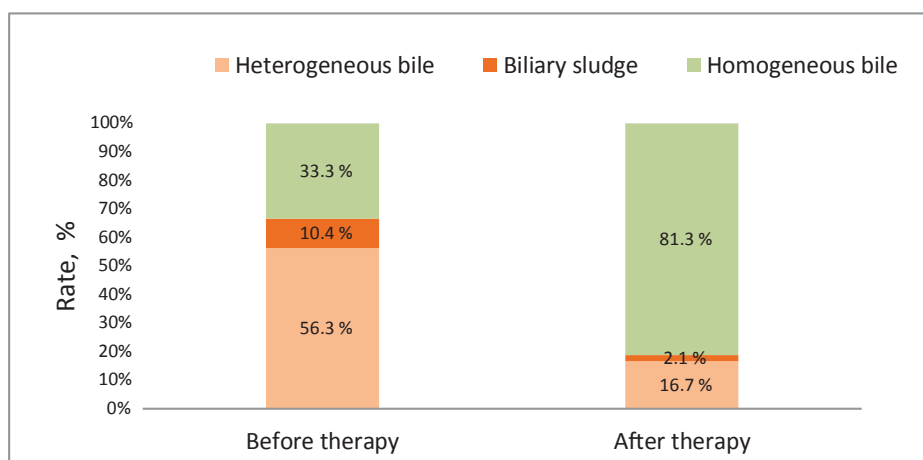


Fig. 8. On-treatment evaluation of bile homogeneity in a total group ($n = 48$). Detection rates of homogeneous, heterogeneous bile, and distinct biliary sludge were shown

At Baseline, 29 (60.4 %) had increased echogenicity of the liver, 13 (27.1 %) had heterogeneous echo-structure, and 12 (25 %) patients had attenuated vascular markings. Ursodeoxycholic acid was prescribed concomitantly with Odeston to all patients with biliary sludge. A high percentage of patients (66.7 %) in a total group had bile echo-heterogeneity events and biliary sludge (Fig. 8).

Odeston treatment outcomes. At Visit 2, a part of patients was excluded from analysis due to early withdrawal of Odeston by patients. A number of patients was decreased to 66 (74.2 % of the initial

number) in group A and to 613 (77.8 % of the initial number) in group B. Compared to Visit 1 (Fig. 2), a nosological structure of groups did not fundamentally change, and a rate of primary functional biliary disorder and biliary dysfunction due to uncomplicated GSD remained much higher in group A ($p = 0.001$, Fig. 9).

At Visit 2, a VAS mean score of biliary pain severity was decreased to 1 in both groups ($p < 0.001$ compared to baseline scores in each group) (Fig. 3). As a result, a significant decrease in a VAS score of pain severity from 5 ± 1 to 1 ± 2 points ($p < 0.001$) was

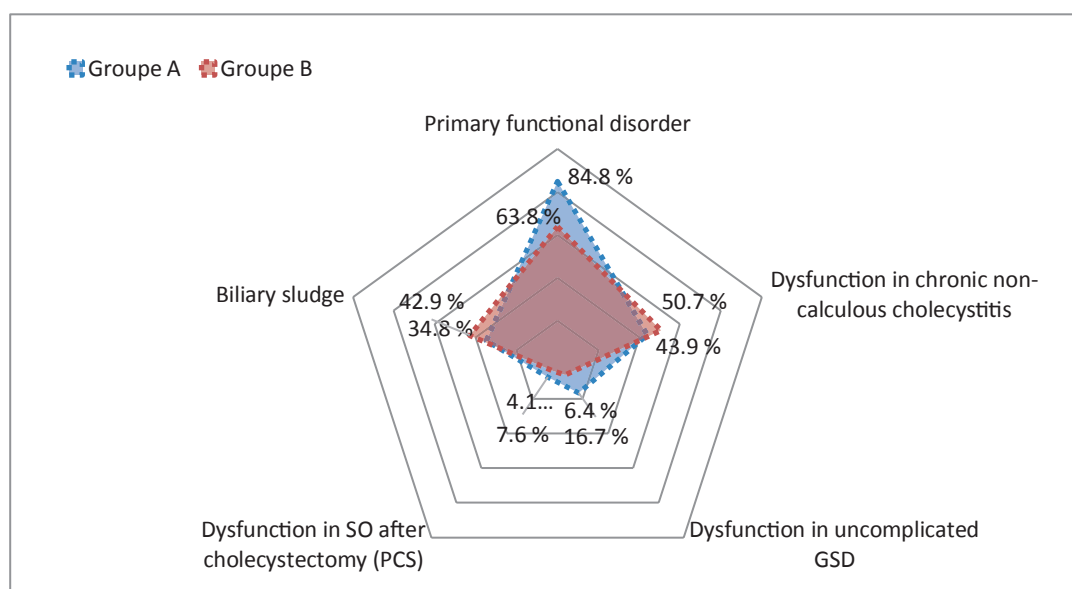


Fig. 9. Nosological structure of groups A and B at Visit 2. A diagram shows a rate of different diseases of the bile ducts in patients. Group A marked by blue, and group B — by red

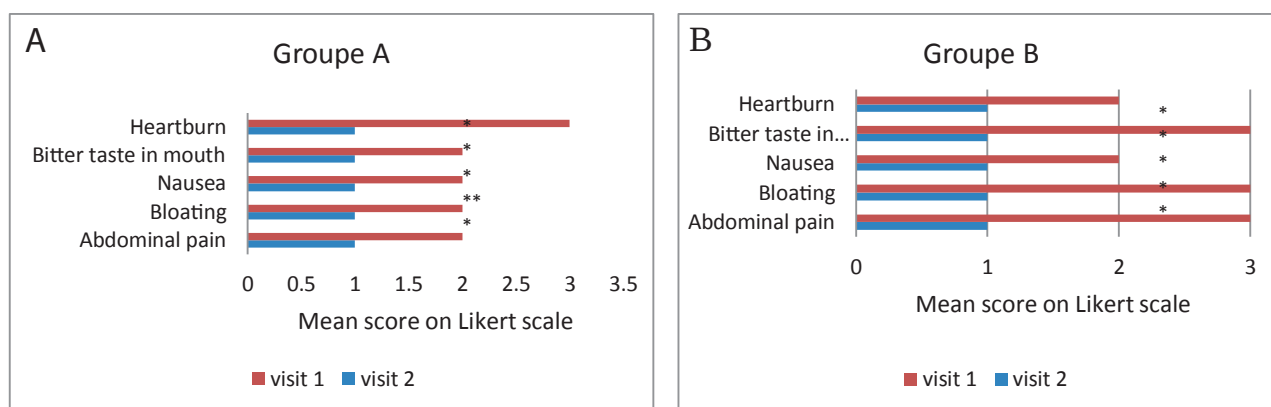


Fig. 10. Changes in mean Likert scale severity scores of symptoms evidencing digestive tract motility disorders in groups A and B on treatment with himecromone: A — in group A, B — in group B. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

noted in a total group. Analysis of changes in VAS scores was of special importance, while *the primary efficacy criterion* implied assessment of a percentage of patients who achieved a $\geq 50\%$ reduction in pain intensity on this scale from baseline. This measure was 51 (77.3 %) in group A and 482 (79.8 %) in group B, $p < 0.05$. In some cases, an increase in a VAS score by 1–2 points was recorded: in 5 (7.6 %) patients in group A and in 11 (1.8 %) patients in group B.

Treatment with himecromone was associated with a significant reduction in mean severity scores of symptoms evidencing gastrointestinal motility disorders (Fig. 10).

Besides, favourable changes in stool consistency with a reduced relative rate of constipation and diarrhea (Fig. 6, $p < 0.001$ for both groups) were noted.

In a total group of patients, an incidence of diarrhea during 21 therapy days was reduced from 35.6 % to 25.6 % and from 28.8 % to 14.4 % for constipation ($p < 0.001$) (Fig. 6).

In a total group, treatment was associated with significant ultrasound changes in gallbladder content (Fig. 8): a significant reduction in the detection rate of biliary sludge and bile heterogeneity. No significant change in the liver echogenicity, vascular markings, parenchyma homogeneity was noted ($p > 0.05$).

48 patients who had ultrasonic cholecystography done at Visits 1 and 2 administered ursodeoxycholic acid as well. Ultrasonic cholecystography findings are shown in Figure 11. Comparing Visit 1 and 2 findings, a total group showed a significant reduction in gallbladder volume under fasting conditions

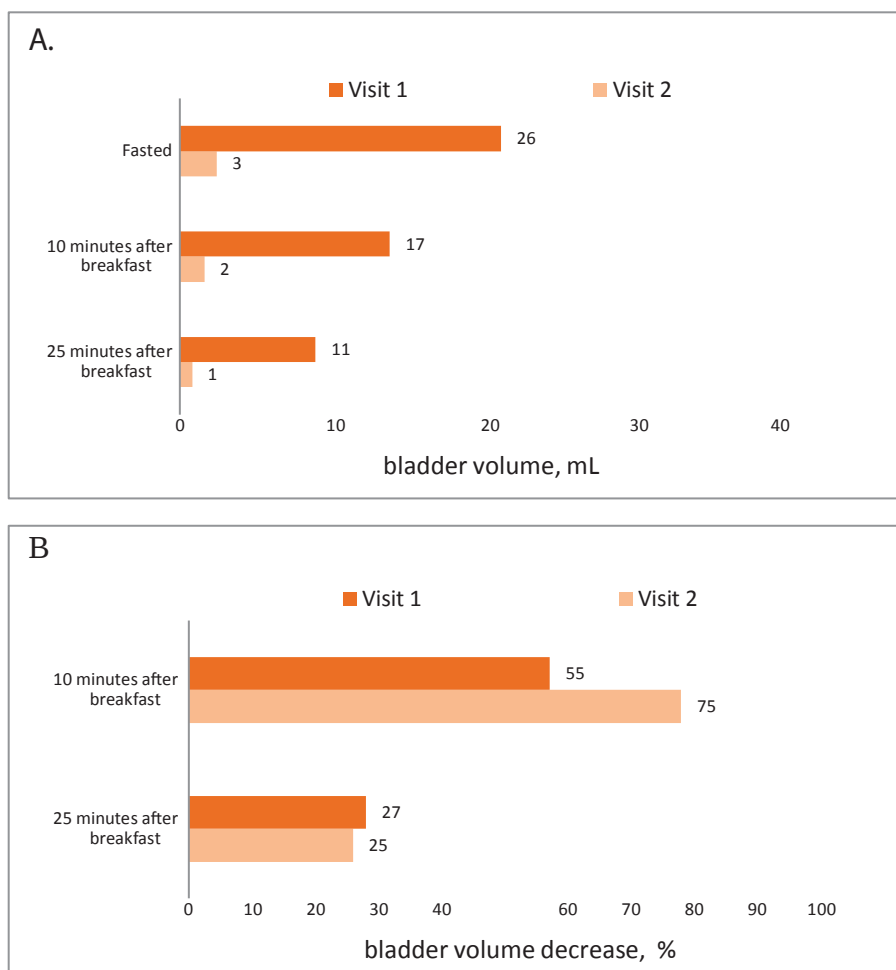


Fig. 11. Changes in cholecystography findings on treatment (A — volume, mL, B — reduction degree, %)

Table 2. The SF-12 scores in groups A and B (total, $n = 636$)

		Visit 1	Visit 2	p
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Group A	Physical functioning score	55.98 ± 0.83	56.54 ± 0.46	<0.001
	Mental functioning score	60.39 ± 1.17	60.88 ± 0.86	<0.001
Group B	Physical functioning score	55.57 ± 0.85	56.42 ± 0.48	<0.001
	Mental functioning score	60.37 ± 1.02	60.96 ± 0.85	<0.001

($p < 0.001$) and in gallbladder emptying (%) 10 minutes after a choleretic breakfast ($p < 0.001$) evidencing a recovery of its motor-evacuation function. No significant between-group differences were found ($p > 0.05$).

The SF-12 scores were analysed at Visits 1 and 2 (Table 2). Treatment was associated with a significant increase in mean scores of physical and mental functioning in both groups ($p < 0.001$, table 2).

However, no clinically significant increase in the SF-12 score of the quality of life (changes by ≥ 10 points) was noted in any group. Thus, a

secondary efficacy criterion was established in this study.

Compliance to a 21-day therapy. 679 (77.4 %) patients of a total group reported about drug intake during a 21-day recommended period of time. No significant differences between groups A and B were found (74.2 % versus 77.8 %, $p = 0.425$). Compliance to a complete therapy course was significantly higher in patients who were previously treated with Odeston: 84.6 % versus 76.1 % ($p = 0.026$) in a total group, 85.6 % versus 76.3 % ($p = 0.025$) in group B, and no significant differences were observed in group A.

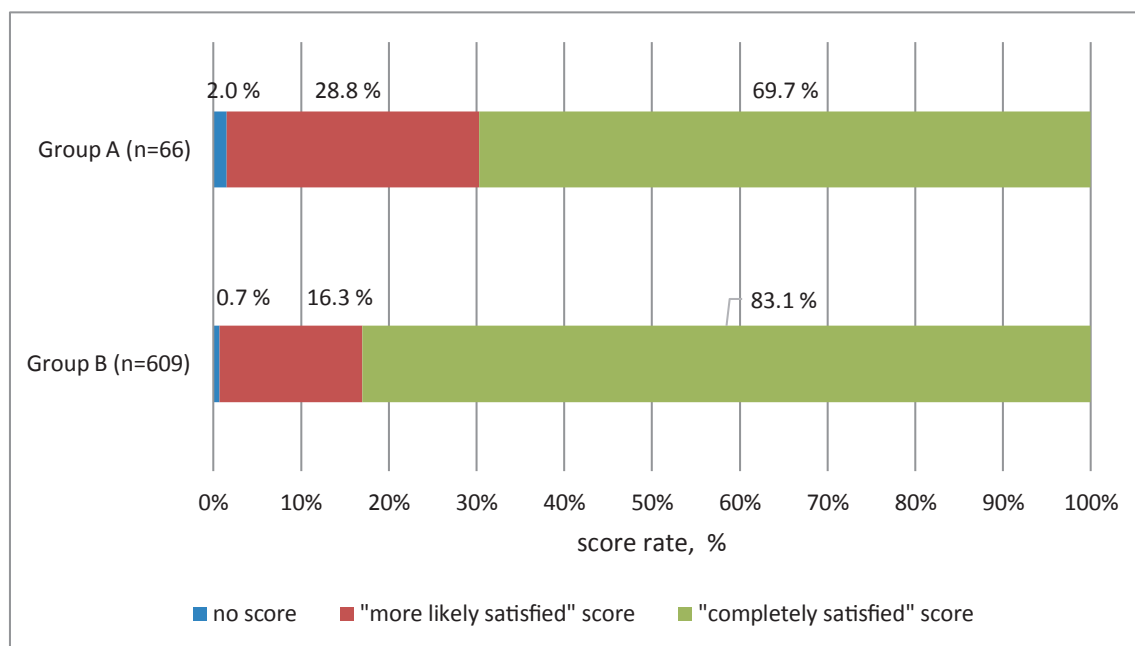


Fig. 12. Patient satisfaction with treatment in percent scores in groups A and B

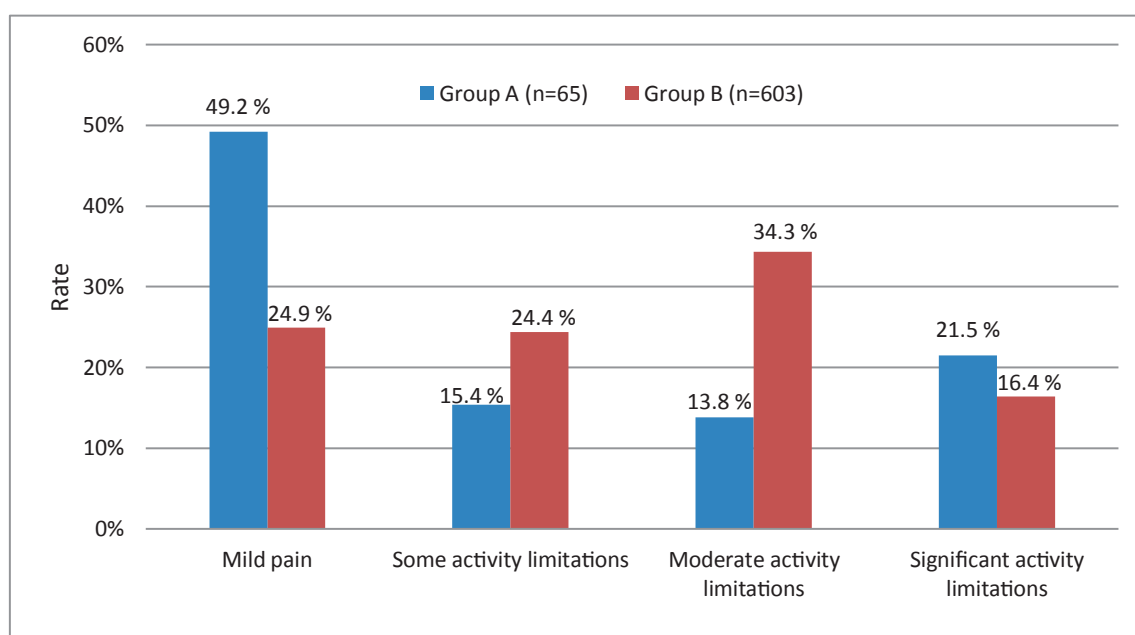


Fig. 13. Distribution of all treatment satisfaction scores, such as “completely satisfied” and “more likely satisfied”, depending on the RAPID scores

Patient satisfaction with treatment. Data on evaluation of treatment satisfaction were obtained in 675 (77 %) patients in a total group. A vast majority of patients in a total group and in separate groups A and B evaluated treatment satisfaction as “complete”. A number of patients who were completely satisfied with treatment was higher in group B (83.10 % versus 69.70 %, $p = 0.027$) (Fig. 12).

Figure 13 shows a distribution of scores such as “completely satisfied” and “more likely satisfied” in groups A and B depending on the baseline RAPID score. At Baseline, according to the RAPID scores, a higher rate of moderate interference of pain with daily living activities, in a ratio of about 1.7:1 to group A, was noted in group B (Fig. 4). Assessment of patient satisfaction with treatment outcomes

demonstrates a high efficacy of Odeston 1200 mg a day for such patients: a percentage of patients satisfied with treatment was about 2.6 times higher than in group B ($p < 0.005$).

In both groups, the rate of complete satisfaction with treatment was higher in diagnosis of “biliary tract dysfunction in patients with chronic non-calculous cholecystitis” ($p = 0.034$) and lower in diagnosis of “biliary tract dysfunction in patients with uncomplicated GSD” ($p = 0.029$).

Discussion. Bile duct disease is one of the most common diseases in the physician’s routine practice; spasmolytic agents hold the important place in treatment of biliary pain and concurrent dyspeptic symptoms. The benefits of hymecromone (Odeston) are associated with its pharmacokinetic peculiarities with a predominant accumulation in bile and therefore selective action on the smooth muscle cells of the bile ducts.

The primary purpose of the prospective non-interventional observational study conducted was to study an experience of Kazakhstan physicians in administration of hymecromone (Odeston) to substantiate the efficacy of its spasmolytic action in the setting of daily clinical practice. Indications for use of the medicinal product in the study were formulated according to the official product leaflet: primary functional gallbladder or sphincter of Oddi disorder, biliary tract dysfunction in patients with chronic non-calculous cholecystitis, uncomplicated GSD, biliary sludge, sphincter of Oddi dysfunction after a cholecystectomy. It should be noted here that clear diagnostic criteria for chronic cholecystitis were not developed, and the majority of cases in routine practice when patients are diagnosed with “chronic non-calculous cholecystitis” in fact can be attributed to primary functional gallbladder disorder (syn. “acalculous cholecystopathy”) [1]. It should also be noted that sphincter of Oddi dysfunction after a cholecystectomy is commonly determined by treating physicians with a rather non-specific term “post-cholecystectomy syndrome”. One of the tasks of this study was to make the most common “portrait” of a patient to whom physicians prescribe hymecromone — spasmolytic agent selectively acting on the bile ducts.

Patient selection for participation in the study was carried out in the setting of routine clinical practice. The medicinal product was administered when a treating physician considered it appropriate, inclusion criteria completely corresponded to indications for drug administration, and exclusion criteria were

maximally close to those settings in which the medicinal product is not administered in real practice. Practicing physicians, who work in settings customary for them and who agreed to take part in this work that minimizes a risk of confounding results, were involved as study doctors in this study.

877 patients were enrolled at Visit 1. Before therapy, biliary pain episodes and different complaints the origin of which could be reasonably explained by upper gastrointestinal (heartburn, bitter taste in mouth, bloating) and intestinal dysfunction (abnormal bowel pattern such as diarrhea or constipation, chronic recurrent abdominal pain of unclear localization) were recorded. Some patients already received therapy with Odeston alone and in combination with ursodeoxycholic acid. Functional disorder, uncomplicated GSD, biliary sludge were diagnosed based on clinical data and data from the previous study [19, 20]. The main contribution to a pattern of indications for administration of hymecromone was made by primary functional disorders and biliary dysfunction in chronic non-calculous cholecystitis (as was mentioned, these cases may be consistent with primary functional disorders). In a large part of cases (about 30 %), a combination of diseases/ syndromes reflecting bile duct disease was diagnosed in patients. “Primary functional biliary disorder” with “biliary tract dysfunction due to chronic non-calculous cholecystitis” and “biliary tract dysfunction due to chronic non-calculous cholecystitis” and “biliary sludge” were attributed to the most common combinations. Such combinations are explained not only by a valid combination (e.g., with biliary sludge), but also by a peculiar duplication of diagnoses (e.g., primary functional disorder and dysfunction due to non-calculous cholecystitis). Such peculiarities reflect the real practice problems where a consistent terminology and consistent views about a clinical picture of different bile duct diseases are not well established.

Most patients were middle-aged. Such characteristics as a sufficiently high frequency of smoking, living alone, predominantly mental work among study participants, generally provide a “portrait” of a contemporary urban dweller who is particularly prone to biliary dysfunction because of his/her lifestyle habits.

Study doctors selected a dose of Odeston at their discretion. Thus, two groups of patients were determined: patients receiving therapy with hymecromone 600 mg a day ($n = 89$) and patients receiving the medicinal product in a dose of 1200 mg a day ($n = 788$).

It was recommended to all patients to take the medicinal product for 21 days. It should be noted here that Odeston in a daily dose of 600 mg was administered in 10.1 % of cases, and a 1200 mg dose was administered in 89.9 %. Thus, the rate of prescription of hymecromone in a high dose was 9 times higher. It seemed that a selection of one or another dose did not depend on disease type, while no significant differences in indications for Odeston administration were noted between groups A and B. A history of prior therapy with Odeston or ursodeoxycholic acid did not affect a selection of a lower or higher dose of the medicinal product as well. However, considering that the incidence of concomitant therapy with ursodeoxycholic acid was significantly higher in group A than in group B (72.2 % versus 52.2 %) it is suggested that a concomitant administration of ursodeoxycholic acid is the factor that could affect the doctor's decision to prescribe a lower dose of Odeston.

The RAPID score of pain interference with the patient daily living activities appeared to be different with more severe cases being prevalent in group B. Thus, it can be concluded that the rate of administration of Odeston in a lower dose of 600 mg a day was significantly higher in cases with no significant interference of pain with daily living activities. A higher dose of 1200 mg a day was administered in a more significant pain interference. Based on the analysis of treatment satisfaction it can be concluded that Odeston 1200 mg was optimal for treatment of patients with moderate pain interference with daily living activities. A trend towards a higher efficacy of the medicinal product in the absence of gallbladder stones in patients was noted.

The study tasks included also an assessment of on-treatment changes in clinical and ultrasound symptoms, effects on the quality of life, compliance to a 21-day therapy and patient satisfaction with treatment. At baseline, pain severity according to a VAS score was moderate (mean score of 5 points) which can be considered typical for biliary pain caused by spasm without mechanical obstruction. Treatment was associated with a significant reduction in the VAS score of pain severity without significant differences between groups receiving different doses of Odeston.

A pronounced favorable effect of Odeston on other symptoms (dyspepsia, abnormal stool pattern) evidencing digestive tract dysfunction was observed. Such effect can be explained not only by an improved bile outflow in the duodenum, but also by a spasmolytic effect of hymecromone on the proximal

small intestine. It is likely that a combination of the spasmolytic and moderate choleretic effects optimizes the initial stages of digestion facilitating resolution of dyspepsia symptoms and stool normalization. Importantly that a percentage of patients with unformed stool in group B, receiving a 1200 mg daily dose, decreased despite a potential risk of diarrhea due to the choleretic action of the medicinal product. It can be assumed that it is connected with a positive effect of the medicinal product on the motility of the first part of the intestine.

Ultrasonographic cholecystography performed in 48 patients showed data evidencing a recovery of the gallbladder motor-evacuation function on treatment with hymecromone. Based on the drug mechanisms of action it can be assumed that such effect is associated with a spasmolytic effect on the bile duct sphincters and removal of "functional obstruction" of the bile outflow.

According to patient survey, a duration of hymecromone administration corresponded to a recommended 21-day duration in 66 (74.2 %) patients in group A and in 613 (77.8 %) patients in group B (non-significant difference, $p = 0.425$). It can be concluded that though compliance to treatment in both groups did not reach an ideal measure of ≥ 90 %, as a whole, considering a sufficiently long duration of treatment (21 days), compliance was close to 80 % and was not dose-dependent. The rest of the patients did not adhere to a recommended duration of treatment for different reasons not related to poor drug tolerability.

The patients from both groups demonstrated a high level of satisfaction with treatment with a higher percentage of patients completely satisfied with treatment among those who received hymecromone 1200 g a day and who had a more significant pain interference with daily living activities at baseline.

Thus, the results of the provided observational study allowed to identify some peculiarities of management of patients with biliary dysfunction: necessity to provide doctors with internationally accepted diagnostic terminology as part of clinical guidelines, different level of biliary pain interference with daily living activities — minor to significant, a common combination of biliary pain with symptoms of digestive tract motility disorder (bitter taste in mouth, flatulence, bloating, diarrhea, constipation, etc.), sufficiently high efficacy of hymecromone spasmolytic selectively acting on the bile ducts, high satisfaction with treatment with a dose of 1200 mg a day, particularly in more pronounced pain interference with daily living activities, and also a potential of

retreatment with hymecromone in combination with ursodeoxycholic acid.

Kazakhstan is a large economically developed nation state with medical traditions being closely and

historically tied to the Russian ones. A total morbidity pattern of the population is also close to that in the Russian Federation. So a provided experience is certainly useful for doctors of both countries.

References

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
2. Dias I.H.K., Milic I., Heiss C., Ademowo O.S., Polidori M.C., Devitt A., Griffiths H.R. Inflammation, Lipid (Per)oxidation, and Redox Regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(3):166–90. DOI: 10.1089/ars.2020.8022
3. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
4. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
5. Latenstein C.S.S., de Jong J.J., Eppink J.J., Lantinga M.A., van Laarhoven C.J.H.M., de Reuver P.R., Drenth J.P.H. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):928–34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001463
6. Abeysuriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(3):248–53.
7. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
8. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1981;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
9. Lee W.H., Fujiwara M. Spasmolytic action of 4-methylumbelliferone in isolated guinea-pig's gallbladder. *Jpn J Pharmacol*. 1971;21(6):827–9. DOI: 10.1254/jjp.21.827
10. Ahmad T., Shah A.J., Roberts R. Mechanisms mediating the vasodilatory effects of juglone in porcine isolated coronary artery. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172815. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172815
11. Najmanová I., Doseděl M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipský T., Říha M., Mladěnka P. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):830–49. DOI: 10.2174/1568026615666150220112437
12. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–31.
13. Walter P., Seidel W. Untersuchungen über die Wirkung von 4-Methyl-umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach operativer Revision der Gallenwege [Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways]. *Chirurg*. 1979;50(7):436–40.
14. Draese K., Hirche H. Pharmakologische Beeinflussung der Sphincter Oddi-Motorik. Postoperative Elektromanometrie der Gallenwege [Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts]. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33.
15. Quaranta S., Rossetti S., Camarri E. Studio clinico in doppia cecità tra imercromone e placebo nei disordini motori delle vie biliari dopo colecistectomia [Double-blind clinical study on hymecromone and placebo in motor disorders of the bile ducts after cholecystectomy]. *Clin Ter*. 1984;108(6):513–7.
16. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130:1938–43.
17. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):26–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
18. Coccia G., Michetti P., Rossetti S., Doderio M. Studio a doppia cecità cross-over tra l'imercromone ed il placebo nel trattamento della sindrome dispeptica [Double-blind cross-over study of imercromone and placebo in the treatment of dyspeptic syndrome]. *Minerva Dietol Gastroenterol*. 1985;31(2):293–8.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(3):64–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):64–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

Information about the authors

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

Contact information: alexander.nersesov@gmail.com;
Almaty, Ayteke bi str., 120.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

Dzhamilya A. Kaybullaeva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.

Contact information: kaibullaev@mail.ru;
Almaty, Tole bi str., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

Venera S. Rakhmetova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine, Astana Medical University.

Contact information: venerarakhmetova@gmail.com;
Nur-Sultan, Beybitshilik str., 49A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

Irina A. Lozinskaya — Physician (gastroenterology), Head of Pathology Centre, Regional Clinical Hospital.

Contact information: lozinskay@gmail.com;
Karaganda, Erubaevo str., 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4075-1728>

Asem K. Kurmangalieva — Physician (gastroenterology), Regional Clinical Hospital.

Contact information: asemkenesbek@mail.ru;
Chimkent, Mayly Kozha str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

Venera S. Ayupova — Physician (gastroenterology), City Out-patient Clinic No. 5.

Contact information: Almaty.hep@mail.ru;
Almaty, Makataeva str., 141.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

Aida B. Orazbaeva — Physician (gastroenterology, infectious), ICLINIC Medical Centre.

Contact information: aida.orazbayeva18@gmail.com;
Nur-Sultan, Mangilik El str., 37.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

Ayzhan K. Kanabaeva — Physician (gastroenterology), “Beta i K” Medical Centre LLP.

Contact information: ayzhan.kanabaeva@mail.ru;
Almaty, Koktem 3 mikrorayon, 17.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Диагностический алгоритм при болях в суставах у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

А.И. Долгушина¹, Г.М. Хусаинова^{1*}, О.Б. Несмеянова², Н.В. Кирш², О.В. Соловьева², Е.А. Богданова²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель исследования: разработать алгоритм дифференциального диагноза при болях в суставах у пациентов с ВЗК и апробировать его в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведено обследование 349 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обратившихся в гастроэнтерологический кабинет и находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в период 2017–2020 гг.

Результаты. При опросе 97 (27,8 %) пациентов с ВЗК предъявляли жалобы на боли в суставах. Преобладали пациенты с язвенным колитом (ЯК) — 79 (81,4 %), доля пациентов с болезнью Крона (БК) составила 18,6 %. Среди всех больных ЯК, включенных в исследование, боли в суставах отметили 27 %, в группе пациентов с БК — 32,1 % ($p = 0,26$). Среди больных ВЗК у 52,6 % отмечен механический, у 47,4 % — воспалительный характер боли. Частота выявления воспалительной боли в спине (ВБС) в исследуемой когорте пациентов составила 23,7 %. Применение диагностического алгоритма позволило среди всех больных ВЗК с жалобами на боли в суставах у 7 (7,2 %) выявить сопутствующее ревматическое заболевание: у 2 пациентов установлен диагноз псориатического спондилоартрита, у 2 — ревматоидный артрит, у одного пациента — подагра и у 2 — анкилозирующий спондилит. Артрит, ассоциированный с ВЗК, диагностирован в 41 (42,3 %) случае, 38 (39,2 %) пациентов с ВЗК с жалобами на боли в суставах страдали остеоартритом, артралгии без объективных признаков воспаления, нарушения функции суставов, изменений по данным рентгенографии и/или УЗИ диагностированы у 13 (13,4 %) пациентов.

Выводы. Жалобы на боли в суставах являются частым симптомом у пациентов с ВЗК, который требует междисциплинарного подхода совместно с ревматологами при проведении дифференциального диагноза и определения тактики лечения. Применение алгоритма, основанного на оценке клинических критериев в сочетании с лабораторными тестами и инструментальными методами визуализации, позволяет оптимизировать процесс диагностики и способствовать выбору оптимальной терапии у больных ВЗК с жалобами на боли в суставах.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления, артрит, артралгия, воспалительная боль в спине

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Хусаинова Г.М., Несмеянова О.Б., Кирш Н.В., Соловьева О.В., Богданова Е.А. Диагностический алгоритм при болях в суставах у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):51–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-51-60>

Diagnostic Algorithm for Joint Pain in Patients with Inflammatory Bowel Disorders

Anastasiya I. Dolgushina¹, Guzel M. Khusainova^{1*}, Olga B. Nesmeyanova², Natalya V. Kirsh², Oksana V. Solovieva², Ekaterina A. Bogdanova²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim. An algorithm development for joint pain differential diagnosis in patients with inflammatory bowel disorders (IBD) and its validation in clinical practice.

Materials and methods. A total of 349 IBD patients hospitalised for gastroenterological complaints at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital during 2017–2020 have been examined.

Results. Upon survey, 97 (27.8%) IBD patients complained of joint pain. Ulcerative colitis (UC) predominated (79 patients; 81.4%), Crohn's disease (CD) had a 18.6% incidence. In survey, 27% UC and 32.1% CD patients reported joint pain ($p = 0.26$). Among IBD patients, 52.6% had mechanical, and 47.4% — inflammatory pain. The inflammatory back pain (IBP) rate in survey cohort was 23.7%. Use of a diagnostic algorithm allowed concomitant rheumatic disease detection in 7 (7.2%) patients from the IBD–joint pain cohort: 2 patients were diagnosed with psoriatic spondyloarthritis, 2 — rheumatoid arthritis, 1 — gout and 2 — with ankylosing spondylitis. IBD-associated arthritis was diagnosed in 41 (42.3%) cases, osteoarthritis — in 38 (39.2%) IBD patients with joint pain, arthralgia with no objective inflammation, impaired joint function or lesions in X-ray and/or ultrasound — in 13 (13.4%) patients.

Conclusion. Joint pain complaints are common in IBD patients and require a multispecialty rheumatologists-involving approach to proceed with differential diagnosis and opting for treatment tactics. A clinically verified algorithm coupled with laboratory tests and instrumental imaging facilitates diagnosis and optimal therapy selection in IBD patients with complaints of joint pain.

Keywords: inflammatory bowel disorders, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, arthritis, arthralgia, inflammatory back pain

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

For citation: Dolgushina A.I., Khusainova G.M., Nesmeyanova O.B., Kirsh N.V., Solovieva O.V., Bogdanova E.A. Diagnostic Algorithm for Joint Pain in Patients with Inflammatory Bowel Disorders. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):51–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-51-60>

Введение

Заболевания периферических суставов и позвоночника у пациентов с ВЗК могут существенно снижать качество жизни, влиять на течение болезни и выбор лечебной тактики [1, 2]. Интерпретация жалоб на боли в суставах у пациентов с ЯК и БК нередко является сложной диагностической задачей, решение которой требует междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей. С точки зрения гастроэнтеролога, костно-мышечные симптомы рассматриваются как внекишечные проявления ВЗК, которые, по данным различных исследований, встречаются у 20–50 % пациентов, при этом частота поражения суставов составляет от 5 до 20 % (5–14 % при ЯК и 10–20 % при БК) [3–6]. В ходе крупных эпидемиологических исследований в РФ ESCApe и ESCApe-2 патология суставов выявлена в 65–70 % случаев [7].

С точки зрения ревматолога, периферические и аксиальные артропатии, диагностированные у пациентов с ВЗК, относят к категории серонегативных спондилоартритов (СпА) наряду с анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим, реактивным и недифференцированным артритом [8, 9]. Помимо этого, нередкой причиной болевого синдрома могут быть изменения периартикулярных

тканей. Так, у больных ВЗК отмечена высокая частота энтезитов — до 54 % и дактилитов — до 6 % [3, 5]. Следует помнить, что у пациента с ВЗК жалобы на боли в суставах могут быть связаны не только с их внекишечными проявлениями, но и наличием сопутствующих ревматических заболеваний. В настоящее время имеются данные о сочетании как ЯК, так и БК с различными аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом, височным артериитом; ведется активный поиск генетических и патогенетических маркеров данной взаимосвязи [10]. Также при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать, что артралгии могут быть симптомом инфекционных, эндокринных заболеваний и паранеопластического синдрома [11, 12].

Широкий спектр возможных причин появления болей в суставах у пациентов с ВЗК служит основой для разработки алгоритмов диагностического поиска. В России в 2018 г. специалистами в области дерматовенерологии, ревматологии, гастроэнтерологии разработан проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными

иммуновоспалительными заболеваниями: псориаз, псориатический артрит и болезнь Крона [13]. В 2019 году группой европейских гастроэнтерологов и ревматологов представлены алгоритмы дифференциального диагноза при различных клинических ситуациях: хронической боли в спине, моноартрите крупных и мелких суставов, олиго- или полиартрите и артралгиях [3]. Авторы демонстрируют эффективность подхода, основанного на упорядочивании этапов диагностики, включая последовательную оценку особенностей клинической симптоматики и использования современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, принятой в ревматологии. Таким образом, применение диагностического алгоритма при болях в суставах поможет организовать процесс диагностики и способствовать выбору оптимальной лечебной тактики у пациентов с ВЗК.

Цель исследования — разработать алгоритм дифференциального диагноза при болях в суставах у пациентов с ВЗК и апробировать его в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты ($n = 349$) с ВЗК, обратившиеся в гастроэнтерологический кабинет и находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в период 2017–2020 гг. Критериями включения были наличие ВЗК, возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании; критериями исключения: острые инфекционные заболевания, беременность. Диагноз ЯК и БК установлен согласно соответствующим критериям Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных ЯК и БК. Для описания протяженности поражения применяли Монреальскую классификацию [14, 15]. Тяжесть ВЗК определяли для ЯК по классификации Truelove & Witts, для БК — по индексу активности CDAI [14, 15]. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Помимо опроса и объективного осмотра пациентов проводили лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с рекомендациями [14–16], включая при наличии показаний определение ревматоидного фактора (РФ), HLA B27 антигена, антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП), антинуклеарного фактора (АНФ), рентгенографию, при необходимости ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) суставов и позвоночника. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22 (IBM Corp., США). Для описания количественных данных, имеющих ненормальное распределение, использовали

медиану и процентилю (25-й (P25) и 75-й (P75)). Для описания качественных показателей рассчитывали частоты и доли (в %). Для сравнения количественных значений в двух независимых группах использовали критерий Манна — Уитни, для сравнения качественных данных — критерий χ^2 Пирсона. Проверка статистических гипотез проведена при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При опросе 97 (27,8 %) пациентов с ВЗК предъявляли жалобы на боли в суставах. Преобладали пациенты с ЯК — 79 (81,4 %), доля пациентов с БК составила 18,6 %. Среди всех больных ЯК, включенных в исследование, артралгии отметили 27 %, в группе пациентов с БК — 32,1 % ($p = 0,26$). Пациенты с ЯК и БК не различались по возрастно-гендерному составу, преобладали женщины среднего возраста (табл. 2). Время с момента появления симптомов до постановки диагноза было несколько больше у пациентов с БК, но данное различие не значимо ($p = 0,2$). Среди пациентов как с ЯК, так и с БК тяжесть атаки на момент обследования варьировала от легкой до тяжелой, преобладали больные со средней тяжестью. Следует отметить, что более половины больных ЯК при наличии жалоб на боли в суставах имели непрерывное течение заболевания и тотальное поражение толстой кишки. По локализации БК у пациентов с артралгиями в половине случаев имел место илеоколит.

Дифференциальный диагноз при суставном синдроме предполагает подробную детализацию жалоб, включая локализацию и количество пораженных суставов (моно-, олиго-, полиартрит); уточнение темпа появления симптомов (острое, подострое, хроническое); интенсивности боли; связь с движением и иррадиацией; время усиления боли (утро, ночь, вечер); уточнение триггерных факторов [11, 17]. По нашим данным, у пациентов ЯК и БК интенсивность боли в суставах была сопоставима (табл. 3). При оценке количества вовлеченных суставов отмечено, что преобладают симптомы олигоартрита, однако у трети пациентов с БК страдает только один, как правило крупный, сустав нижних конечностей.

На первом этапе применения диагностического алгоритма (рис. 1) у больных ВЗК с жалобами на боли в суставах целесообразно уточнять ряд вопросов, относящихся к принятому в ревматологии понятию «красных флагов», то есть набору определенных признаков, позволяющих заподозрить, что имеющийся симптомокомплекс не относится к проявлениям ревматических заболеваний [11, 17]. Данный опросник имеет ограниченную ценность в отношении больных ВЗК, так как часть симптомов, таких как лихорадка, похудание, прием глюкокортикостероидов (ГКС), может быть

Таблица 1. Характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника, включенных в исследование

Table 1. Properties of inflammatory bowel disorders in survey

Признак Criterion	ЯК (n = 293) UC (n = 293)	БК (n = 56) CD (n = 56)	ВЗК (n = 349) IBD (n = 349)
Возраст, годы, Ме (ИИ) Age, years, Me (PP)	44,0 (33,0–59,0)	44,0 (31,0–59,0)	44,0 (32,3–59,0)
Мужчины Males	152 (51,9 %)	19 (33,9 %)	171 (49 %)
Женщины Females	141 (48,1 %)	37 (66,1 %)	178 (51 %)
Средний возраст установления диагноза, годы, Ме (ИИ) Mean age at diagnosis, years, Me (PP)	36,0 (28,0–49,8)	35,5 (24,3–51,5)	36,0 (27,0–50,0)
Время от появления первых симптомов ВЗК до установления диагноза, месяцы, Ме (ИИ) Time from IBD symptoms onset to diagnosis, months, Me (PP)	2,0 (1,0–6,0)	3,0 (1,0–6,0)	2,0 (1,0–6,0)
Тяжесть атаки: Attack severity:			
Легкая Mild	161 (54,9 %)	26 (46,4 %)	187 (53,6 %)
Средняя Moderate	97 (33,1 %)	19 (33,9 %)	116 (32,2 %)
Тяжелая Severe	35 (12 %)	11 (19,7 %)	46 (13,3 %)
Локализация и распространенность Locality and prevalence			
Проктит Proctitis			
Левосторонний колит Left-sided colitis			
Тотальный колит Total colitis			
Терминальный илеит Terminal ileitis	29 (10,5 %)		
Колит Colitis	123 (44,4 %)	16 (28,6 %)	
Илеоколит Ileocolitis	125 (45,1 %)	18 (32,1 %)	
Поражение верхних отделов ЖКТ Upper GI lesion		22 (39,3 %)	
		3 (5,4 %)	
Гормонозависимость Hormone addiction	29 (9,9 %)	8 (14,3 %)	37 (10,6 %)
Гормонорезистентность Hormone resistance	15 (5,1 %)	1 (1,8 %)	16 (4,6 %)
Течение: Progression:			
Острое Acute	10 (3,4 %)	2 (3,6 %)	12 (3,4 %)
Хроническое Рецидивирующее Chronic relapsed	217 (74,1 %)	39 (69,6 %)	256 (73,4 %)
Хроническое непрерывное Chronic continuous	66 (22,5 %)	15 (26,8 %)	81 (23,2 %)

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона, Ме (ИИ) — медиана и проценти (25-й (P25) и 75-й (P75)).

Note: GI — gastrointestinal tract, IBD — inflammatory bowel disorders, UC — ulcerative colitis, CD — Crohn's disease, Me (PP) — median and percentiles (P25–P75).

Таблица 2. Характеристика больных воспалительными заболеваниями кишечника с жалобами на боли в суставах

Table 2. Properties of joint pain-concomitant inflammatory bowel disorders

Признак Criterion	ЯК (n = 79) UC (n = 79)	БК (n = 18) CD (n = 18)	ВЗК (n = 97) IBD (n = 97)
Возраст, годы, Ме (ИИ) Age, years, Me (PP)	49,0 (34,5–60,0)	44,0 (37,0–53,0)	48,5 (35,0–59,0)
Мужчины Males	34 (43 %)	2 (11,1 %)	36 (37,1 %)
Женщины Females	45 (57 %)	16 (88,9 %)	61 (62,9 %)
Средний возраст установления диагноза, годы, Ме (ИИ) Mean age at diagnosis, years, Me (PP)	41,0 (28,5–52,0)	35,0 (24,0–49,0)	38,5 (28,3–49,8)
Время от появления первых симптомов ВЗК до установления диагноза, месяцы, Ме (ИИ) Time from IBD symptoms onset to diagnosis, months, Me (PP)	2,0 (1,0–4,5)	3,0 (1,0–6,0)	2,5 (1,0–6,0)
Тяжесть атаки: Attack severity:			
Легкая Mild	24 (30,4 %)	6 (33,3 %)	33 (34 %)
Средняя Moderate	39 (49,4 %)	7 (38,9 %)	42 (43,3 %)
Тяжелая Severe	16 (20,2 %)	5 (27,8 %)	22 (22,7 %)
Локализация и распространенность Locality and prevalence			
Проктит Proctitis			
Левосторонний колит Left-sided colitis			
Тотальный колит Total colitis	1 (1,3 %)	2 (11,1 %)	
Терминальный илеит Terminal ileitis	33 (41,8 %)		
Колит Colitis	45 (56,9 %)	7 (38,9 %)	
Илеоколит Ileocolitis		9 (50 %)	
Течение: Progression:			
Острое Acute	2 (2,5 %)	—	2 (2,1 %)
Хроническое рецидивирующее Chronic relapsed	35 (44,3 %)	11 (61,1 %)	46 (47,4 %)
Хроническое непрерывное Chronic continuous	42 (53,2 %)	7 (38,9 %)	49 (50,5 %)

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона.

Note: IBD — inflammatory bowel disorders, UC — ulcerative colitis, CD — Crohn's disease.

связана с активностью ВЗК. Тем не менее уточнение информации в начале диагностического поиска о ночной боли, пульсирующем, приступообразном характере боли, туберкулезе в анамнезе позволит заподозрить наличие артралгии как проявления инфекции, паранеопластического синдрома и правильно определить дальнейшую тактику обследования. Наличие острого моноартрита в сочетании с лихорадкой, гиперемией или фактом травмы требует немедленной консультации травматолога для проведения пункции и исключения септического, микрокристаллического артрита или реактивного синовита на фоне травмы.

Оценка наиболее распространенных жалоб и типичных симптомов позволяет определить характер боли в суставах как воспалительный или невоспалительный (механический) и ускорить постановку диагноза. Воспалительная боль диагностируется, если у пациента выявляется ночная/утренняя боль, утренняя скованность более 30 минут, улучшение при физической нагрузке. Механический характер боли характеризуется усилением к вечеру и при физической нагрузке, уменьшением в покое, утренней скованностью менее 30 минут, наличием крепитации. Среди больных ВЗК у 52,6 % отмечен механический, у 47,4 % — воспалительный

Таблица 3. Характеристика суставного синдрома у больных воспалительными заболеваниями кишечника

Table 3. Properties of joint syndrome in inflammatory bowel disorder patients

Признак Criterion	ЯК (n = 79) UC (n = 79)	БК (n = 18) CD (n = 18)	ВЗК (n = 97) IBD (n = 97)
Оценка боли по ВАШ пациентом, мм VAS pain score, mm	37,4 ± 8,2	35,1 ± 8,4	36,1 ± 8,6
Связь с началом/сменой терапии Link to therapy start/change	2 (2,5 %)	-	2 (2,1 %)
Связь с обострением Link to aggravation	27 (34,2 %)	4 (22,2 %)	31 (32 %)
Количество вовлеченных суставов: Joints involved:			
1 сустав 1 joint	9 (11,4 %)	6 (33,3 %)	14 (14,4 %)
2–3 сустава 2–3 joints	69 (87,3 %)	12 (66,7 %)	79 (81,4 %)
Более 4 суставов ≥4 joints	1 (1,3 %)	—	1 (4,2 %)

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона, ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Note: IBD — inflammatory bowel disorders, UC — ulcerative colitis, CD — Crohn's disease, VAS — visual analogue scale.

характер боли (рис. 1). Отдельного внимания заслуживает диагностика аксиальных артропатий, основным клиническим проявлением которых является воспалительная боль в спине (ВБС). Наличие ВБС определено согласно критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) при присутствии как минимум четырех из пяти признаков: дебют до 40 лет; постепенное начало; уменьшение интенсивности болей после физических упражнений; отсутствие улучшения в покое; ночная боль (с улучшением при пробуждении). Чувствительность и специфичность данных критериев у пациентов с ВЗК подтверждена рядом исследований [18, 19]. Частота выявления ВБС в исследуемой когорте пациентов составила 23,7 %.

Следующий этап дифференциального диагностического алгоритма предполагает осмотр пациента. Следует отметить, что семиотика кишечных и внекишечных проявлений ВЗК чрезвычайно разнообразна и требует полного тщательного обследования пациента. При этом осмотр пораженных суставов прежде всего должен быть нацелен на оценку синовита, нарушения функции и изменений периартикулярных тканей. Среди пациентов с механическим характером боли осмотр позволяет выявить пациентов с пролиферативными изменениями в суставах, крепитацией при движении и ограничением движения. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями у пациентов с механическим характером боли рекомендовано проведение рентгенографии пораженных суставов как наиболее достоверного метода диагностики остеоартрита. После проведенного обследования у 38 (39,2 %) пациентов с ВЗК с жалобами на боли в суставах подтвержден диагноз

остеоартрита. Остеоартрит является самым распространенным заболеванием суставов, которым страдают более 10 % населения земного шара, однако данные о частоте остеоартрита у пациентов с ВЗК ограничены [16]. В данной клинической ситуации пациентам рекомендуются лечебные упражнения, при необходимости ортопедическая коррекция, прием парацетамола, местные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), курсы симптоматических препаратов замедленного действия. Наличие ВЗК ограничивает применение системных НПВП. Согласно современным представлениям вне обострения ВЗК возможно назначение на краткий срок оптимального НПВП, выбранного после проведения оценки риска возникновения нежелательных явлений, предпочтение следует отдавать селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа [3, 16].

При установлении боли в суставах воспалительного характера и/или синовита пациент должен быть направлен к ревматологу, минимальный рекомендуемый объем лабораторного обследования включает общий клинический анализ крови, С-реактивный белок (СРБ), мочевую кислоту, ревматоидный фактор, при наличии ВБС — HLA B27 антиген и обзорный рентгенологический снимок костей таза. Расширение спектра обследования проводится совместно с ревматологом в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями ревматических болезней и включает в себя АЦЦП, АНФ, УЗИ сустава, рентгенографию мелких суставов кистей и стоп, МРТ крестцово-подвздошных суставов и позвоночника.

Применение нами представленного диагностического алгоритма позволило среди всех больных ВЗК с жалобами на боли в суставах у 7 (7,2 %) пациентов

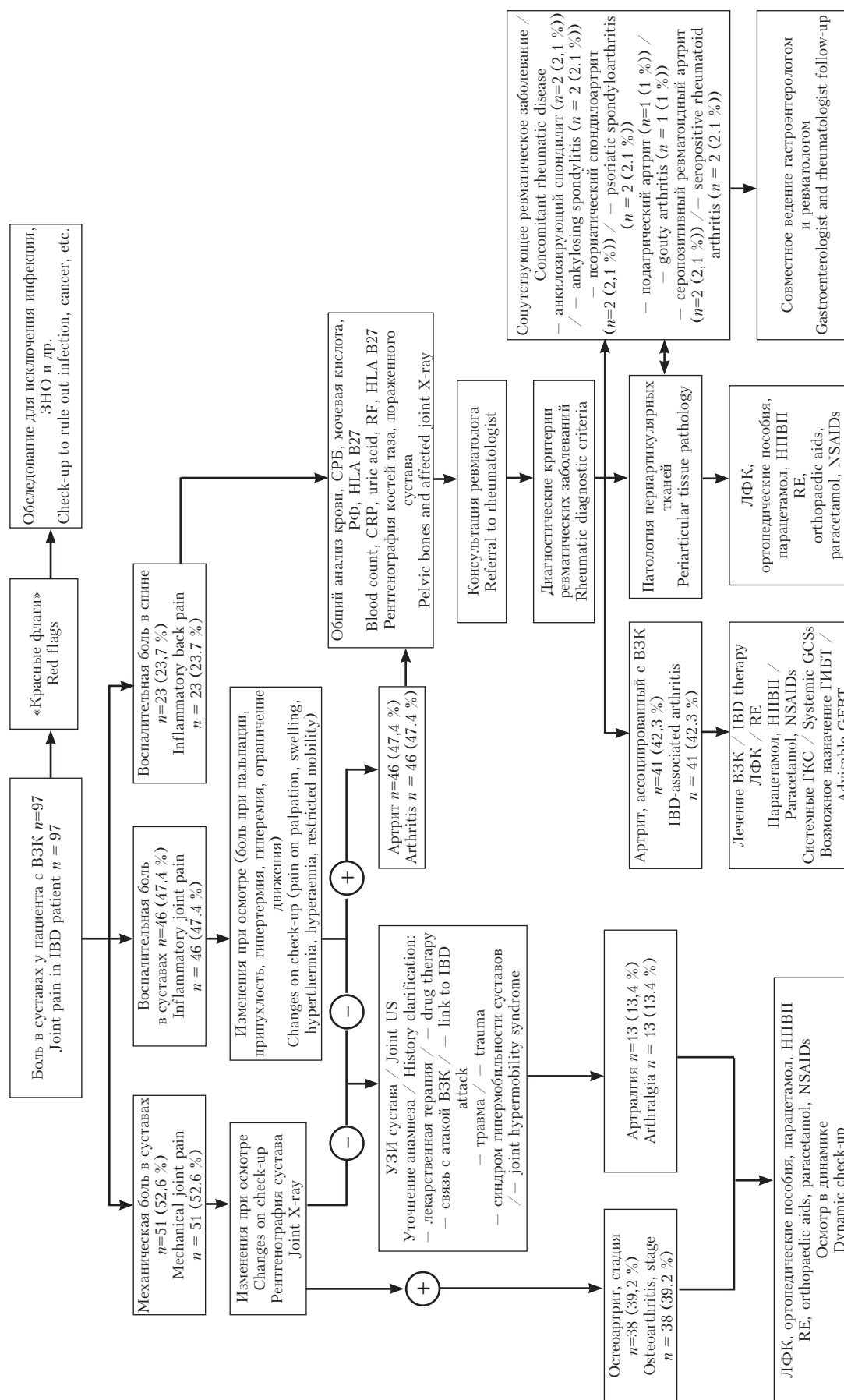


Рис. 1. Диагностический алгоритм при болях в суставах у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Fig. 1. A diagnostic algorithm for joint pain in patients with inflammatory bowel diseases

выявить сопутствующее ревматическое заболевание. У 2 пациентов установлен диагноз псориатического спондилоартрита, у 2 — ревматоидный артрит, у одного пациента диагностирована подагра и у 2 — анкилозирующий спондилит. Лечение данной группы пациентов должно включать назначение оптимальной базисной терапии заболевания суставов и позвоночника и осуществляться совместно ревматологом и гастроэнтерологом.

Дополнительное обследование пациентов с воспалительной болью в суставах в 41 (42,3 %) случае не выявило специфических маркеров ревматических заболеваний, что позволило расценивать данные ситуации как артрит, ассоциированный с ВЗК. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, по которым частота периферического артрита составляет 17–39 % [5, 20]. Лечение данной группы пациентов направлено прежде всего на купирование атаки ЯК или БК, для индукции ремиссии предпочтение отдается системным ГКС. При ограниченном количестве пораженных суставов с целью уменьшения болевого синдрома при артритах, тендинитах применяют локальные инъекции ГКС. Имеются данные о том, что в случае преобладания артрита периферических суставов из базисных препаратов может быть наиболее эффективен сульфасалазин [3, 6, 21]. В целом выбор терапии определяется характером течения ВЗК, многие авторы рассматривают наличие артрита как показание к более активной лечебной тактике, в том числе раннему назначению ГИБТ [20, 22].

13 (13,4 %) пациентов с суставным синдромом не имели объективных признаков воспаления, нарушения функции суставов, у них отсутствовали изменения по данным рентгенографии и/или УЗИ сустава, что соответствует общепринятому понятию «артралгия». Частота артралгий при ЯК и БК в соответствии с данными литературы достигает 14 % [3]. Известно, что артралгии у больных ВЗК

могут носить временный характер на фоне отмены ГКС, смены цитостатической терапии [3]. В этой связи у пациентов необходимо уточнять анамнез, факт приема ГКС, изменения в терапии основного заболевания и прием других препаратов. Так, 2 пациента с ЯК при опросе связали появление артралгии с отменой ГКС и сменой цитостатической терапии.

Артралгиями также может сопровождаться синдром гипермобильности суставов, который, как правило, возникает у молодых людей. В нашем исследовании у 9 (9,3 %) пациентов выявлен синдром гипермобильности суставов. В исследуемой выборке артралгии отмечены преимущественно в суставах нижних конечностей, у 10 больных отмечено плоскостопие, что, вероятно, вносит определенный вклад в формирование болевого синдрома. Терапия пациентов с артралгиями должна включать лечебную физкультуру, ортопедическую коррекцию (ношение ортезов, ортопедических стелек), возможен прием парацетамола при выраженном болевом синдроме. Следует отметить, что данная группа пациентов нуждается в динамическом наблюдении, так как артралгии могут являться начальным проявлением различных заболеваний суставов, включая ревматоидный артрит [3, 6, 16].

Выводы

Жалобы на боли в суставах у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона встречаются с высокой частотой — в 27,8 % случаев. Алгоритм, включающий оценку клинических симптомов в сочетании с лабораторными и инструментальными критериями ревматических заболеваний, позволяет оптимизировать проведение дифференциального диагноза у больных ВЗК с жалобами на боли в суставах и способствовать выбору оптимальной лечебной тактики совместно с ревматологом.

Литература / References

1. Щукина О.Б. Внекишечные проявления как фактор риска прогрессирования болезни Крона. Научно-практическая ревматология. 2016. № S1. [Shchukina O.B. Extraintestinal manifestations as risk factors of Chron's disease progression. Rheumatology Science and Practice. 2016. № S1 (In Russ.)].
2. Ossum A.M., Palm Ø., Cvancarova M., Bernklev T., Jahnsen J., Moum B., et al. The Impact of Spondyloarthritis and Joint Symptoms on Health-Related Quality of Life and Fatigue in IBD Patients. Results From a Population-Based Inception Cohort (20-Year Follow-up in the Ibsen Study). *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(1):114–24. DOI: 10.1093/ibd/izz105
3. Varkas G., Ribbens C., Louis E., Van den Bosch F., Lories R., Vermeire S., et al. Expert consensus: practical algorithms for management of inflammatory bowel disease patients presenting with back pain or peripheral arthropathies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(11–12):1204–13. DOI: 10.1111/apt.15519. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Feb;51(4):485.
4. Ditisheim S., Fournier N., Juillerat P., Pittet V., Michetti P., Gabay C., et al. Swiss IBD Cohort Study Group. Inflammatory Articular Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Result of the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2598–604. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000548
5. Karreman M.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., Weel A.E.A.M. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2017;11(5):631–42. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw199
6. Секреты ревматологии. Под ред. С.Дж. Уэста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с. [Rheumatology Secrets. Ed. by S.G. West. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 760 p. (In Russ.)].
7. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P., Alexeenko S.A., Baranovsk

- ky A. Yu., Valuyshikh E. Yu., et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(5):445–63 (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
8. Насонов Е.Л. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Nasonov E.L. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (In Russ.).]
 9. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N.-Y.). 2011;7(4):235–41.
 10. Halling M.L., Kjeldsen J., Knudsen T., Nielsen J., Hansen L.K. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. World J Gastroenterol. 2017;23(33):6137–46. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6137
 11. Чичасова Н.В. Дифференциальная диагностика при поражении суставов и позвоночника. Современная ревматология. 2020;14(2):14–9. [Chichasova N.V. Differential diagnosis in joint and spine injuries. Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2020;14(2):14–9 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-14-19
 12. Бадюкин В.В. Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтерра, 2014. [Badokin V.V. Rheumatology. Clinical lectures. Moscow: Litterra, 2014 (In Russ.).]
 13. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., Знаменская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова Л.С. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018;12(3):4–18 [Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A., Znamenetskaya L.F., Korotaeva T.V., Kruglova L.S., et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):4–18 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
 14. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., et al. Project: Clinical Guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologia. 2019;18(4):7–36 (In Russ.).] DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
 15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8–38. [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). Koloproktologia. 2020;19(2):8–38 (In Russ.).] DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
 16. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Nasonov E.L. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.).]
 17. Мазуров В.И., Лула А.М., Повзун А.С. Дифференциальная диагностика при остром суставном синдроме. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012;4(3):87–98. [Mazurov V.I., Lila A.M., Povzun A.S. Differential diagnosis in acute junction syndrome. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mecnikova. 2012;4(3):87–98 (In Russ.).]
 18. Белоусова Е.Н., Одинова А.Х., Протопопов М.С., Абдулганиева Д.И. Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):175–9. [Belousova E.N., Odintsova O.H., Protopopov M.S., Abdulganieva D.I. ASAS criteria for inflammatory back pain: diagnostic significance in patients with inflammatory bowel disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(2):175–9 (In Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2019-175-179
 19. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M., et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(3):239–54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
 20. Olivieri I., Cantini F., Castiglione F., Felice C., Gionchetti P., Orlando A., et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease, Autoimmun Rev. 2014;13:822–30. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.04.003
 21. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Лечение артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника: рациональные подходы и ошибки. Эффективная фармакотерапия. 2017;12:40–3. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I. Treatment of Arthritis and Spondylitis during Inflammatory Bowel Disease: Rational Approaches and Errors. Effective Pharmacotherapy. 2017;12:40–3 (In Russ.).]
 22. González-Lama Y., Sanz J., Bastida G., Campos J., Ferreiro R., Joven B., et al. Recommendations by the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the treatment of patients with inflammatory bowel disease associated with spondyloarthritis. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(5):273–83. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.01.005

Сведения об авторах

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Хусаинова Гузель Мидхатовна* — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Контактная информация: husainovagm@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Несмеянова Ольга Борисовна — кандидат медицинских наук, заведующая ревматологическим отделением ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Information about the authors

Anastasiya I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Guzel M. Khusainova* — Research Assistant, Chair of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: husainovagm@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Olga B. Nesmeyanova — Cand. Sci. (Med.), Head of Rheumatology Unit, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: olganesmeyanova@mail.ru;

Контактная информация: olganesmeyanova@mail.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Кириш Наталья Владимировна — врач-гастроэнтеролог
ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: tishkova850@mail.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0213-8949>

Соловьева Оксана Викторовна — кандидат медицинских
наук, врач-ревматолог ГБУЗ «Челябинская областная
клиническая больница».
Контактная информация: sov74med@rambler.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0302-0341>

Богданова Екатерина Алексеевна — врач-ревматолог ГБУЗ
«Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: klepa7485@mail.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>

454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>

Natalya V. Kirsh — Physician (gastroenterology), Chelyabinsk
Regional Clinical Hospital.
Contact information: tishkova850@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0213-8949>

Oksana V. Solovieva — Cand. Sci. (Med.), Physician (rheu-
matology), Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Contact
information: sov74med@rambler.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0302-0341>

Ekaterina A. Bogdanova — Physician (rheumatology),
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. Contact information:
klepa7485@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-2761>

Поступила: 15.05.2021 Принята: 03.07.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 15.05.2021 Accepted: 03.07.2021 Published: 15.11.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Результат, способный вдохновлять



Гепатопротектор с видимым эффектом через 7 дней терапии¹⁻³

- Улучшение биохимических показателей крови*
- Снижение повышенной утомляемости
- Улучшение самочувствия

На правах рекламы

*При внутрипеченочном холестазе: АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин.

Гептрал®. МНН: Адemetионин. Регистрационный номер: ЛП-004269. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 500 мг. **Показания к применению:** внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени, хронический гепатит, токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противогрибковые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), хронический бескаменный холецистит, холангит, цирроз печени, энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.); внутрипеченочный холестаз у беременных; симптомы депрессии, повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени. **Противопоказания:** генетические нарушения, влияющие на метионинный цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма цианокобаламина); гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен), биполярные расстройства (см. раздел «Особые указания»). **С осторожностью:** беременность (I триместр) и период грудного вскармливания; одновременный прием с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как клонипрамин), а также препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пожилой возраст; почечная недостаточность. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** в клинических исследованиях было показано, что применение адemetионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I и II триместрах, а также в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, между приемами пищи. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае если таблетки имеют цвет, отличный от белого до светло-желтого цвета (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется. Начальная терапия: рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут внутрь. Депрессия: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сут-ки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Внутрипеченочный холестаз/повышенная утомляемость при хронических заболеваниях печени: обычная начальная доза составляет 500-800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. Поддерживающая терапия: 500 или 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии определяется врачом. Терапия препаратом Гептрал® может быть начата с внутривенного или внутримышечного введения с последующим применением препарата Гептрал® в виде таблеток или сразу с применения препарата Гептрал® в виде таблеток. **Побочное действие:** бессонница; тревога; головная боль; боль в животе; тошнота; диарея; кожный зуд, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка:** в случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адemetионин и клонипрамин. **Особые указания:** учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется принимать препарат перед сном. При применении препарата Гептрал® пациентам с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Не рекомендуется применять адemetионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адemetионин. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: у некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется управлять транспортом и работать с механизмами во время приема препарата Гептрал® до тех пор, пока пациенты не будут уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобной деятельностью. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 05.09.2018 на основании ИМП от 17.08.2018.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® (Адemetионин), 500 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой от 17.08.2018, 2.Santini et al, AdoMet for chemotherapy-induced liver injury, Anticancer research, 2003 (23): 5173-5180. 3. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of Intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study, Gastroenterology J Gastroenterol 1990;99:211-215.

ИБЕРОГАСТ. МНОГО ЦЕЛЕЙ – ОДНО РЕШЕНИЕ

ИБЕРОГАСТ – МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ УРОВНЕМ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ
ДИСПЕПСИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ
ГАСТРИТА, ФД И СРК¹

- Нормокинетическое действие
- Уменьшение чувства тяжести
- Нормализация работы кишечника
- Устранение гиперчувствительности в ЖКТ
- Противовоспалительное действие
- Уменьшение газообразования

- Синергия компонентов
- Начинает действовать в течение 15 минут²
- Высокий уровень безопасности³
- Применяется с 12 лет
- Включен в международные клинические рекомендации⁴



¹ФД – функциональная диспепсия. СРК – синдром раздраженного кишечника. ²Raedsch R., Vinson B., Ottillinger B., Holtmann G. Early onset of efficacy in patients with functional and motility-related gastrointestinal disorders: A noninterventional study with Iberogast. Wien Med Wochenschr. 2017 Jul 25. ³Ottillinger B., Storr M., Mallertheiner P., Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb; 163 (3–4): 65–72. ⁴Stanghellini V., Chan FK., Hasler WL., Malagelada JR., Suzuki H., Tack J., Talley NJ. Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2016 May; 150 (6): 1380–92.

Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, взрослым и детям старше 12 лет по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 12 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** очень редко – аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь, одышка), единичные случаи поражения печени (острая печеночная недостаточность, гепатит, повышенные значения трансаминаз и билирубина). **Особые указания:** в случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 7 дней необходима консультация врача. Детям старше 12 лет при наличии боли в животе необходимо пройти консультацию у врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094. **Инструкция по применению** от 04.09.2019. Полную информацию см. в инструкции по применению. Владелец регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Каро АГ, Петер Мариан Штраусс 84, 4052 Базель, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. LMR-CH-20210914-44.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Современные возможности применения растительного препарата STW 5 в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

А.А. Шептулин

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

Цель обзора: показать современные возможности применения растительного препарата STW 5 (Иберогаст®) в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Недостаточная эффективность лечения наиболее распространенных функциональных заболеваний ЖКТ — функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) — обуславливается многофакторностью их патогенеза. Между тем большинство препаратов, применяющихся для их лечения, действуют лишь на отдельные патогенетические звенья данных заболеваний. Это ставит на повестку дня задачу поиска препарата, обладающего мультитаргетным действием. Таким препаратом является Иберогаст®, оказывающий влияние на различные звенья патогенеза ФД и СРК. В статье рассматриваются механизмы действия Иберогаста® и оценивается эффективность его применения при лечении ФД и СРК.

Заключение: результаты проведенных исследований показывают, что Иберогаст® является эффективным и безопасным препаратом для лечения ФД и СРК.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, Иберогаст®

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании Байер.

Для цитирования: Шептулин А.А. Современные возможности применения растительного препарата STW 5 в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-61-65>

Current Prospects of Herbal STW 5 Agent in Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases

Arkadiy A. Sheptulin

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

Aim. A review of current therapeutic perspectives of the herbal STW 5 medicine (Iberogast®) in functional gastrointestinal (GI) diseases.

Key points. A limited remediation in most common functional GI diseases, functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS), is conditioned by their multifactorial pathogenesis. Meanwhile, most specific medicines only target selected pathogenesis components, thus warranting a multitarget agent development. Such is Iberogast® that acts at variant components of FD and IBS pathogenesis. The article reviews the Iberogast® mechanisms of action and evaluates its treatment efficacy in FD and IBS.

Conclusion. The current evidence claims that Iberogast® provides an effective and safe treatment for FD and IBS.

Keywords: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, Iberogast®

Conflict of interest: the publication was supported by A/O Bayer.

For citation: Sheptulin A.A. Current Prospects of Herbal STW 5 Agent in Treatment of Functional Gastrointestinal Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-61-65>

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся к заболеваниям, которые очень широко распространены среди населения. Наиболее частыми из них являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК).

Этиологические факторы и патогенетические механизмы ФД и СРК во многом оказываются сходными. Так, факторами, предрасполагающими к развитию данных заболеваний, служат наследственная предрасположенность, психосоциальные факторы (стрессы, повышенная тревога, депрессия), перенесенная пищевая токсикоинфекция. Патогенетические звенья обоих заболеваний включают в себя нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта, расстройства висцеральной чувствительности, воспаление слизистой оболочки желудка и кишечника низкой степени активности, нарушения ее проницаемости [1, 2]. Общность этиологических и патогенетических факторов ФД определяет и высокую частоту сочетания ФД и СРК у одного и того же больного [3].

Недостаточная эффективность лечения ФД и СРК во многом обусловлена тем, что применяющиеся препараты действуют избирательно лишь на отдельные патогенетические факторы (например, подавляют секрецию соляной кислоты, стимулируют моторику желудка или кишечника), не влияя при этом на другие звенья. Поэтому в последние годы в зарубежных странах получила распространение концепция о необходимости мультитаргетной (многоцелевой) терапии, предполагающей применение одного препарата, обладающего широким спектром различных эффектов [4].

Такое действие оказалось свойственным растительному препарату STW 5 (Иберогаст®) [5]. Препарат представляет собой экстракт 9 растений: иберийки горькой (*Iberis amara*), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica*), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*), тмина обыкновенного (*Carum carvi*), расторопши пятнистой (*Silybum marianum*), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*), мяты перечной (*Mentha piperita*), чистотела майского (*Chelidonium majus*), корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*). Препарат разработан в Германии и применяется в клинической практике более 50 лет [6].

Иберогаст® оказывает многообразное действие на различные функции желудка и кишечника. Он влияет на серотониновые 5-HT₄- и 5-HT₃-рецепторы чувствительных нейронов подслизистого слоя и мускариновые M₃-рецепторы гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. При этом экстракт иберийки горькой ингибирует M₃-рецепторы, экстракты чистотела майского и ромашки аптечной селективно связываются с 5-HT₄-рецепторами, а экстракт корня солодки — с 5-HT₃-рецепторами. Иберогаст® ингибирует также связывание налоксона с опиоидными рецепторами [7].

В экспериментальных исследованиях Иберогаст® снижал у крыс риск развития язвенных поражений желудка, вызванных индометацином. Это достигалось за счет подавления секреции соляной кислоты, повышения выработки слизи (в 3 раза по сравнению с контрольной группой), увеличения продукции простагландина E₂ и уменьшения освобождения лейкотриенов в слизистой оболочке желудка. Гастропротективный эффект препарата подтверждался при гистологическом исследовании [8].

Было показано влияние Иберогаста® на моторику желудка и кишечника. В экспериментальных исследованиях на морских свинках было установлено, что этот препарат приводит к дозозависимому снижению тонуса фундального отдела и тела желудка и повышению фазовой сократительной активности антрального отдела [9]. M. Schemann и соавт. [10] пришли к выводу, что этот эффект является результатом комбинированного действия отдельных компонентов препарата, и предположили, что ингибирование моторики проксимального отдела желудка и стимулирование моторики его дистального отдела при применении Иберогаста® способствуют исчезновению симптомов ФД.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние однократного приема Иберогаста® в дозе 1,1 мл на объем проксимального отдела желудка и моторику антрального отдела, пилорического канала и двенадцатиперстной кишки. Препарат достоверно увеличивал объем проксимального отдела желудка и уже через 10 минут после приема пищи приводил к повышению тонуса антрального отдела. Авторы пришли к заключению, что стимуляция релаксации проксимального отдела желудка и моторики антрального отдела может объяснять терапевтический эффект Иберогаста® при ФД [11]. С учетом удаления в начале 2000-х годов цизаприда с фармацевтического рынка и ограничения в 2014 г. применения метоклопрамида и домперидона в связи с побочными эффектами A. Madisch и соавт. [12] в своем систематическом обзоре сопоставили прокинетический эффект Иберогаста®, цизаприда, метоклопрамида и домперидона и пришли к выводу, что Иберогаст® может вполне заменить упомянутые прокинетики.

В экспериментальных исследованиях на морских свинках, посвященных изучению влияния Иберогаста® на моторику кишечника, было показано, что этот препарат, с одной стороны, уменьшал сократительную активность подвздошной кишки, стимулированную ацетилхолином и гистамином (за счет содержащихся в нем мяты перечной, ромашки аптечной и корня солодки), а, с другой стороны, способствовал повышению базального тонуса и усилению сокращений атоничных сегментов подвздошной кишки благодаря наличию иберийки горькой [13]. По мнению H. D. Allescher и соавт. [4], способность Иберогаста® оказывать спазмолитический эффект при усиленной перистальтике

кишечника и стимулирующий эффект в случаях его атонии позволяет назвать такое действие на кишечную моторику «эукинетическим».

Как уже упоминалось, важным патогенетическим фактором ФД и СРК является висцеральная гиперчувствительность, приводящая к гипералгезии (повышенной чувствительности к болевым стимулам) и аллодинии (возникновению боли в ответ на стимулы, в норме ее не вызывающие).

В экспериментальных исследованиях, проведенных на мышах, предварительное пероральное введение Иберогаста® уменьшало афферентную чувствительность тонкой кишки к растяжению, а также внутривенному введению брадикинина и 5-гидрокситриптофана [14].

Был подтвержден также противовоспалительный эффект в отношении слизистой оболочки кишечника. У самцов крыс с помощью инстилляции 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты вызывалось воспаление слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки. Предварительное введение Иберогаста® уменьшало выраженность морфологических изменений, при этом защитный эффект был связан с уменьшением освобождения тумор-некротизирующего фактора-альфа и повышением выработки противовоспалительного интерлейкина-10 [15]. В экспериментальной модели язвенного колита у крыс, вызванного введением 5 % раствора декстрана сульфата натрия, предварительное применение Иберогаста® в течение 1 недели оказывало превентивный эффект, сопоставимый с таковым у сульфасалазина [16].

Было проведено несколько рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых исследований по оценке эффективности применения Иберогаста® при ФД. Для оценки динамики клинических проявлений ФД на фоне лечения применялась шкала GIS (gastrointestinal symptom score), включавшая в себя 10 симптомов (боли в эпигастрии и верхней половине живота, спастические боли в животе, чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта за грудиной, изжога, кислая отрыжка). При этом выраженность каждого симптома определялась по 5-балльной шкале Likert.

В исследование, проведенное U. von Arnim и соавт. [17], было включено 315 больных ФД, получавших в течение 8 недель либо Иберогаст® в дозе 20 капель 3 раза в день, либо плацебо. После лечения больных наблюдали в течение 6 месяцев. Исходная общая сумма баллов по шкале GIS в обеих группах была почти одинаковой ($11,0 \pm 3,4$ — в группе больных, получавших Иберогаст®, и $11,2 \pm 4,0$ — в группе пациентов, принимавших плацебо). После лечения сумма баллов по шкале GIS снизилась у больных, получавших Иберогаст®, в достоверно большей степени (на $6,9 \pm 4,8$ балла), чем в группе пациентов, принимавших плацебо (на $5,9 \pm 4,3$ балла) ($p < 0,05$).

Продолжительность последующего безрецидивного периода у больных, получавших Иберогаст®, была выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Изменений лабораторных показателей и серьезных побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось. При этом 53,2 % больных оценили переносимость Иберогаста® как хорошую, а 31,2 % пациентов — как очень хорошую.

В трех других плацебо-контролируемых исследованиях [18–20] была подтверждена достоверно более высокая эффективность Иберогаста® в лечении больных ФД по сравнению с плацебо. При этом частота побочных эффектов в основных и контрольных группах была одинаковой. В. Braden и соавт. [18] оценили с помощью дыхательного теста с ^{13}C -октановой кислотой влияние Иберогаста® на скорость опорожнения желудка. Выраженность диспепсических симптомов при приеме Иберогаста® уменьшалась, однако время опорожнения желудка при этом достоверно не изменялось. Авторы сделали вывод о том, что терапевтический эффект Иберогаста® является следствием его комплексного действия, а не результатом простого ускорения эвакуации из желудка.

Проведенные на основании этих исследований 3 мета-анализа подтвердили более высокую эффективность Иберогаста® в лечении ФД по сравнению с плацебо, причем в исследовании, включавшем самое большое число больных (637 человек), эти различия оказались высокодостоверными ($p = 0,0005$). Различия в частоте побочных эффектов у больных, получавших Иберогаст® и плацебо, отсутствовали [21–23].

Эпидемиологическое когортное многоцентровое исследование с ретроспективной сравнительной оценкой эффективности Иберогаста® и метоклопрамида в лечении больных с ФД, включавшее 961 пациента, показало, что при приеме Иберогаста® клиническое улучшение достигалось в достоверно большем проценте случаев (соответственно у 71,6 и 62,8 % пациентов; $p < 0,05$), а уменьшение выраженности симптомов было более значительным (за исключением тошноты и рвоты). Продолжительность периода нетрудоспособности у больных, получавших Иберогаст®, оказалась достоверно меньше, чем у пациентов, принимавших метоклопрамид (соответственно 1 и 3 дня; $p < 0,001$). Побочные эффекты (головокружение) были отмечены только в группе больных, принимавших метоклопрамид [24].

Было проведено также рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения Иберогаста® в течение 4 недель у больных СРК. При этом эффективность препарата оценивалась по динамике суммы баллов по шкале интенсивности абдоминальной боли, а также шкале выраженности других симптомов СРК (метеоризм, флатуленция, ощущение давления или переполнения в животе, чувство неполного опорожнения, запор, диарея или их чередование).

Иберогаст® оказался достоверно эффективнее placebo в уменьшении общей суммы баллов по шкале интенсивности абдоминальной боли ($p = 0,0009$), а также шкале выраженности других симптомов СРК ($p = 0,001$). При этом 97,9 % пациентов, получавших Иберогаст®, отметили переносимость препарата как хорошую или очень хорошую [25].

Было проведено 2 наблюдательных неинтервенционных исследования, включавших 2267 больных с ФД и 2548 больных с СРК. В обоих исследованиях больные получали Иберогаст® в течение 4 недель. У 27 % больных с ФД жалобы исчезли через 1 неделю, и они прекратили дальнейшее лечение. Суммарные значения по шкале GIS снизились на 78 %. У больных СРК суммарные показатели по шкале выраженности боли в животе уменьшились на 65–80 %. Около 80 % врачей и пациентов оценили эффективность Иберогаст® как хорошую или очень хорошую [26, 27].

Н. Abdel-Aziz и соавт. [28] провели кластерный анализ применения Иберогаст® при лечении СРК, который показал, что хотя эффективность отдельных компонентов препарата при лечении данного заболевания невысока, в комбинации друг с другом они дают хороший эффект в 33–66 % случаев. В объединенных рекомендациях Немецкого общества по заболеваниям пищеварительной системы и обмена веществ (German Society for Digestive and Metabolic Diseases) и Немецкого общества по нейргастроэнтерологии и моторике (German Society for Neurgastroenterology and Motility), касающихся ведения больных СРК, признано целесообразным назначение Иберогаст® таким пациентам. При этом подчеркивается эффективность препарата в купировании болей, а также уменьшении метеоризма [29].

Использование опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), включающего оценку выраженности симптомов, характерных как для ФД и СРК, так и для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), показало, что назначение больным Иберогаст® в течение 4 недель уменьшало выраженность не только клинических проявлений ФД и СРК, но и симптомов ГЭРБ:

изжоги, отрыжки кислым, что, возможно, было связано со способностью данного препарата повышать тонус нижнего пищеводного сфинктера [30].

В литературе опубликованы работы о результатах применения Иберогаст® в педиатрической практике. В ретроспективном исследовании, включавшем детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет (в основном старше 6 лет), эффективность лечения была расценена как высокая у 96 % больных и как очень высокая — у 88 % пациентов. Хорошая переносимость препарата отмечалась у 98 % детей [31]. В другом исследовании применение Иберогаст® у детей с функциональными расстройствами ЖКТ в возрасте от 3 до 14 лет оказалось эффективным в 87–89 % случаев, а переносимость препарата была хорошей или отличной у 95 % пациентов [32]. В общей сложности в ретроспективных наблюдательных исследованиях приняли участие более 40 000 детей с функциональными заболеваниями ЖКТ [33].

Иберогаст® характеризуется не только хорошей переносимостью, но и высокой безопасностью применения. Доклинические, клинические (контролируемые, неинтервенционные) и ретроспективные исследования с прицелом на оценку гепатотоксичности, влияния на репродуктивную функцию, эмбриогенез и фетотоксичность, мутагенность и цитотоксичность не выявили при лечении Иберогастом® каких-либо отклонений.

Общая частота побочных эффектов применения Иберогаст®, прослеженная у 50 000 больных, составила 0,04 %. Главным образом это были боли в животе и другие желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота, изжога), реакции гиперчувствительности, головокружение, артериальная гипертензия. Полагают, что за 50 лет существования Иберогаст® его получили 25 млн человек [33].

Таким образом, оценка результатов экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению механизмов действия и эффективности Иберогаст®, показывает, что этот препарат обладает широким спектром действия на различные патогенетические звенья ФД и СРК и может с успехом применяться при лечении данных заболеваний.

Литература / References

1. 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Сочетание функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника: случайная комбинация или закономерная связь? *Клиническая медицина*. 2020;98(4):251–5. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-251-255 [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. The overlap of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a random combination or appropriate relationship? *Klinicheskaya Meditsina*. 2020;98(4):251–5 DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-251-255 (In Russ.)].
4. Allescher H.-D., Burgell R., Malfertheiner P., Mearin F. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5: pharmacological modes of action. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(2):227–33. DOI: 10.15403/jgld-814
5. Allescher H.-D., Abdel-Aziz H. Mechanism of action of STW5 in functional dyspepsia and IBS: the origin of multi-target. *Dig Dis*. 2017;35(suppl. 1):18–24. DOI: 10.1159/000485456
6. Malfertheiner P. STW5 (Iberogast) therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis*. 2017;35(suppl. 1):25–9. DOI: 10.1159/000485410
7. Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., et al. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13(suppl. 5):51–5. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.012
8. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Kenawy S., Seif-El-Nasr M., Mahran L.G., Fafafi Y.A., et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. *Arzneim Forsch Drug Res*. 2001;51(7):545–53. DOI: 10.1055/s-0031-1300078

9. *Hohenester B., Rühl A., Kelber O., Schemann M.* The herbal preparation STW5 (Iberogast®) has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(6):765–73. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00648.x
10. *Schemann M., Michel K., Zeller F., Hohenester B., Rühl A.* Region-specific effects of STW 5 (Iberogast®) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine.* 2006;13(suppl. 5):90–9. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.03.020
11. *Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., Maddox A., Jones K.L., Schemann M., et al.* Effects of Iberogast® on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Amer J Gastroenterol.* 2007;102(6):1276–83. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01142.x
12. *Madisch A., Vinson B., Abdel-Aziz H., Kelber O., Nieber K., Kraft K., Storr M.* Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone: Pharmacological and clinical evidence for phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2017;167(7–8):160–8. DOI: 10.1007/s10354-017-0557-3
13. *Ammon H.P.T., Lelber O., Okpanyi S.N.* Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine.* 2006;13(suppl. 5):67–74. DOI: 10.1016/j.phymed.2006.08.004
14. *Liu C.-Y., Müller M.H., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., et al.* The herbal preparation STW5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(6):759–64. DOI: 10.1111/j.1365-2982-2004.00576.x
15. *Michael S., Kelber O., Hauschildt S., Spanel-Borowski K., Nieber K.* Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW5 and STW6. *Phytomedicine.* 2009;16:161–71. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.10.011
16. *Wadie W., Abdel-Aziz H., Zaki H.F., Kelber O., Weiser D., Khayyal T.* STW5 is effective in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(11):1445–53. DOI: 10.1007/s00384-012-1473-z
17. *Von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.J., Malferttheiner P.* STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1268–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01183.x
18. *Braden B., Caspary W., Börner N., Vinson B., Schneider A.R.* Clinical effects of STW 5 Iberogast® are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(6):632–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01249.x
19. *Buchert D.* Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® bei Patienten mit gesicherter Non Ulkus Dyspepsie. *Z Phytotherapie.* 1994;15:45–6.
20. *Madisch A., Melderis H., Mayr G., Sassin I., Hotz J.* Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. *Z Gastroenterologie.* 2001;39(7):1–8. DOI: 10.1055/s-2001-1614
21. *Gundermann K.-J., Godehardt E., Ulbrich M.* Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized clinical trials. *Adv Ther.* 2003;20(1):1–7. DOI: 10.1007/BF02850118
22. *Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J.* Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2007;132(suppl. 2):Abstract W1204.
23. *Melzer J., Rösch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R.* Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast®). *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(11–12):1279–87. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02275
24. *Raedsch R., Hanisch J., Bock P., Sibae A., Vinson B., Gundermann K.J.* Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Phytopharmakons STW 5 versus Metoclopramid bei Funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen – eine retrospektive Kohortenstudie. *Z Gastroenterol.* 2007;45(10):1041–8. DOI: 10.1055/s-20070963357
25. *Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J.* Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(3):271–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004/01859
26. *Sassin I., Buchert D.* Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine.* 2000;7(suppl. 2):91–2.
27. *Klein-Galczynsky C., Sassin I.* Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast in der Therapie des Colon irritabile. *Phytotherapie* an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. 1999;125:Abstract P25.
28. *Abdel-Aziz H., Kelber O., Lorkowski G., Storr M.* Evaluating the multitarget effects of combinations through multistep clustering of pharmacological data: the example of the commercial preparation Iberogast. *Planta Medica.* 2017;83(14–15):1130–46. DOI: 10.1055/s-0043-116852
29. *Layer P., Andresen V., Pehl C., Allescher H., Bischoff S.C., Classen M., et al.* Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management. Joint guideline of the German Society for digestive and metabolic diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). *Z Gastroenterol.* 2011;49(2):237–93.
30. *Lapina T.L., Trukhmanov A.S.* Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: clinical experience in everyday practice. *Dig Dis.* 2017;35(suppl. 1):30–5. DOI: 10.1159/000485411
31. *Gundermann K.-J., Vinson B., Hänicke S.* Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern – eine retrospektive Studie mit einem Phytopharmakon. *Pädiatrie.* 2004;10:1–6.
32. *Vinson B.R., Radke M.* The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3–14 years – a prospective non interventional study *Digestive Disease Week, Chicago.* 2011:Abstract #523. *Gastroenterology.* 2011;140(5):S102. DOI: 10.1016/S0016-5085(11)60415-0
33. *Ottlinger B., Storr M., Malferttheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(3–4):65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x

Сведения об авторе

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) Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская ул., д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department 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>

Поступила: 10.09.2021 Принята: 30.09.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 10.09.2021 Accepted: 30.09.2021 Published: 15.11.2021



Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта

З.А. Мамиева*, Е.А. Полуэктова, А.Л. Ковалева, О.С. Шифрин, В.П. Соболев, В.М. Свистушкин, А.И. Ульянин, А.С. Тертычный, В.Т. Ивашкин

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

Цель представления клинического наблюдения: подчеркнуть необходимость развернутого обследования пациентов с симптомами функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Основные положения. Пациентка 28 лет при поступлении в клинику предъявляла жалобы на боль в левой подвздошной области, вздутие живота, задержку стула продолжительностью до 4 дней. Жалобы пациентки длительное время интерпретировались как клинические проявления синдрома раздраженного кишечника. По данным обследования, проведенного на амбулаторном этапе (клинический и биохимический анализы крови, копрограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия), существенных отклонений от нормы выявлено не было. При поступлении в клинику проведена колоноскопия, выявлена аденокарцинома прямой кишки. Пациентке своевременно выполнено оперативное вмешательство и проведены повторные курсы полихимиотерапии. В настоящее время находится под наблюдением онколога и колопроктолога, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Заключение. Пациентам, жалобы которых соответствуют Римским критериям функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта IV пересмотра, необходимо проведение развернутого обследования согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Ковалева А.Л., Шифрин О.С., Соболев В.П., Свистушкин В.М., Ульянин А.И., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-66-73>

Colorectal Cancer in Patient with Functional Gastrointestinal Symptoms

Zarina A. Mamieva*, Elena A. Poluektova, Aleksandra L. Kovaleva, Oleg S. Shifrin, Vasily P. Sobolev, Valeriy M. Svistushkin, Anatoliy I. Ulyanin, Aleksandr S. Tertychnyy, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim. A clinical observation to highlight the importance of detailed examination in patients with functional gastrointestinal symptoms.

Key points. A 28-yr female patient was admitted with complains of left ileal pain, abdominal distention and up to 4-day stool delay. The complaints had long been interpreted as clinical manifestations of irritable bowel syndrome. No significant abnormalities were revealed in outpatient check-up (general and biochemical blood panels, stool test, abdominal ultrasound, oesophagogastroduodenoscopy). Colonoscopy was performed on admission, with diagnosis of rectal adenocarcinoma. The patient had a prompt surgical intervention, repeated courses of polychemotherapy and is currently followed by an oncologist and coloproctologist. No relapse signs have been reported.

Conclusion. Patients with the complaints satisfying the Rome Criteria Revision IV for functional gastrointestinal diseases should have a thorough examination as per recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctologists.

Keywords: functional gastrointestinal diseases, irritable bowel syndrome, colorectal cancer

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

For citation: Mamieva Z.A., Poluektova E.A., Kovaleva A.L., Shifrin O.S., Sobolev V.P., Svistushkin V.M., Ulyanin A.I., Tertychnyy A.S., Ivashkin V.T. Colorectal Cancer in Patient with Functional Gastrointestinal Symptoms. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-66-73>

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре смертности от злокачественных опухолей в мире [1]. В России в общей структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки занимает четвертое место после рака кожи, молочной железы и легкого, а рак ректосигмоидного отдела — седьмое место [2]. Благодаря широкому применению скрининговых программ, направленных на выявление и своевременное лечение ранних форм КРР, в ряде стран отмечается снижение заболеваемости среди лиц старше 55 лет [3–5]. При этом отмечается рост заболеваемости КРР среди молодых лиц — за последние 20 лет она увеличилась вдвое [6].

Представлено клиническое наблюдение пациентки 28 лет с КРР, жалобы которой длительное время интерпретировались как проявления синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Пациентка М., 28 лет, обратилась в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета с жалобами на ноющую боль в левой подвздошной области без четкой связи с приемом пищи, уменьшающуюся после дефекации (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — 4 балла), умеренно выраженное вздутие живота, усиливающееся в течение дня (интенсивность вздутия живота по ВАШ — 4 балла) и также уменьшающееся после дефекации; задержку стула продолжительностью до 4 дней; при дефекации стул плотный (1–2-й тип по Бристольской шкале), без патологических примесей. Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной около 1,5 года, когда на фоне психоэмоционального стресса появились и стали нарастать вышеуказанные жалобы. Через шесть месяцев после их возникновения пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства. По данным проведенного обследования (клинический и биохимический анализы крови, копрограмма, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия), существенных отклонений выявлено не было. На основании жалоб пациентки, данных объективного обследования, выполненных лабораторных и инструментальных исследований установлен диагноз: синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием запоров. Было рекомендовано увеличение в рационе свежих овощей и фруктов, а также прием спазмолитиков и осмотических слабительных. Боль в животе и вздутие живота уменьшились, частота дефекаций увеличилась до 3 раз в неделю в сравнении с исходной — 1–2 раза в неделю. Через 28 дней спазмолитики

были отменены, продолжала принимать осмотические слабительные, через три месяца от начала их приема потребовалось увеличение дозы и повторное назначение спазмолитиков на 28 дней в связи с частичным снижением клинического эффекта. Повторный курс лечения оказался эффективным, но также с постепенным угасанием эффекта. Пациентка самостоятельно поменяла группу осмотических слабительных препаратов на стимулирующие, периодически принимала спазмолитики и ферментные препараты. Однако в связи с сохранением боли в животе, вздутия живота и урежения стула до 1–2 раз в неделю обратилась в клинику и была госпитализирована для уточнения диагноза и коррекции терапии.

Из анамнеза жизни известно, что родилась в 1993 году, росла и развивалась в соответствии с возрастом, материально-бытовые условия — удовлетворительные, образование высшее, профессиональных вредностей не имеет, в рационе преобладает белковая пища (мясо, рыба, сыр), вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, регулярные, через 28 дней, продолжительностью до 4 дней, необильные; в анамнезе 1 беременность, 1 срочные роды. Аллергологический анамнез — не отягощен. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Наследственный анамнез пациентки отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы: отец (55 лет) и мать (50 лет) страдают гипертонической болезнью.

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. ИМТ 22,5 кг/м². Температура тела 36,5 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 76 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, в акте дыхания участвует симметрично всеми отделами, перкуторно — тимпанит, аускультативно — выслушивается симметричная перистальтика. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации в левой паховой области пальпируется сигмовидная кишка цилиндрической формы, диаметром 3 см, плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью, безболезненная, смещаемая в пределах 4 см, не урчащая. В правой паховой области пальпируется слепая кишка в виде расширяющегося книзу цилиндра мягкоэластической консистенции, диаметром 3 см, безболезненного, смещаемого в пределах 3 см, урчащего при пальпации. Терминальный отдел подвздошной кишки пальпируется в виде цилиндра мягкоэластической

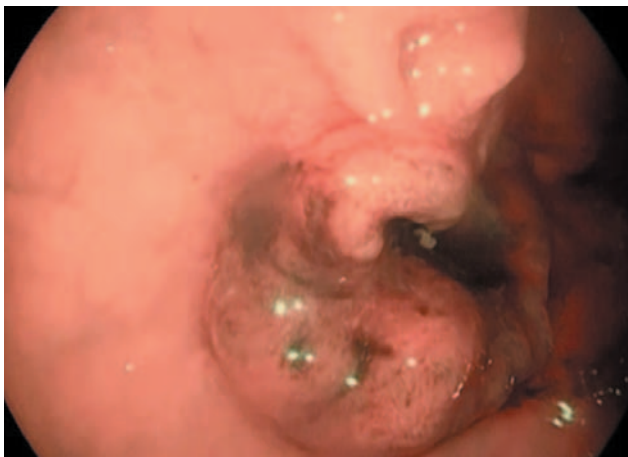


Рис. 1. Колоноскопия с использованием узкоспектральной эндоскопии. Экзофитное опухолевое эпителиальное новообразование диаметром до 2 см с депрессией в центре, деформированным ямочным и капиллярным рисунком IV Kudo по периферии и V Kudo в области центра

Fig. 1. Narrow-band imaging colonoscopy. Exophytic tumour-like epithelial neoplasm up to 2 cm diameter with central depression, distorted Kudo IV pit and capillary pattern in periphery and Kudo V in centre.

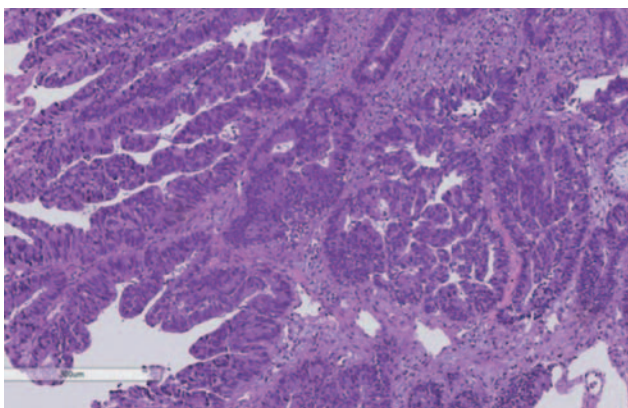


Рис. 2. Морфологическое исследование. Биоптат прямой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 250$. Рост опухоли папиллярного и железистого строения с формированием разрастаний эпителия на поверхности сосочков и криброзных структур в глубоких отделах, с признаками инвазивного роста в виде железистых комплексов с десмопластической реакцией и воспалительной инфильтрацией окружающей стромы. Умеренный клеточный полиморфизм и высокая митотическая активность клеток опухоли

Fig. 2. Morphology examination. Rectal biopsy. Haematoxylin — eosin. Magnification $\times 250$. Papillary glandular tumourisation with epithelial outgrowths on papillary surface and cribriform lesions of deeper layers, with invasive growth signs as glandular desmoplastic complexes and inflammatory infiltration of surrounding stroma. Moderate cell polymorphism and high mitotic activity of tumour cells

консистенции, диаметром 1 см, безболезненного, перистальтирующего, урчащего при пальпации. Остальные отделы толстой кишки не пальпируются. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

С учетом жалоб пациентки, данных анамнеза, объективного обследования сформулирован предварительный диагноз: синдром раздраженного кишечника, вариант с преобладанием запоров.

По данным клинического и биохимического анализов крови каких-либо отклонений от нормы выявлено не было. Показатели общего анализа мочи, а также уровень амилазы в моче в пределах референсных значений. В копрограмме — умеренное количество нейтрального жира, бензидиновая проба отрицательная. Яйца глистов и простейшие не обнаружены.

При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой избыточный бактериальный рост не выявлен. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено умеренное количество крупнодисперсной взвеси в желчном пузыре. По данным эзофагогастродуоденоскопии: картина поверхностного гастрита, минимального бульбита, дуоденогастрального рефлюкса.

Несмотря на то что жалобы пациентки и продолжительность заболевания полностью соответствовали Римским критериям IV пересмотра, наследственный анамнез по заболеваниям желудочно-кишечного тракта не отягощен, отсутствовали «симптомы тревоги», такие как гематохезия и немотивированная потеря веса, а при проведении лабораторно-инструментальных исследований не были выявлены существенные отклонения от нормальных значений, в план обследования пациентки, согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, было включено проведение колоноскопии с биопсией.

При колоноскопии в дистальной трети сигмовидной кишки на расстоянии примерно 20 см от анального сфинктера визуализировано новообразование до 0,5 см в диаметре, при осмотре в узком спектре освещения — с регулярным капиллярным и ямочным рисунком IIS по Kudo. В среднеампулярном отделе прямой кишки на расстоянии 7 см от ануса по правой боковой стенке визуализировано опухолевое новообразование (рис. 1). При взятии биопсии ткани фрагментируются, минимально кровоточат.

По данным гистологического исследования новообразования сигмовидной кишки — гиперпластический полип. В биоптатах из прямой кишки выявлен рост опухоли (рис. 2).

Обнаруженная морфологическая картина свидетельствует о наличии высокодифференцированной аденокарциномы толстой кишки тубулярно-папиллярного строения. Признаков пред-

шествующей аденомы в исследованных биоптатах не обнаружено.

Колоректальный рак может развиваться на фоне неизменной слизистой оболочки (*de novo*), однако в большинстве случаев (до 95 %) он развивается из аденоматозных полипов. Малигнизируется лишь небольшая часть аденом — около 5 %. Риск злокачественной трансформации возрастает с увеличением размера аденомы и степени дисплазии эпителия. Продолжительность прогрессии аденоматозного полипа в инвазивную аденокарциному составляет от 5 до 15 лет [7]. Отсутствие признаков предшествующей аденомы в исследованных биоптатах может свидетельствовать в пользу образования опухоли *de novo*.

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием в среднеампулярном отделе прямой кишки обнаружено неравномерное утолщение стенки до 13 мм протяженностью до 30 мм с признаками активного накопления контрастного вещества при контрастном усилении (рис. 3). В мезоректальной клетчатке и по ходу верхней прямокишечной артерии определяются лимфатические узлы размерами до 8×9 мм с признаками активного накопления контрастного препарата.

Установлен клинический диагноз. Основное заболевание: умеренно дифференцированная аденокарцинома прямой кишки. Сопутствующие заболевания: гиперпластический полип сигмовидной кишки. Билиарный сладж.

Для проведения оперативного лечения пациентка была переведена в Клинику колопроктологии и малоинвазивной хирургии Сеченовского университета. В плановом порядке выполнена робот-ассистированная резекция прямой кишки с расширенной лимфодиссекцией, формированием двустольной трансверзостомы, трансанальной экстракцией препарата. При патоморфологическом исследовании операционного препарата клинический диагноз подтвержден: умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией в мышечный слой стенки кишки, метастазы опухоли в параколические лимфоузлы (0–5 см проксимальнее опухоли). Через 3 недели пациентке выполнена реконструктивно-восстановительная операция по восстановлению непрерывности кишечника с ликвидацией трансверзостомы и формированием анастомоза в ¼ по А. В. Мельникову. Проведено 8 курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме XELOX (оксалиплатин + капецитабин).

В настоящее время пациентка находится под наблюдением онколога и колопроктолога, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

Согласно Римским критериям IV пересмотра диагноз СРК может быть поставлен на основании соответствия жалоб пациента указанным критериям



Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием препаратом омнипак-350. Неравномерное утолщение стенки среднеампулярного отдела прямой кишки до 13 мм протяженностью до 30 мм с признаками активного накопления контрастного вещества при контрастном усилении; дистальный край образования расположен на высоте около 70 мм от ануса. Мезоректальная клетчатка тяжиста; в ней и по ходу верхней прямокишечной артерии определяются лимфатические узлы размерами до 8×9 мм с признаками активного накопления контрастного препарата

Fig. 3. Abdominal and pelvic Omnipaque 350 intravenous contrast computed tomography. Uneven up to 13 mm thickening of mid-ampullary wall, up to 30 mm length, with active contrast agent accumulation evident on enhancement; distal mass edge at about 70 mm from anus. Mesorectal tissue taenial; up to 8 × 9 mm lymph nodes with active contrast agent signs identified in tissue and along superior rectal artery

и результатам ограниченного круга обследований для исключения органической патологии [8]. Рекомендательный диагностический минимум включает в себя физикальное обследование, проведение клинического анализа крови, оценку уровня гормонов щитовидной железы при подозрении на ее гипо- или гиперфункцию, исследование уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок или фекальный кальпротектин) и копрологическое исследование при диарейном и смешанном вариантах заболевания. В случае неэффективности эмпирической терапии пациентам с диарейным и смешанным вариантами заболевания рекомендовано проводить серологическое исследование для исключения целиакии.

Показанием к углубленному обследованию, согласно Римским критериям IV пересмотра, служит наличие «симптомов тревоги», к которым относятся анемия, немотивированная потеря веса, гематохезия (при отсутствии геморроя или анальной трещины) и отягощенный семейный анамнез по колоректальному раку.

Проводить колоноскопию авторы Римских критериев IV пересматривают рекомендуют лицам старше 50 лет, пациентам с наличием «симптомов тревоги», лицам с отягощенным семейным анамнезом по колоректальному раку, а также пациентам с диареей, рефрактерной к проводимой терапии.

При таком подходе возможны серьезные диагностические ошибки, так как ряд органических заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты и даже злокачественные новообразования, могут протекать с клинической картиной СРК без «симптомов тревоги». Так, при обследовании 502 пациентов с предварительным диагнозом функционального заболевания ЖКТ, установленным на основании соответствия клинической картины «Римским критериям III», почти у 25 % больных диагноз был изменен в пользу органического заболевания [9]. У 15–30 % пациентов с предварительным диагнозом СРК и отсутствием симптомов тревоги при проведении колоноскопии с биопсией выявляются органические заболевания, в том числе колоректальный рак [10–12]. В ходе ряда проспективных исследований установлено, что риск развития колоректального рака у пациентов с клинической картиной СРК в несколько раз выше, чем в контрольной группе. Примечательно, что такая тенденция наблюдается в течение 1–2 лет после постановки диагноза, в дальнейшем риск развития колоректального рака сопоставим с таковым в общей популяции [13–16]. По мнению авторов исследований, полученные результаты обусловлены схожестью симптомов СРК и КРР и постановкой неверного диагноза вследствие низкой онкологической настороженности врачей.

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника диагноз СРК рассматривается как диагноз исключения, для постановки которого необходимо тщательное обследование больного [17]. Проведение колоноскопии рекомендовано всем пациентам независимо от возраста, наличия симптомов тревоги и данных семейного анамнеза.

Литература / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *C A Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). M.: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Centre – Branch of NMRRC, Ministry of Health of Russia. 2020].
3. Edwards B.K., Ward E., Kohler B.A., Ehemann C., Zauer A.G., Anderson R.N., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116(3):544–73. DOI: 10.1002/cncr.24760
4. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *A Cancer J Clin.* 2013;63:11–30. DOI: 10.3322/caac.21166
5. Murphy C.C., Sandler R.S., Sanoff H.K., Yang Y.C., Lund J.L., Baron J.A. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:903–9.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.037
6. Siegel R.L., Fedewa S.A., Anderson W.F., Miller K.D., Ma J., Rosenberg P.S., et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8):djw322. DOI: 10.1093/jnci/djw322
7. Sawicki T., Ruszkowska M., Danielewicz A., Niedzwiedzka E., Artukowicz T., Przybyłowicz K.E. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2025. DOI: 10.3390/cancers13092025

Пожилой возраст является одним из основных факторов риска развития колоректального рака, однако в последние годы злокачественные новообразования все чаще выявляются у пациентов моложе 50 лет [6]. У 16–20 % больных в возрасте от 18 до 50 лет развитие заболевания связано с наличием наследственных синдромов (синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, MutYH-ассоциированный полипоз и др.), в большинстве же случаев оно носит спорадический характер [18–20]. К факторам, повышающим риск развития колоректального рака, относят курение, употребление алкоголя, превалирование в рационе красного мяса, ожирение, наличие воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета [21]. Возможно, у данной пациентки в развитии заболевания немаловажную роль сыграла приверженность рациону с высоким содержанием белков и недостатком пищевых волокон. Течение заболевания у молодых лиц имеет свои особенности. Опухоль чаще всего локализуется в прямой кишке и дистальных отделах толстой кишки, как и продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении, тогда как у лиц старше 50 лет поражаются преимущественно проксимальные отделы толстой кишки. Заболевание чаще диагностируется на поздних стадиях, когда имеются метастазы в регионарные лимфоузлы и отдаленные метастазы, что обусловлено недостаточной онкологической настороженностью врачей при обследовании молодых пациентов [22].

Заключение

Особенность представленного случая состоит в успешной диагностике и лечении колоректального рака у молодой пациентки, у которой доминировали симптомы функционального заболевания ЖКТ. Наше клиническое наблюдение демонстрирует необходимость проведения развернутого обследования пациентов согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России.

8. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
9. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С. и др. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(4):14–23. [Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashevili A.G., Lyashenko O.S., et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(4):14–23 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
10. Patel P., Bercik P., Morgan D.G., Bolino C., Pintos-Sanchez M.I., Moayyedi P., et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):816–23. DOI: 10.3109/00365521.2015.1007079
11. Gu H.X., Zhang Y.L., Zhi F.C., Jiang B., Huang Y. Organic colonic lesions in 3,332 patients with suspected irritable bowel syndrome and lacking warning signs, a retrospective case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(7):935–40. DOI: 10.1007/s00384-011-1163-2
12. Paudel M.S., Mandal A.K., Shrestha B., Poudyal N.S., Kc S., Chaudhary S., et al. Prevalence of organic colonic lesions by colonoscopy in patients fulfilling ROME IV criteria of irritable bowel syndrome. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(209):487–92.
13. Hsiao C.W., Huang W.Y., Ke T.W., Muo C.H., Chen W.T., Sung F.C., et al. Association between irritable bowel syndrome and colorectal cancer: a nationwide population-based study. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):82–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.11.005
14. García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Wallander M.A., Johansson S., Olbe L. Detection of colorectal tumor and inflammatory bowel disease during follow-up of patients with initial diagnosis of irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(3):306–11. DOI: 10.1080/003655200750024191
15. Nørgaard M., Farkas D.K., Pedersen L., Erichsen R., de la Cour Z.D., Gregersen H. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: a Danish nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2011;104(7):1202–6. DOI: 10.1038/bjc.2011.65
16. Шептулин А.А., Джахая Н.Л., Седова А.В. Диагноз синдрома раздраженного кишечника: должна ли быть онконастороженность? *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2019;29(2):76–80. [Sheptulin A.A., Jahaya N.L., Sedova A.V. Irritable Bowel Syndrome Diagnosis: Should There Be Alertness to Cancer? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(2):76–80 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-2-76-80
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктологии.* 2017;27(5):76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova Y.A., Beniashevili A.G., Vasilyev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76–93 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
18. Mork M.E., You Y.N., Ying J., Bannon S.A., Lynch P.M., Rodriguez-Bigas M.A., et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3544–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4503
19. Stoffel E.M., Koeppe E., Everett J., Ulintz P., Kiel M., Osborne J., et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2018;154(4):897–905.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.004
20. Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B., Zhao W., Yilmaz A., Miller K., et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):464–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5194
21. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology.* 2020;158(2):341–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055
22. You Y.N., Lee L.D., Deschner B.W., Shibata D. Colorectal cancer in the adolescent and young adult population. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(1):19–27. DOI: 10.1200/JOP.19.00153

Сведения об авторах

Мамиева Зарина Ахсарбековна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mamieva_z_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Information about the authors

Zarina A. Mamieva* — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mamieva_z_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-7920>.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician (gastroenterology), 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: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Ковалева Александра Леонидовна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Соболев Василий Петрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sobolev_v_p@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Свистушкин Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Клиники болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Ульянин Анатолий Игоревич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сече-

Aleksandra L. Kovaleva — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kovaleva_a_l@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 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: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Vasiliy P. Sobolev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sobolev_v_p@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Valeriy M. Svistushkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Director, Clinic of ENT Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, bld. 1.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Anatoliy I. Ulyanin — Postgraduate Student, Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician (gastroenterology), 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: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Aleksandr S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Morbid Anatomy named after Acad. A.I. Strukov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

нова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Expert (gastroenterology), Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-601>

Поступила: 05.10.2021 Принята: 30.10.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 05.10.2021 Accepted: 30.10.2021 Published: 15.11.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Ю.А. Шелыгин³, Е.К. Баранская¹, С.С. Белоус³, Е.А. Белоусова⁴, А.Г. Бениашвили⁵, С.В. Васильев⁶, А.В. Веселов³, Е.Г. Григорьев⁷, Н.В. Костенко⁸, В.Н. Кашников³, В.Ф. Куликовский⁹, И.Д. Лоранская¹⁰, О.С. Ляшенко¹, Е.А. Полуэктова^{1,*}, В.Г. Румянцев¹¹, В.М. Тимербулатов¹², О.Ю. Фоменко³, Д.А. Хубезов¹³, Е.Ю. Чашкова⁷, Г.И. Чибисов¹⁴, М.В. Шапина³, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹, А.С. Трухманов¹, О.П. Алексеева¹⁵, С.А. Алексеенко¹⁶, А.Ю. Барановский¹⁷, О.Ю. Зольникова¹, Н.В. Корочанская¹⁸, С.Н. Маммаев¹⁹, И.Б. Хлынов²⁰, В.В. Цуканов²¹

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

² ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Национальный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация

⁹ Медицинский институт ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

¹¹ ООО «Он-клиник», Москва, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», Калуга, Российская Федерация

¹⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁸ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹⁹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

²⁰ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

²¹ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

ОТКРОЙ ПУТЬ К ЗДОРОВОМУ ЖКТ!

ДЮСПАТАЛИН® – патогенетическая терапия функциональных нарушений кишечника*

 Способствует снижению
**висцеральной
гиперчувствительности**^{1, 2}

 **2-4 недели** – отмечается стойкое
улучшение симптомов СРК³

 **2 месяца курсовой приём** –
способствует сохранению длительного
терапевтического эффекта на 6 месяцев
и более⁴



*при курсовом приеме в рамках показания ИМП: симптоматическое лечение спазмов органов ЖКТ
(в том числе при органических заболеваниях)

Дюспаталин®

Регистрационный номер: П N011303/01

Лекарственная форма: капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг

Показания к применению: симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). Беременность (в связи с недостаточностью данных).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность*: беременность: имеются только крайне ограниченные данные о применении мебеверина беременными женщинами. Не рекомендуется применять Дюспаталин® во время беременности. Период грудного вскармливания: Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. Фертильность: клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако известные исследования на животных не продемонстрировали неблагоприятных эффектов препарата Дюспаталин®. **Способ применения и дозы*:** для приема внутрь. Капсулы необходимо проглатывать, запивая достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Капсулы не следует разжевывать, так как их оболочка обеспечивает длительное высвобождение препарата. По одной капсуле 2 раза в сутки, одна – утром и одна – вечером, за 20 минут до еды. В начале применения препарата продолжительность терапии должна составлять не менее 6-8 недель с целью адекватной оценки эффективности лечения. Продолжительность приема препарата не ограничена. Если пациент забыл принять одну или несколько доз, прием препарата следует продолжать со следующей дозы. Не следует принимать одну или несколько пропущенных доз в дополнение к обычной дозе. **Побочное действие*:** со стороны кожных покровов: крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзантема. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). **Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*:** отмечавшиеся симптомы передозировки носили неврологический и сердечно-сосудистый характер. Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется симптоматическое лечение. Промывание желудка необходимо только в случае, если интоксикация выявлена в течение приблизительно одного часа после приема нескольких доз препарата. Мероприятия по снижению абсорбции не требуются. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** проводились только исследования по изучению взаимодействия данного препарата с алкоголем. Исследования на животных продемонстрировали отсутствие какого-либо взаимодействия между препаратом Дюспаталин® и этиловым спиртом. **Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами*:** фармакологические свойства препарата, а также опыт его применения не свидетельствуют о каком-либо неблагоприятном влиянии мебеверина на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

СИП от 28.08.2021 на основании ИМП от 12.07.2021

1. Abdel-Hamid SM. Et al. Formulation of an antispasmodic drug as a topical local anesthetic. Int. J. of Pharmaceutics. 2006; 326: 107-118.

2. Hertog AD et al. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. European J of Pharmacology. 1987; 138: 353-355.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюспаталин® 200 мг капсулы с пролонгированным высвобождением от 12.07.21.

4. Э.П. Яковенко и соавт. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения» №2 от 01.09.2009 стр.48.

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения на принятие претензий от потребителей: ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1. Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81. www.ru.abbott. RUS2221009 (v1.0)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ


Abbott



ВЕБИНАРЫ РГА.

Лекции лучших специалистов
по гастроэнтерологии.

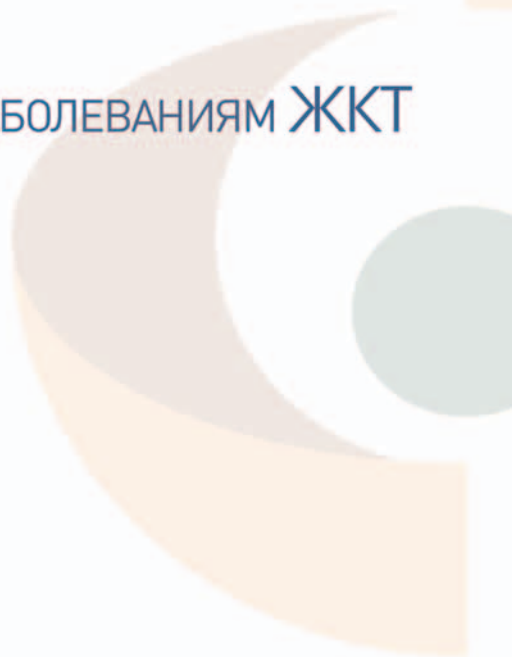
Онлайн. Регулярно.

Присоединяйтесь к нам и вы сможете:

- ПОЛУЧИТЬ АКТУАЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ПО ЗАБОЛЕВАНИЯМ ЖКТ
- ЗАДАТЬ СВОЙ ВОПРОС СПЕЦИАЛИСТУ
- ПОЛУЧИТЬ ЗАПИСЬ ВЕБИНАРА РГА

РАСПИСАНИЕ И РЕГИСТРАЦИЯ:

WWW.GASTRO.RU



Цель представления клинических рекомендаций заключается в изложении современных методов диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Основное содержание. СРК — функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя и более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты или формы кала. Эти симптомы должны отмечаться у больного в последние 3 месяца при общей продолжительности наблюдения не менее 6 месяцев. Как и в случае других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов, наблюдающихся у пациента, Римским критериям IV пересмотра при отсутствии органических заболеваний органов ЖКТ, которые могут послужить причиной возникновения этих симптомов. В связи со сложностью дифференциальной диагностики СРК целесообразно рассматривать как диагноз исключения, для установления которого необходимо выполнить следующие исследования: клинический и биохимический анализы крови; определение антител к тканевой транслугтаминазе IgA или IgG; определение уровня гормонов щитовидной железы; анализ кала на скрытую кровь; водородный дыхательный тест с глюкозой или лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста; анализ кала для обнаружения бактерий кишечной группы, токсинов А и В *Clostridium difficile*; определение уровня кальпротектина в кале; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; ЭГДС, при необходимости с биопсией; колоноскопия с биопсией. СРК характеризуется волнообразным течением с чередованием периодов обострения, нередко провоцируемого психоэмоциональными стрессами, и ремиссии. Лечение больных с СРК заключается в коррекции рациона и образа жизни, назначении фармакологических средств различных классов, применении психотерапевтических методов воздействия.

Заключение. Выполнение клинических рекомендаций может способствовать своевременному установлению диагноза и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с различными клиническими вариантами СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диарея, запор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Веселов А.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Кашников В.Н., Куликовский В.Ф., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимебулатов В.М., Фоменко О.Ю., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Чибисов Г.И., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Трухманов А.С., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Зольникова О.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>

Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Yuriy A. Shelygin³, Elena K. Baranskaya¹, Sofiya S. Belous³, Elena A. Belousova⁴, Alan G. Beniashevili⁵, Sergey V. Vasilyev⁶, Aleksey V. Veselov³, Evgeniy G. Grigoryev⁷, Nikolay V. Kostenko⁸, Vladimir N. Kashnikov³, Vladimir F. Kulikovskiy⁹, Irina D. Loranskaya¹⁰, Olga S. Lyashenko¹, Elena A. Poluektova^{1*}, Vitaliy G. Romyantsev¹¹, Vil M. Timerbulatov¹², Oksana Yu. Fomenko³, Dmitriy A. Khubezov¹³, Elena Yu. Chashkova⁷, Gennadiy I. Chibisov¹⁴, Marina V. Shapina³, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Olga P. Alekseeva¹⁵, Sergey A. Alekseenko¹⁶, Andrey Yu. Baranovsky¹⁷, Oxana Yu. Zolnikova¹, Natalia V. Korochanskaya¹⁸, Suleyman N. Mammayev¹⁹, Igor B. Khlynov²⁰, Vladislav V. Tsukanov²¹

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

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

⁴ Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁵ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁶ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

⁸ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

⁹ Belgorod National Research University Medical Institute, Belgorod, Russian Federation

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹¹ On-Clinic LLC, Moscow, Russian Federation

¹² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

¹³ Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

¹⁴ Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russian Federation

¹⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

¹⁶ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

¹⁷ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

¹⁸ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹⁹ Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

²⁰ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

²¹ Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. Current clinical recommendations accentuate current methods for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (IBS).

Key points. IBS is a functional bowel disorder manifested with recurrent, at least weekly, abdominal pain with the following attributes (any two leastwise): link to defecation, its frequency or stool shape. The symptoms are expected to persist for at minimum three months in a total six-month follow-up. Similar to other functional gastrointestinal (GI) disorders, IBS can be diagnosed basing on the patient symptoms compliance with Rome IV criteria, provided the absence of potentially symptom-causative organic GI diseases. Due to challenging differential diagnosis, IBS can be appropriately established *per exclusionem*, with pre-examination as follows: general and biochemical blood tests; tissue transglutaminase IgA/IgG antibody tests; thyroid hormones test; faecal occult blood test; hydrogen glucose/lactulose breath test for bacterial overgrowth; stool test for enteric bacterial pathogens and *Clostridium difficile* A/B toxins; stool calprotectin test; abdominal ultrasound; OGDS, with biopsy as appropriate; colonoscopy with biopsy. The IBS sequence is typically wavelike, with alternating remissions and exacerbations often triggered by psychosocial stress. Treatment of IBS patients includes dietary and lifestyle adjustments, various-class drug agents prescription and psychotherapeutic measures.

Conclusion. Adherence to clinical recommendations can facilitate timely diagnosis and improve medical aid quality in patients with different clinical IBS variants.

Keywords: irritable bowel syndrome, diarrhoea, constipation.

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V., Veselov A.V., Grigoryev E.G., Kostenko N.V., Kashnikov V.N., Kulikovskiy V.F., Loranskaya I.D., Lyashenko O.S., Poluektova E.A., Rummyantsev V.G., Timerbulatov V.M., Fomenko O.Yu., Khubezov D.A., Chashkova E.Yu., Chibisov G.I., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Trukhmanov A.S., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zolnikova O.Yu., Korochanskaya N.V., Mamayev S.N., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>

Термины и определения

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез синдрома раздраженного кишечника изучены недостаточно. В качестве

одного из предполагаемых звеньев патогенеза рассматривается нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, причиной которых служит полиморфизм генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона.

Изменение микробиоты в сочетании с нарушением функции слизисто-эпителиального барьера приводит к формированию воспалительных изменений в кишечной стенке. Хроническое воспаление нарушает механизм висцеральной чувствительности, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (в первую очередь лимбической системы) с усилением эфферентной иннервации кишечника. Это, в свою очередь, приводит к возникновению спазма гладкой кишечной мускулатуры и формированию симптомов заболевания. Сопутствующие эмоциональные нарушения (тревожность, депрессия, соматизация) способствуют формированию порочного круга, при котором больная акцентируется на соматических симптомах, что в еще большей степени усиливает их.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СРК страдают от 10 до 13 % населения. Доля лиц, испытывающих симптомы, соответствующие СРК, вероятно, выше, однако лишь 25–30 % из них обращаются за медицинской помощью. Данным заболеванием чаще страдают женщины, а диагноз СРК в большинстве случаев устанавливается в возрасте от 30 до 50 лет. У большей части пациентов с СРК (13–87 %) заболевание сочетается с функциональной диспепсией.

Наличие СРК не сопровождается повышением риска колоректального рака или воспалительных заболеваний кишечника и увеличением смертности. Несмотря на то что СРК не оказывает влияния на смертность, заболевание может существенно ухудшать качество жизни пациентов [1] и приводит к значительным прямым и косвенным затратам на его лечение и диагностику [2].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K 58 Синдром раздраженного кишечника

K58.1 Синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

K58.2 Синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров

K58.3 Синдром раздраженного кишечника со смешанными проявлениями

K58.8 Другой или неуточненный синдром раздраженного кишечника

K58.9 Синдром раздраженного кишечника без других указаний

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от характера изменений стула выделяют четыре возможных варианта СРК: СРК с запором, СРК с диареей, смешанный и неклассифицируемый варианты СРК. В основу данной классификации положена форма стула по Бристольской шкале (Приложение Г), которая легко понимается больными и позволяет быстро идентифицировать характер нарушений стула.

✓ СРК с запором (СРК-З): более чем в 25 % дефекаций форма стула 1–2 по Бристольской шкале; менее чем в 25 % дефекаций — 6–7 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него преимущественно запоры (1–2-й тип по Бристольской шкале).

✓ СРК с диареей (СРК-Д): более чем в 25 % дефекаций форма стула 6–7 по Бристольской шкале, менее чем в 25 % дефекаций — 1–2 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки

диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него преимущественно диарея (6–7-й тип по Бристольской шкале).

✓ Смешанный вариант СРК (СРК-М): более чем в 25 % дефекаций форма стула 1–2 по Бристольской шкале и более чем в 25 % дефекаций — 6–7 по Бристольской шкале. Альтернативный вариант постановки диагноза данного варианта заболевания: пациент сообщает, что у него возникают как запор (более чем в 1/4 всех дефекаций), так и диарея (более чем в 1/4 всех дефекаций). Соответственно типы 1–2 и 6–7 по Бристольской шкале.

✓ Неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н): жалобы пациента соответствуют диагностическим критериям СРК, но недостаточны для того, чтобы были диагностированы первые три варианта заболевания.

Следует тщательно оценить правильность понимания пациентами терминов «запор» и «диарея». Так, многие больные с СРК, жалующиеся на диарею, имеют в виду частую дефекацию, при которой стул остается оформленным; пациенты с «запором» могут предъявлять жалобы на дискомфорт в аноректальной области при дефекации, а не на редкое опорожнение кишечника или выделение плотных каловых масс.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Жалобы, предъявляемые больными СРК, условно можно разделить на три группы:

- кишечные;
- относящиеся к другим отделам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, тошнота, изжога) [3, 4];
- негастроэнтерологические (диспареуния, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, фибромиалгия, мигрень) [5].

Наличие симптомов, относящихся к другим отделам ЖКТ, а также негастроэнтерологических симптомов делает диагноз функционального расстройства более вероятным.

Кроме того, у больных СРК следует оценить наличие эмоциональных нарушений, таких как тревожное, депрессивное или ипохондрическое расстройство [6, 7].

Кишечные симптомы при СРК имеют ряд особенностей.

- Боль в животе не имеет четкой локализации, но чаще возникает в левых отделах. Обычно боль усиливается после приема пищи. Важной отличительной особенностью абдоминальной боли при СРК считается ее отсутствие в ночные часы [8]. У женщин боль усиливается во время менструаций [9].

• Ощущение вздутия живота менее выражено в утренние часы, нарастает в течение дня, усиливается после еды [10].

- Диарея возникает обычно утром, после завтрака, частота стула колеблется от 2 до 4 и более раз за короткий промежуток времени, часто

сопровождается императивными позывами и чувством неполного опорожнения кишечника. Нередко при первом акте дефекации стул более плотный, чем при последующих, когда объем кишечного содержимого уменьшен, но консистенция более жидкая. Общая суточная масса кала не превышает 200 г. Диарея в ночные часы отсутствует.

- При запорах возможно выделение «овечьего» кала, каловых масс в виде «карандаша», а также пробкообразного стула (выделение плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, затем кашицеобразного или даже водянистого кала). Стул не содержит примеси крови и гноя, однако достаточно часто отмечается примесь слизи в кале [11].

Перечисленные выше клинические симптомы нельзя считать специфичными для СРК, так как они могут встречаться и при других заболеваниях кишечника.

- При обследовании больных СРК обращает на себя внимание несоответствие между большим количеством предъявляемых жалоб, длительным течением заболевания и удовлетворительным общим состоянием больного [11].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз СРК устанавливается при соответствии жалоб пациента Римским критериям IV, исключении органических заболеваний ЖКТ и отсутствии «симптомов тревоги».

Согласно **Римским критериям IV**, синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как функциональное заболевание кишечника, проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более).

1. Связана с дефекацией.
2. Связана с изменением частоты стула.
3. Связана с изменением формы стула.

Эти симптомы должны отмечаться у больного последние 3 месяца при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Как и в случае других функциональных заболеваний ЖКТ, диагноз СРК может быть установлен на основании соответствия симптомов пациента Римским критериям четвертого пересмотра при отсутствии органических причин для их возникновения.

К «симптомам тревоги» относятся приведенные ниже симптомы, которые могут быть проявлением органического заболевания и должны служить показанием к углубленному обследованию.

Жалобы и анамнез:

- потеря массы тела,
- начало в пожилом возрасте,
- ночная симптоматика,
- рак толстой кишки, целиакия, язвенный колит и болезнь Крона у родственников,
- постоянная боль в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ,
- прогрессирующее течение заболевания.

Непосредственное обследование:

- лихорадка,
- изменения со стороны внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия и др.).

Лабораторные показатели:

- снижение уровня гемоглобина,
- лейкоцитоз,
- повышение СОЭ,
- наличие скрытой крови в кале,
- изменения в биохимическом анализе крови,
- стеаторея и полифекалия [11].

В Римских критериях IV пересмотра отмечается, что ряд состояний, к числу которых относятся хронические воспалительные заболевания кишечника, целиакия, непереносимость лактозы и фруктозы, микроскопический колит и др., могут протекать под маской СРК, в связи с чем с целью дифференциального диагноза может быть проведен ограниченный круг исследований. По мнению авторов, диагноз СРК должен основываться на четырех составляющих: анамнезе заболевания, непосредственном исследовании больного, минимальных лабораторных исследованиях и — при наличии клинических показаний — результатах колоноскопии.

Однако такой подход чреват серьезными диагностическими ошибками, поскольку целый ряд органических заболеваний, таких как хронические воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты и даже опухоли толстой кишки, могут протекать с клинической картиной СРК при отсутствии «симптомов тревоги». Поэтому целесообразно рассматривать СРК как диагноз исключения.

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с СРК жалобы и данные анамнеза указаны в подразделе 1.6.

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на исключение органического заболевания и обязательно включать осмотр перианальной области и трансректальное пальцевое исследование [5].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на диагноз СРК проведение общего (клинический) анализа крови, анализа крови биохимического

общетерапевтического для исключения изменений, характерных для органических заболеваний (снижение уровня гемоглобина, лейкоцитоз, повышение СОЭ и др.) [12–14].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам с диарейным и смешанным вариантом заболевания определение содержания антител к тканевой транскламиназе в крови (АТ к tTG) IgA или, при селективном иммунодефиците IgA, IgG для исключения целиакии [15].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на СРК исследование кала на скрытую кровь для исключения органических заболеваний [11].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам с диарейным и смешанным вариантом заболевания проведение исследования кала с целью исключения инфекционной природы заболевания [5, 12, 16].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам с диарейным и смешанным вариантом заболевания иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*) с целью исключения антибиотико-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита [17].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

- **Рекомендуется** пациентам с диарейным и смешанным вариантом заболевания исследование уровня кальпротектина в кале для исключения воспалительных заболеваний кишечника [14].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** пациентам с диарейным и смешанным вариантом заболевания выполнение водородного дыхательного теста с глюкозой или лактулозой для выявления синдрома избыточного бактериального роста [18, 19].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на СРК проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости для исключения органических заболеваний [11].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на СРК проведение эзофагогастродуоденоскопии для исключения органических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [12, 20].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам с выявленными АТ к tTG в диагностическом титре или родственникам первой линии больных целиакией проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией двенадцатиперстной кишки для исключения целиакии [15].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

- **Рекомендуется** всем пациентам с СРК проведение илеоколоноскопии с биопсией терминального отдела тонкой и толстой кишки для исключения органических заболеваний [12, 21, 22, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

2.5. Иная диагностика

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования выполняются преимущественно с целью проведения дифференциальной диагностики с рядом заболеваний:

- *лактазная и дисахаридазная недостаточность, при которой прослеживается связь симптомов с приемом определенных продуктов. Диагностика проводится при помощи дыхательного водородного теста с нагрузкой лактозой или фруктозой [23];*

- *внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы [24];*

- *радиационный (постлучевой) колит;*

- *колит, ассоциированный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;*

- *ишемическая болезнь органов пищеварения;*

- *рак толстой кишки;*

- *лямблиоз [27];*

- *дивертикулит [28, 29];*

- *гинекологические заболевания (эндометриоз, воспалительные заболевания, опухоли яичника) [30–32].*

К редким причинам развития симптомов, характерных для СРК, в первую очередь диарейного варианта заболевания, относятся болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника, а также вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Основные принципы терапии

Создание терапевтического союза между врачом и пациентом включает в себя общий для врача и пациента взгляд на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата,

ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам), соглашение в отношении границы терапевтических ресурсов [32].

3.2. Диетотерапия

Диета пациенту с СРК должна быть подобрана индивидуально путем исключения продуктов, вызывающих усиление симптомов заболевания (элиминационная диета). Несмотря на противоречивые данные исследований по оценке эффекта от назначения конкретной диеты, всем больным с СРК следует рекомендовать:

1. Принимать пищу регулярно в специально отведенное для этого время, избегать приема пищи в спешке, в процессе работы.

2. Не пропускать приемы пищи и не допускать длительных перерывов между ними.

3. Целесообразно рекомендовать пациенту «ведение пищевого дневника» для выявления продуктов, употребление которых приводит к усилению симптомов заболевания.

4. Пациентам с диарейным и смешанным вариантами СРК возможно назначение аглютенной диеты [5].

Эффективность диеты с низким содержанием олиго-ди-моносахаридов (лактозы, фруктозы, фруктанов, галактанов) и полиолов (сорбитола, ксилитола, маннитола) [33] сомнительна [34, 35].

Масштабные исследования эффективности увеличения физической активности при СРК не проводились. Тем не менее пациентам с СРК следует рекомендовать умеренные физические нагрузки (ходьба, езда на велосипеде, занятия аэробикой), которые приводят к достоверному уменьшению основных симптомов заболевания [36].

• Рекомендуется пациентам с СРК при недостаточной эффективности диеты назначение альфа-галактозидазы [37].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

3.3. Медикаментозное лечение

• Пациентам с СРК при наличии жалоб на боли в животе рекомендуется назначение спазмолитиков для купирования болевого синдрома [38].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Эффективность данной группы препаратов в сравнении с плацебо (58 и 46 % соответственно) подтверждена в метаанализе 29 исследований, в которых приняли участие 2333 пациента. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков оказался равным 7 [38].

При сравнении препаратов высокая эффективность была отмечена при применении

гиосцина бутилбромид и пинаверия бромид (NNT = 3) [39]; кроме того, по данным отдельных исследований назначение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина**), наряду с уменьшением боли в животе приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [40]. Также мебеверин** обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится при длительном применении [41].

В целом, по данным различных авторов, уровень исследований, в которых подтверждалась эффективность данной группы препаратов, колеблется от 1 до 3, уровень практических рекомендаций — от категории А до С [42].

• Пациентам с СРК рекомендуется назначение лоперамида** для купирования диареи [43].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Снижая тонус и моторику гладкой мускулатуры ЖКТ, лоперамид** улучшает консистенцию стула, уменьшает количество позывов на дефекацию, однако не оказывает существенного влияния на другие симптомы СРК, в том числе на абдоминальную боль. В связи с отсутствием проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) по сравнению лоперамида** с другими антидиарейными средствами, уровень доказательности эффективности приема лоперамида** относится ко 2 категории, уровень практических рекомендаций некоторые авторы относят к категории А, некоторые к категории С [39].

• Пациентам с СРК с диареей рекомендуется назначение смектита диоктаэдрического** для купирования диареи [44].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании F. Y. Chang и соавторов (2007) оценивалась эффективность применения смектита диоктаэдрического** в течение 8 недель у 104 пациентов с диарейным вариантом СРК. Ежедневный прием препарата (1 пакетик 3 раза в день) способствовал достоверному (по сравнению с данными на начальном этапе исследования и плацебо) улучшению качества жизни больных с СРК, а также уменьшению интенсивности боли в животе и метеоризма [44].

• Пациентам с СРК с диареей рекомендуется назначение рифаксимина для купирования диареи [45].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Согласно данным метаанализа 18 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих 1803 пациента СРК с диареей, короткий курс приема невсасывающегося антибиотика рифаксимина достаточно

эффективно купирует диарею, а также способствует уменьшению вздутия живота у таких больных. При этом показатель NNT оказался равным 10,2.

- Пациентам с СРК рекомендуется назначение противодиарейных препаратов биологического происхождения, регулирующих равновесие кишечной микрофлоры, или биологически активных добавок к пище (БАД) — пробиотиков, для облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула [46–48].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью хозяина при введении в адекватных количествах [49].

В метаанализе 43 клинических исследований, в которых исследовалась эффективность и безопасность пробиотиков, подтверждено позитивное влияние данной группы препаратов на основные симптомы СРК [50]. Доказана эффективность пробиотиков, содержащих различные штаммы лакто- [51] и бифидумбактерий [52].

Пробиотический препарат надлежащего качества должен соответствовать целому ряду требований:

- оболочка, содержащая пробиотик, должна обеспечивать беспрепятственное его прохождение по ЖКТ с последующей доставкой достаточного количества бактериальных клеток в кишку;

- пробиотический препарат должен содержать не менее миллиарда (10^9) бактериальных клеток в капсуле или таблетке на момент продажи и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии [53].

Альтернативным направлением является сохранение жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставка микробных клеток в кишку путем создания микрокапсулированных пробиотических препаратов [54].

В РФ для лечения пациентов СРК разработан и применяется препарат, содержащий такие активные ингредиенты, как *Bifidobacterium bifidum*** (не менее 1×10^9 КОЕ); *Bifidobacterium longum* (не менее 1×10^9 КОЕ); *Bifidobacterium infantis* (не менее 1×10^9 КОЕ); *Lactobacillus rhamnosus* (не менее 1×10^9 КОЕ), неактивные ингредиенты (микрористаллическая целлюлоза, кальция стеарат, лактоза), и отвечающий всем требованиям, предъявляемым к пробиотическим препаратам. Одобрен Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА).

Эффективность препарата в отношении облегчения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула доказана в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [46–48].

- Пациентам с СРК с запором рекомендуется назначение слабительных, увеличивающих объем кишечного содержимого, для лечения запоров [39, 55].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Препараты данной группы увеличивают объем кишечного содержимого, придают каловым массам мягкую консистенцию. Не оказывают раздражающего действия на кишку, не всасываются, не вызывают привыкания.

Согласно данным 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 275 пациентов, назначение псиллиума в дозе 10 г/сут приводило к достоверному уменьшению симптомов заболевания уже на протяжении первого месяца лечения; в то время как на фоне включения в рацион отрубей (10 г/сут) отмечалось облегчение симптомов заболевания только к третьему месяцу наблюдения, при этом число пациентов, отказавшихся от участия в исследовании вследствие усиления интенсивности симптомов, было достоверно большим в группе получавших отруби [55].

В целом, несмотря на достаточно длительный период применения пищевых волокон в лечении СРК, их эффективность остается неоднозначной. Назначение псиллиума приводит к достоверному уменьшению выраженности симптомов заболевания, тогда как нерастворимые пищевые волокна (отруби) эффективны в меньшей степени и могут приводить к усилению симптомов [39].

- Пациентам с СРК с запором рекомендуется назначение осмотических слабительных для лечения запоров [56, 57].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Осмотические слабительные. К наиболее изученным представителям данной группы препаратов относятся полиэтиленгликоль (ПЭГ, макрогол**), лактулоза** и лактитол, способствующие замедлению всасывания воды и увеличению объема кишечного содержимого. Не метаболизируются в ЖКТ, не вызывают структурных изменений толстой кишки и привыкания, способствуют восстановлению естественных позывов на дефекацию. Эффективность осмотических слабительных была доказана в плацебо-контролируемых исследованиях, включая длительное применение (12 месяцев) и использование в педиатрии. Увеличение частоты и улучшение консистенции стула через три месяца от начала лечения отмечалось у 52 % больных СРК с преобладанием запоров на фоне приема ПЭГ и лишь у 11 % пациентов, принимавших плацебо. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения ПЭГ (до 17 месяцев) [56].

При курсовом назначении ПЭГ был показан эффект последствия — обеспечение нормальной работы кишечника после отмены препарата. Согласно данным Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) и заключению Американского общества хирургов-колопроктологов (American Society of Colon and Rectal Surgeons, ASCRS), уровень доказательности эффективности данной группы препаратов — 1, однако уровень доказательности практических рекомендаций варьирует: от категории А (по данным AGG) до категории В (по данным ASCRS).

С учетом значительного вклада в регуляцию моторики ЖКТ микробиоты кишечника, способствующей формированию каловых масс и выработке различных метаболитов, в первую очередь короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), возможно назначение препаратов с комплексным механизмом действия, — оказывающих нормализующее влияние как на моторику ЖКТ, так и на состав и функции кишечной микробиоты (например, лактитола) [57, 58].

- Пациентам с СРК с запором рекомендуется назначение контактных слабительных для лечения запоров [59].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Лекарственные препараты данной группы стимулируют хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливают ее перистальтику. Согласно результатам проведенного исследования, количество самостоятельных актов дефекации у больных хроническим запором на фоне приема бисакодила** увеличивалось с 0,9 до 3,4 в неделю, что было достоверно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо (увеличение числа актов дефекации с 1,1 до 1,7 в неделю) [59].

Однако, несмотря на достаточно высокий уровень эффективности и безопасности данной группы препаратов, большинство исследований, проведенных с целью определения данных показателей, были выполнены более 10 лет назад и по уровню доказательности могут быть отнесены к категории 2. Согласно данным ACG, уровень практических рекомендаций относится к категории В, по данным ASCRS — С, что, вероятно, связано с возможностью возникновения боли на фоне приема стимулирующих слабительных [60].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), длительность курса лечения препаратами данной группы не должна превышать 10–14 дней.

- Пациентам с СРК при отсутствии эффекта на фоне приема указанных выше слабительных препаратов рекомендуется назначение прукалоприда [34, 62].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Прукалоприд одобрен с 2009 года в европейских странах для лечения хронических запоров у женщин, в том числе и при обстипационном варианте СРК, когда слабительные средства не обеспечили должного эффекта в устранении симптомов запора [32, 61].

Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие, абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении. Препарат отличается удобство приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость эффекта. Побочные эффекты препарата, обычно мягкой степени выраженности (головная боль, тошнота, диарея, боль в животе), отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. За исключением первого дня приема переносимость прукалоприда идентична плацебо [62].

- Пациентам с СРК рекомендуется назначение тримебутина для уменьшения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула [63–66].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор, в лечении пациентов СРК применяются также лекарственные средства, которые, с учетом механизма своего действия, способствуют как уменьшению боли в животе, так и нормализации частоты и консистенции стула.

Так, для лечения абдоминальной боли и нарушений стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом применяются синтетические холиноблокаторы — эфиры с третичной аминогруппой, нормализующие двигательную активность кишечника, и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет воздействия на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга [63].

Препарат данной группы — тримебутин — безопасен при длительном применении, а также эффективен для лечения сочетанных функциональных заболеваний (в частности, при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК) [64]. Уровень доказательности эффективности применения тримебутина соответствует 2 категории, уровень практических рекомендаций — категории В.

Согласно результатам клинических исследований, схемы лечения, в которые был включен тримебутин, демонстрируют большую эффективность по сравнению со схемами с назначением

спазмолитиков в отношении уменьшения выраженности симптомов СРК и функциональной диспепсии (согласно Опроснику «7×7» [65]), за исключением запора и нарушения консистенции стула (твердый стул) — в отношении этих симптомов эффективность схем с тримебутином оказалась сравнимой с таковой в схемах с включением спазмолитиков [66].

- Пациентам с СРК рекомендуется назначение STW 5 для уменьшения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула [67–69].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: К препаратам комбинированного действия растительного происхождения относится STW 5, полученный путем спиртовой экстракции из девяти лекарственных растений (иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, Melissa лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая). STW 5 является одним из наиболее изученных растительных лекарственных средств [67, 68]. В экспериментальных и клинических исследованиях было установлено многоцелевое (мультитаргетное) действие STW 5, заключающееся в нормализации моторики различных отделов ЖКТ, снижении висцеральной чувствительности и повышенного газообразования, противовоспалительном и антиоксидантном действии [69]. Как свидетельствуют результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, у пациентов СРК STW 5 эффективно уменьшает выраженность симптомов заболевания (боль в животе, диарея, запоры). Частота нежелательных явлений по данным исследований более 46000 пациентов не превышала 0,04 % [67].

При предположительном диагнозе функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника, а также их сочетании STW 5 может назначаться сразу, до получения результатов полного обследования, для уменьшения выраженности симптомов [62].

- Пациентам с СРК рекомендуется назначение комбинированного лекарственного препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100, антитела к человеческому фактору некроза опухоли альфа аффинно очищенные, для уменьшения боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула [70–72].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Данный препарат оказывает спазмолитическое, противовоспалительное и анксиолитическое действие. Эффективность препарата была доказана в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [70–72]. Курс лечения 1–3 месяца; при необходимости курс лечения можно продлить до 6 месяцев и/или повторить через 1–2 месяца. На фоне

обострения заболевания возможно увеличение частоты приема до 4 раз в сутки на срок до 14 дней. Препарат применяется как в виде монотерапии, так и в комбинации со спазмолитиками и другими лекарственными средствами.

- Пациентам с СРК могут быть назначены препараты, нормализующие проницаемость слизисто-эпителиального барьера.

Комментарии: в результате проведенных исследований были получены данные о повышении проницаемости слизисто-эпителиального барьера ЖКТ и существенной роли данных изменений в формировании симптомов у пациентов с СРК, что может в будущем послужить обоснованием для назначения препаратов, ее нормализующих.

- Пациентам с СРК рекомендуется назначение антидепрессантов для уменьшения боли в животе [73, 74].

Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1)

Комментарии: Патогенез СРК достаточно сложен для формулирования универсальной гипотезы, которая могла бы описать природу данного заболевания. В публикациях разных лет приводятся данные о нарушении центральных механизмов болевой чувствительности и регуляции моторики кишечника, сопутствующих психических и поведенческих расстройствах из групп расстройств настроения, тревожных и соматоформных расстройств [75–79]. Стресс, психические травматические события прошлого часто оказываются значимыми факторами для развития СРК [73, 74].

Описанные выше обстоятельства объясняют интерес к группе психофармакологических лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакодинамических эффектов центрального и периферического свойства [77]. Психотропные препараты (неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также психолептики) применяются для коррекции эмоциональных нарушений, диагностируемых у большей части пациентов, страдающих СРК [6], а также для уменьшения боли в животе [5].

Согласно данным метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований (799 пациентов), проведенных с целью оценки эффективности антидепрессантов у пациентов, страдающих СРК, назначение препаратов данной группы приводит к уменьшению выраженности основных симптомов.

При этом самочувствие пациентов, получавших неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов, оказывалось достоверно лучшим по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе лиц, получавших СИОЗС, отличия были не достоверными [73]. Сходные данные

о низкой эффективности СИОЗС приводятся также в более ранних публикациях [74].

Однако, согласно Римским критериям IV пересмотра, для уменьшения боли в животе могут назначаться такие антидепрессанты, как пароксетин** 20 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена с шагом 10 мг в сутки до максимальной дозы 50 мг в сутки; сертралин** 25–50 мг в день, при необходимости возможно увеличение дозы вплоть до максимальной — 200 мг в сутки; циталопрам 20–40 мг в сутки [5].

Антидепрессанты рассматриваются как достаточно безопасные препараты при лечении СРК. При назначении неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов могут возникать такие побочные эффекты, как сухость во рту, сонливость, сердцебиение; при назначении СИОЗС — нарушение сна, головная боль, тошнота и тревога. При проведении плацебо-контролируемых исследований наличие побочных эффектов не приводило к достоверно более частой необходимости отмены антидепрессантов в сравнении с плацебо [73].

• Пациентам с СРК рекомендуется назначение нейролептиков для уменьшения боли в животе [78, 80].

Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: на сегодняшний день нейролептики (антипсихотики) в сравнении с антидепрессантами менее исследованы у больных СРК. Успешное применение некоторых антипсихотических препаратов для облегчения симптомов тревоги, депрессии, вегетативной дисфункции открывает перспективу назначения этой группы лекарственных препаратов при определенных формах СРК, когда клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов [78, 80]. Наряду с влиянием на коморбидные психические расстройства (у 81 % больных СРК встречаются клинически значимые проявления тревожного и/или депрессивного расстройства [6]) психофармакологические препараты обладают эффектами, значимыми для патогенеза СРК. Например, блокада гистаминовых рецепторов 1-го типа важна для облегчения болевой чувствительности [74]; ярко выраженная у некоторых психотропных препаратов (нейролептики, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов) спазмолитическая холинолитическая атропиноподобная активность — для облегчения мышечного спазма [81]; способность взаимодействовать с различными подтипами периферических серотониновых рецепторов также может внести значимый вклад в облегчение симптомов СРК (изменение частоты стула) [77].

К антипсихотикам (нейролептикам), обладающим антидепрессивной и противотревожной активностью, относят антипсихотики второго поколения (так называемые атипичные антипсихотики), например кветиапин (50–75 мг/сут)** [78], а также некоторые антипсихотики первого поколения, на протяжении долгого времени применяющиеся для лечения психосоматических заболеваний, такие как алимемазин [79]. Для облегчения симптомов СРК и коморбидных психических и поведенческих расстройств антипсихотики назначают в меньших дозировках, чем те, которые применяют обычно для лечения тяжелых психических расстройств. Например, для облегчения тревоги и симптомов вегетативной дисфункции суммарная доза алимемазина составляет 15 мг в сутки (рекомендуется титровать дозу препарата начиная с 2,5 мг на ночь и давая возможность пациенту адаптироваться к основному нежелательному эффекту — повышенной сонливости в первые сутки приема).

3.4. Иное лечение

При оценке психотерапевтических методик выяснилось, что успешными оказались когнитивная поведенческая терапия (NNT = 3), гипнотерапия (NNT = 4), мультикомпонентная психотерапия (NNT = 4), при проведении методики по телефону (NNT = 5), динамическая психотерапия (NNT = 3,5).

Не было достигнуто достоверного улучшения в самочувствии пациентов при проведении релаксационной терапии, когнитивно-бихевиоральной психотерапии, бихевиоральной психотерапии, проводимой онлайн, психотерапии, направленной на управление факторами стресса, медитативных психотерапевтических практик.

Однако в целом доказательная база эффективности и наличия побочных эффектов данных методик — недостаточна [39].

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специфические меры реабилитации пациентов с СРК отсутствуют. При СРК как при хроническом заболевании, ассоциированным с рядом эмоциональных нарушений, в большинстве случаев при длительном течении целесообразно психологическое (психотерапевтическое) консультирование по коррекции факторов риска развития неинфекционных заболеваний, первичное [65]. Согласно систематическому обзору, эффективными при СРК являются когнитивная поведенческая терапия [67–69], гипнотерапия [70] и психологическая поддержка [71–73].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Специфических мер профилактики СРК не существует. Являясь доброкачественным заболеванием, не повышающим риск органических заболеваний ЖКТ, СРК не требует дополнительного планового диспансерного наблюдения и контрольных обследований. Решение о повторном обследовании принимается индивидуально при появлении новых симптомов, в первую очередь, симптомов тревоги, а также при резистентном к терапии течении заболевания.

6. Организация оказания медицинской помощи

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 47.25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается: 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти; 2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилям «гастроэнтерология», «колопроктология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями; 3) на основе настоящих клинических рекомендаций; 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гастроэнтерологом, врачом-колопроктологом и иными врачами-специалистами в медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание соответствующих видов медицинской деятельности. При подозрении или выявлении у пациента СРК врачи-терапевты, врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-специалисты, средние медицинские работники в установленном порядке направляют пациента на консультацию в медицинскую организацию, имеющую в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи. Консультация в указанных структурных подразделениях медицинской организации должна быть проведена не позднее 30 рабочих дней с даты выдачи направления на консультацию. Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог

медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), организуют выполнение диагностических исследований, необходимых для установления диагноза. В случае невозможности выполнения диагностических исследований, необходимых для установления диагноза, а также при наличии показаний для оказания медицинской помощи в стационарных условиях, пациент направляется лечащим врачом в гастроэнтерологическое отделение, колопроктологическое отделение или иную медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь в стационарных условиях пациентам по профилю «гастроэнтерология», «колопроктология».

Врач-гастроэнтеролог, врач-колопроктолог медицинской организации, имеющей в своем составе кабинет врача-гастроэнтеролога, врача-колопроктолога, амбулаторный гастроэнтерологический центр (отделение), амбулаторный колопроктологический центр (отделение), направляет пациента в медицинские организации, имеющие для оказания медицинской помощи в стационарных условиях в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение для уточнения диагноза (в случае невозможности установления диагноза при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи) и оказания специализированной медицинской помощи. Срок начала оказания специализированной медицинской помощи определяется по решению комиссии по отбору пациентов для госпитализации. Срок не должен превышать 30 календарных дней с даты выдачи направления на госпитализацию. Специализированная медицинская помощь при СРК оказывается врачами-гастроэнтерологами, врачами-колопроктологами в медицинских организациях, имеющих в своем составе гастроэнтерологическое отделение и/или колопроктологическое отделение, имеющих лицензию, необходимую материально-техническую базу, сертифицированных специалистов, в стационарных условиях и условиях дневного стационара и включает в себя профилактику, диагностику, лечение СРК, а также медицинскую реабилитацию.

Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь при СРК, определяются консилиумом врачей-гастроэнтерологов и/или врачей-колопроктологов с привлечением при необходимости других врачей-специалистов. Показанием для госпитализации в медицинскую организацию в плановой форме являются: 1) необходимость выполнения сложных интервенционных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара; 2) наличие

показаний к специализированному лечению СРК, требующему наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара.

Показанием к выписке пациента из медицинской организации являются: 1) завершение курса лечения или одного из этапов оказания специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях; 2) отказ пациента или его законного представителя от специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, установленной консилиумом медицинской организации, оказывающей лечение СРК, при условии отсутствия осложнений основного заболевания и/или лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях; 3) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по представленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

Критерии оценки качества медицинской помощи Criteria for medical care quality assessment

№	Критерии качества Quality criteria	Уровень достоверности доказательств Strength of evidence level	Уровень убедительности рекомендаций Credibility of recommendation level
1	Выполнена илеоколоноскопия (да/нет) Ileocolonoscopy rendered (yes/no)	2	B
2	Назначены спазмолитики (да/нет) Antispasmodics prescribed (yes/no)	1	A
3	При СРК с преобладанием диареи назначены лоперамид, и/или смектит диоктаэдрический, и/или рифаксимин, и/или противодиарейные препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие кишечной микрофлоры, или биологически активные добавки к пище (БАД) Prescribed in diarrhoea-predominant IBS: loperamide, and/or smectite dioctaedric, and/or rifaximin, and/or anti-diarrhoeal biological drug intestinal microflora mediators or dietary supplements	1–2	A–B
4	В случае СРК с преобладанием запора назначены слабительные и/или прукалоприд Prescribed in constipation-predominant IBS: laxatives and/or prucalopride	1	A

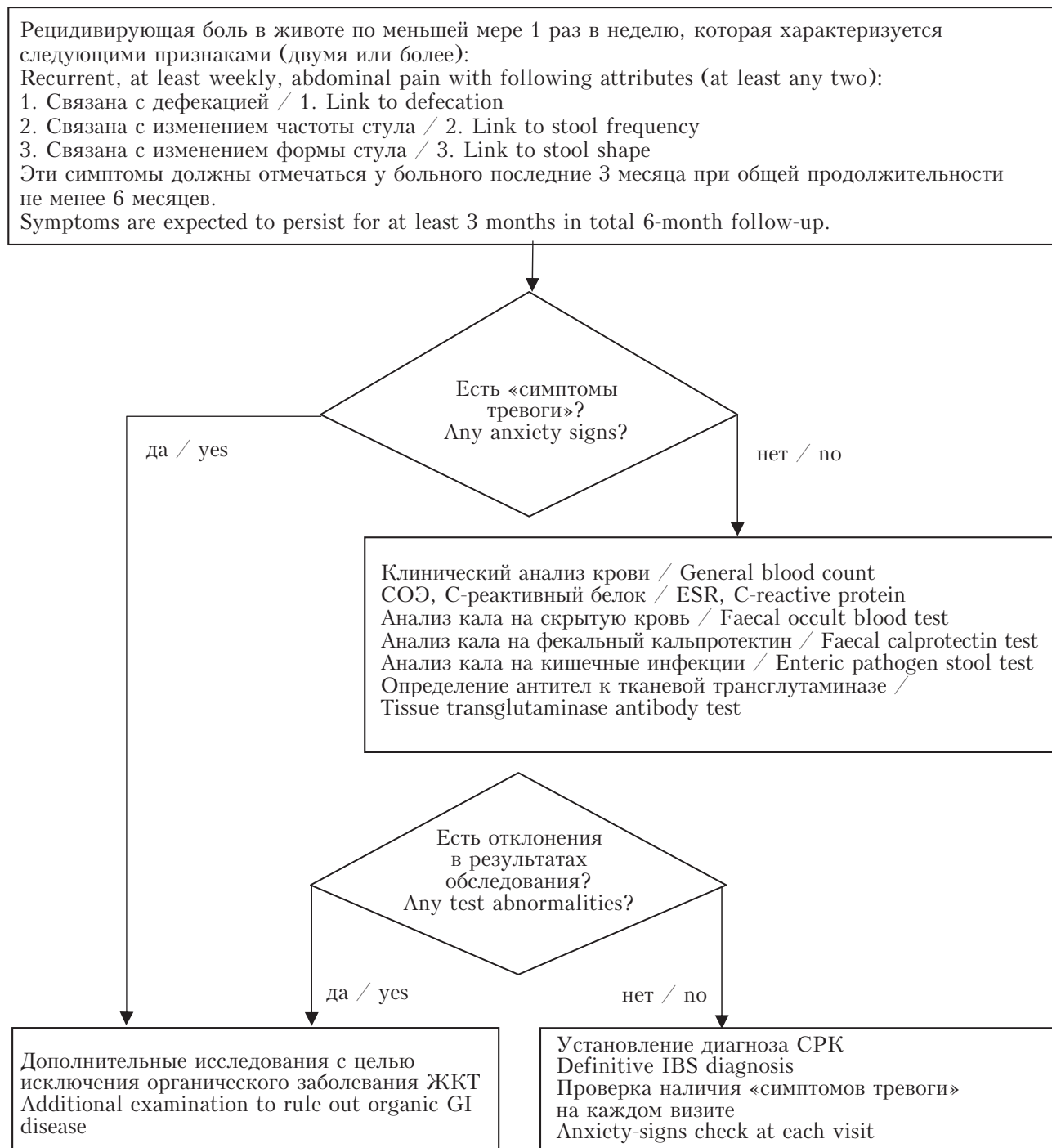
7. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Имеющиеся данные о прогнозе течения СРК неоднозначны. Согласно наиболее масштабному исследованию, у большинства пациентов с СРК симптомы, несмотря на проводимое лечение, сохраняются, но не усиливаются [75]. Вероятность купирования симптомов СРК при наблюдении в течение 12–20 месяцев составляет 38 %. К факторам, оказывающим негативное влияние на прогноз заболевания, относятся нежелание получать лечение, тревожность по поводу рисков, связанных с заболеванием, нарушение повседневных функций в результате СРК, длительный анамнез СРК, хронический стресс, а также наличие сопутствующих психиатрических заболеваний.

Область применения рекомендаций

Данные клинические рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля, а также в рамках Порядка оказания медицинской помощи лицам с заболеваниями толстой кишки, анального канала и промежности колопроктологического профиля.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — очень распространенное функциональное заболевание кишечника. Термин «функциональное» указывает на то, что ваши симптомы связаны с изменением работы (функции) кишечника, а не с анатомическими изменениями, воспалением, появлением опухолевых клеток и т. п. Диагноз данного заболевания окончательно устанавливают после исключения наиболее вероятных органических заболеваний. Наличие у вас СРК не повышает вероятность заболеть раком, болезнью Крона и другими серьезными заболеваниями. Лечение СРК почти всегда проводится длительно и требует комбинации нескольких лекарственных препаратов, поскольку по отдельности они не всегда оказывают

достаточный эффект. Помимо лекарственных препаратов (спазмолитиков, пробиотиков, препаратов пищевых волокон), чрезвычайно эффективны методы психотерапевтического воздействия и даже такие общие мероприятия, как йога, медитация и регулярные занятия физической культурой. Больных СРК нередко одновременно беспокоят несколько видов симптомов (не только боль в животе, но и запор, диарея, вздутие живота, общее недомогание). Однако при общении с врачом постарайтесь выделить главное проявление СРК, которое в наибольшей степени влияет на вашу трудоспособность, самочувствие, возможность общения. Следует сосредоточить лекарственное лечение и психотерапию именно на этом основном проявлении СРК.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Бристольская шкала форм кала

Тип 1	Отдельные твердые комочки кала (стул в виде «орешков»)
Тип 2	Кал нормальной колбасовидной формы, но с твердыми комочками
Тип 3	Кал нормальной колбасовидной формы, но поверхность с глубокими бороздками
Тип 4	Кал нормальной колбасовидной формы или в виде змейки с гладкой поверхностью и мягкой консистенцией
Тип 5	Кал в виде шариков с ровными краями, легко эвакуируется
Тип 6	Кусочки кала с неровными краями, кашицеобразной консистенции
Тип 7	Водянистый или жидкий стул без твердых комочков

Литература / References

1. El-Serag H.B., Olden K., Bjorkman D. Health-related quality of life among persons with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(6):1171–85. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01290.x
2. Akehurst R.L., Brazier J.E., Mathers N., O’Keefe C., Kaltenthaler E., Morgan A., et al. Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(7):455–62. DOI: 10.2165/00019053-200220070-00003
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Сочетание синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2011;21(4):75–81. [Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A. Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2011;21(4):75–81 (In Russ.).]
4. Yarandi S.S., Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2013. DOI: 10.1155/2013/351086
5. Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
6. Nagasako C.K., Montes C.G., Lorena S.L.S., Mesquita M.A. Irritable bowel syndrome subtypes: Clinical and psychological features, body mass index and comorbidities. *RevEspEnfermDig.* 2016;108(2):59–64. DOI: 10.17235/reed.2015.3979/2015
7. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W., et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver.* 2011;5(1):29–36. DOI: 10.5009/gnl.2011.5.1.29
8. Corsetti M., Whorwell P.J. Managing irritable bowel syndrome in primary care. *Practitioner.* 2015;259(1783):21–4, 2–3.
9. Bharadwaj S., Barber M.D., Graff L.A., Shen B. Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3(3):185–93. DOI: 10.1093/gastro/gov010
10. Issa B., Morris J., Whorwell P.J. Abdominal distension in health and irritable bowel syndrome: The effect of bladder filling. *NeurogastroenterolMotil.* 2018;30(11). DOI: 10.1111/nmo.13437
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т.Ивашкина. М.: Литерра, 2003. [Rational drug therapy for organic digestive diseases. A practitioner's guide. Edited by V.T. Ivashkin. Moscow. Izdatelstvo Litera. 2003].
12. Cash B.D., Schoenfeld P., Chey W.D. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(11):2812–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.07027.x
13. Menees S.B., Kurlander J., Goel A., Powell C., Chey W.D. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology.* 2014;146(5):S194. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60683-1
14. Menees S.B., Powell C., Kurlander J., Goel A., Chey W.D. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444–54. DOI: 10.1038/ajg.2015.6

15. Irvine A.J., Chey W.D., Ford A.C. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2016;112(1):65–76. DOI: 10.1038/ajg.2016.466
16. Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J.H., Kimet J.W., et al. Incidence and Risk Factors of Irritable Bowel Syndrome in Community Subjects with Culture-proven Bacterial Gastroenteritis. *Korean J Gastroenterol.* 2012;60(1):13–8. DOI: 10.4166/kjg.2012.60.1.13
17. Longstreth G.F., Chen Q., Wong C., Yao J.F. Increased Systemic Antibiotic Use and Clostridium difficile Infection Among Outpatients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):974–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.11.004
18. Ford A.C., Spiegel B.R., Talley N.J., Moayyedi P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(12):1279–86. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.06.031
19. Кучумова С.Ю. Патогенетическое и клиническое значение кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2016. [Kuchumova S.Yu. Pathogenetic and clinical significance of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome. Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis. Moscow. 2016].
20. Bortoli de N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E., et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):639–48. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
21. Chey W.D., Nojkov B., Rubenstein J.H., Dobhan R.R., Greenston J.K., Cash B.D. The Yield of Colonoscopy in Patients With Non-Constipated Irritable Bowel Syndrome: Results From a Prospective, Controlled US Trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):859–65. DOI: 10.1038/ajg.2010.55
22. Patel P., Bercik P., Morgan D.G., Bolino C., Pintos-Sanchez M.I., Moayyedi P. et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):816–23. DOI: 10.3109/00365521.2015.1007079
23. Yang J.-F., Fox M., Chu H., Zheng X., Long Y.-Q., Pohl D., et al. Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7563–70. DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7563
24. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N., et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(5):433–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.09.032
25. Guagnozzi D., Arias J., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):851–62. DOI: 10.1111/apt.13573
26. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф., Юрманова Е.Н. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2006;16(6):56–60. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Galimova S.F., Yurmanova Ye.N. Microscopic colitis: clinical forms, diagnostics, treatment. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2006;16(6):56–60 (In Russ.)].
27. Chachu K.A., Osterman M.T. How to Diagnose and Treat IBD Mimics in the Refractory IBD Patient Who Does Not Have IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1262–74. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000726
28. Longstreth G.F., Tieu R.S. Clinically Diagnosed Acute Diverticulitis in Outpatients: Misdiagnosis in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2016;61(2):578–88. DOI: 10.1007/s10620-015-3892-5
29. Cuomo R., Barbara G., Andreozzi P., Bassotti G., Ca-setti T., Grassini M., et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(11):1147–55. DOI: 10.1111/eci.12152
30. Wu C.Y., Chang W.P., Chang Y.H., Li C.P., Chuang C.M. The risk of irritable bowel syndrome in patients with endometriosis during a 5-year follow-up: a nationwide population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(7):907–12. DOI: 10.1007/s00384-015-2218-6
31. Mathur R., Ko A., Hwang L.J., Low K., Azziz R., Pimentel M. Polycystic ovary syndrome is associated with an increased prevalence of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1085–9. DOI: 10.1007/s10620-009-0890-5
32. Keller J., Wedel T., Seidl H., Kreis M.E., Andresen V., Preiss J.C., et al. Guideline Irritable Bowel Syndrome: Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). *Z Gastroenterol.* 2011;49(3):374–90. DOI: 10.1055/s-0029-1245993
33. Moayyedi P., Quigley E.M., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R., et al. The effect of dietary intervention on irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6(8):e107. DOI: 10.1038/ctg.2015.21
34. Usai-Satta P., Bellini M., Lai M., Oppia F., Cabras F. Therapeutic Approach for Irritable Bowel Syndrome: Old and New Strategies. *Curr Clin Pharmacol.* 2018;13(3):164–72. DOI: 10.2174/1574884713666180807143606
35. Paduano D., Cingolani A., Tanda E., Usai P. Effect of Three Diets (Low-FODMAP, Gluten-free and Balanced) on Irritable Bowel Syndrome Symptoms and Health-Related Quality of Life. *Nutrients.* 2019;11(7):1566. DOI: 10.3390/nu11071566
36. Johannesson E., Ringström G., Abrahamsson H., Sadiq R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol.* 2015;21(2):600–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.600
37. Tuck C.J., Taylor K.M., Gibson P.R., Barrett J.S., Muir J.G. Increasing symptoms in irritable bowel symptoms with ingestion of galacto-oligosaccharides are mitigated by α -galactosidase treatment. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(1):124–34. DOI: 10.1038/ajg.2017.245
38. Ruepert L., Quartero A.O., Wit de N.J., Heijden van der G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *The Cochrane Collaboration The Cochrane Library.* 2011;8(8):CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
39. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schilleret L.R., et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):S2–26. DOI: 10.1038/ajg.2014.187
40. Hou X., Chen S., Zhang Y., Sha W., Yu X., El-sawah H., et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):783–93. DOI: 10.1007/s40261-014-0233-y
41. Boisson J., Coudert P.Y.H., Dupuis J., Laverdant C.H., Toulet J. Tolerance de la mebeverine a long terme. *Act Ther.* 1987;16(4):289–92.
42. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Сравнительная оценка американских, немецких, французских и российских рекомендаций по ведению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(2):43–9. [Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Comparative of relation of American, German, French and Russian guidelines on irritable bowel syndrome management. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(2):43–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-43-49

- раздраженного кишечника) (Результаты наблюдательного исследования). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(4):7–14. [Ivashkin V.T., Poluektova Y.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(4):7–14 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-14-23
67. Ottillinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013;163(3–4):65–72. DOI: 10.1007/s10354-012-0169-x
 68. Шептулин А.А., Кайбышева В.О. Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2015;25(5):101–6. [Sheptulin A.A., Kaybysheva V.O. Efficacy of the herbal preparation STW 5 in multi-target therapy of functional dyspepsia. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2015;25(5):101–6 (In Russ.)].
 69. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Баранская Е.К., Ивашкин К.В. и др. Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника»? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2016;26(2):101–4. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Alekseyeva O.P., Baranskaya Y.K., Ivashkin K.V., et al. The resolution of Advisory council “How to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome”? Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2016;26(2):101–4 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-101-104
 70. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. Гастроэнтерология. 2014;1:36–43. [Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R., Burdina E.G., Kireeva N.V., Lenskaya L.G. et al. Kolofort efficacy and safety in irritable bowel syndrome: results of multi-centre double-blinded placebo-controlled randomised clinical trial. Gastroenterology. 2014; 1:36–43].
 71. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Казюлин А.Н., Шестаков В.А. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). Consilium medicum, 2016;18(8):19–26. [Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V., Kazyulin A.N., Shestakov V.A. Clinical efficacy and safety of irritable bowel syndrome treatment regimens (comparative trial data). Consilium Medicum, 2016; 18(8):19–26].
 72. Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I. Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. BMC. Gastroenterology. 2019;20(1):2. DOI: 10.1186/s12876-019-1143-5
 73. Xie C., Tang Y., Wang Y., Yu T., Wang Y., Jiang L., Lin L. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(8):e0127815. eCollection 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0127815
 74. Bundeff A.W., Woodis C.B. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. The Annals of pharmacotherapy. 2014; 48(6):777–84. DOI: 10.1177/1060028014528151
 75. Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D Appleton and company, 1892.
 76. Creed F. Relationship between IBS and psychiatric disorder. Irritable bowel syndrome. Ed. M. Camilleri, R. C. Spiller. 2002;45–54.
 77. Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. Expert OpinInvestig Drugs. 2013;22(3):329–39. DOI: 10.1517/13543784.2013.761205
 78. Hausteiner-Wiehle C., Henningsen P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6024–30. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6024
 79. Meerveld B.G.-V., Moloney R.D., Johnson A.C., Vi-cario M. Mechanisms of stress-induced visceral pain: implications in irritable bowel syndrome. J Neuroendocrinol. 2016;28(8). DOI: 10.1111/jne.12361
 80. Pae C.U., Lee S.J., Han C., Patkar A.A., Masand P.S. Atypical antipsychotics as a possible treatment option for irritable bowel syndrome. Expert OpinInvestig Drugs. 2013;22(5):565–72. DOI: 10.1517/13543784.2013.782392
 81. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6031–43. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6031

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
 Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
 Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
 Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.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.

Шелыгин Юрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».
Контактная информация: info@gnck.ru; 123423; 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Белоус София Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.

Белоусова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей МОНКИ им. М.Ф. Владимирского.
Контактная информация: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-2442>

Бениашвили Алан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».
Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Васильев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Санкт-Петербургского центра колопроктологии, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова».
Контактная информация: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Веселов Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития колопроктологической службы РФ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих».
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2.

Григорьев Евгений Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, научный руководитель Иркутского научного центра хирургии и травматологии; главный хирург Министерства здравоохранения Российской Федерации в Сибирском федеральном округе; заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета.
Контактная информация: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.

Костенко Николай Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по хирургической помощи ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет».
Контактная информация: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Yuriy A. Shelygin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Advisor, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru; 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: 0000-0002-8480-9362

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str. 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-8295>

Sofiya S. Belous — Cand. Sci. (Med.), Physician (gastroenterology), Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Elena A. Belousova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Gastroenterology, School of Continuing Medical Education, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-2442>

Alan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.
Contact information: beniashvilia@yandex.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 34.

Sergey V. Vasilyev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Saint-Petersburg Centre for Coloproctology; Head of the Chair of Surgical Diseases with course of coloproctology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.
Contact information: 197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6–8.

Aleksey V. Veselov — Cand. Sci. (Med.), Head of Coloproctology Service Development Office, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

Evgeniy G. Grigoryev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Chief Surgeon of the Siberian Federal District, Ministry of Health of Russia; Head of the Chair of Hospital Surgery with course of neurosurgery, Faculty of Medicine, Irkutsk State Medical University.
Contact information: 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1.

Nikolay V. Kostenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Excellence Worker of Public Health, Deputy Chief Physician for Surgical Aid, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital; Head of the Chair of Surgical Diseases with course of coloproctology, Astrakhan State Medical University.
Contact information: 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121.

Кашников Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Куликовский Владимир Федорович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; руководитель Белгородского межрегионального колопроктологического центра (на базе специализированного колопроктологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святого Иоасафа).

Лоранская Ирина Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и декан терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования».
Контактная информация: 123242, г. Москва, Баррикадная ул., д. 2/1, корп. 1.

Ляшенко Ольга Сергеевна — врач гастроэнтеролог ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: lyashenko_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Полужтова Елена Александровна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Румянцев Виталий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач медицинского центра «Он-клиник на Красной Пресне».
Контактная информация: 123022, г. Москва, ул. Трехгорный Вал, д. 12, стр. 2.

Тимербулатов Виль Мамитович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии и стационарзамещающих технологий Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет».
Контактная информация: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Фоменко Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической патофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».
Контактная информация: fov@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Хубезов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом эндохирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова».
Контактная информация: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Vladimir N. Kashnikov — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Medicine, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Vladimir F. Kulikovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, Belgorod National Research University Medical Institute; Head of Belgorod Interregional Coloproctology Centre (based on Coloproctology Specialty Unit, Saint Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital).

Irina D. Loranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Dean, Head of the Chair of Gastroenterology, Faculty of Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: 123242, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1c1.

Olga S. Lyashenko — Physician (gastroenterology), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lyashenko_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Elena A. Poluektova* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Vitaliy G. Rumyantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, On-Clinic LLC (Krasnaya Presnya Branch).
Contact information: 123022, Moscow, Trekhgorniy Val str., 12, bld. 2.

Vil M. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Surgery with courses of endoscopy and hospital-replacing technologies, School of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University.
Contact information: 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenin str., 3.

Oksana Yu. Fomenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: fov@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: 0000-0001-9603-6988

Dmitriy A. Khubezov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Surgery with course of endosurgery, School of Supplementary Vocational Training, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov.
Contact information: 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9.

Чашкова Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии Научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».
Контактная информация: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1.

Чибисов Геннадий Иванович — кандидат медицинских наук, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», Контактная информация: 248007, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1.

Шапина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гастроэнтерологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».
Контактная информация: 123423, г. Москва, ул. Салая Адила, д. 2.

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

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».
Контактная информация: al_op@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет»; руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги.
Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Elena Yu. Chashkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Reconstructive Surgery, Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology.
Contact information: 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1.

Gennadiy I. Chibisov — Cand. Sci. (Med.), Head of Coloproctology Unit, Kaluga Regional Clinical Hospital.
Contact information: 248007, Kaluga, Vishnevskogo str., 1.

Marina V. Shapina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology.
Contact information: 123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.

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

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Aleksandr S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Hospital Therapy and General Practice named after V.G. Vograllik, Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergey A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Head of the Clinic of Internal Medicine, Khabarovsk-1 Railway Clinical Hospital, Far-Eastern Railways.
Contact information: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Scientific and Clinical Education Centre for Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Medical Technologies, Saint-Petersburg State University.
Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199034, St. Petersburg, Universitetskaya emb., 7/9.
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 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>

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

Маммаев Сулейман Нураттинович — 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>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет».
Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, 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 V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of 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 Chair of Hospital Therapy No. 1; Rector, Dagestan State Medical University.
Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8898-8831>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University. Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

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>

Поступила: 29.08.2021 Принята: 03.09.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 29.08.2021 Accepted: 03.09.2021 Published: 15.11.2021



Информация о 27-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе и заседании Профильной комиссии по специальности «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации

А.А. Шептулин

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

Highlights of 27th United Russian Gastroenterology Week and Specialty Commission in Gastroenterology Meeting of the Ministry of Health of Russia

Arkadiy A. Sheptulin

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

С 18 по 20 октября 2021 г. в г. Москве под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Профильной комиссии Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) по специальности «Гастроэнтерология», Отделения медицинских наук Российской академии наук (РАН) и ООО «ГАСТРО» в формате онлайн проходила 27-я Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя (ОРГН). В ее работе приняли участие почти 2500 врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, хирургов, колопроктологов эндоскопистов, онкологов и др.) из 14 стран: России, Азербайджана, Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, США, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Украины, Франции, Эквадора. Одновременно заседания проходили на 4 онлайн-каналах. В ходе ОРГН были проведены симпозиумы, пленарные сессии и секционные заседания, заслушано 469 устных докладов и представлено 30 стендовых докладов. Партнерами 27-й ОРГН выступила 21 фармацевтическая компания. Информационная поддержка была оказана 14 издательствами и изданиями, в том числе «Российским журналом гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». В рамках ОРГН была организована виртуальная выставка, на которую было сделано 945 посещений.

В ходе пленарных сессий обсуждались актуальные проблемы цитопротекции и канцерпревенции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, вопросы эпидемиологии и клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*, особенности лечения функциональных заболеваний органов пищеварения, патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты заболеваний печени, современные методы лучевой диагностики в гастроэнтерологии, изменения микробиоты при различных заболеваниях кишечника, клинические рекомендации по ведению больных с функциональной диспепсией (ФД), синдромом раздраженного кишечника (СРК), язвенным колитом, заболеваниями панкреатобилиарной зоны, болезни поджелудочной железы в аспекте канцерпревенции, особенности течения сочетанных заболеваний органов пищеварения, актуальные проблемы детской гастроэнтерологии (включая изменения микробиома у детей), вопросы организации гастроэнтерологической помощи.

Значительное число устных и стендовых докладов было посвящено вопросам поражения органов пищеварения при инфекции COVID-19 и особенностям ведения гастроэнтерологических больных в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В частности, рассматривались подходы к лечению кислотозависимых заболеваний органов пищеварения, возможности лучевой диагностики изменений поджелудочной железы и особенности

нутриционной поддержки у пациентов с инфекцией COVID-19.

В ходе 27-й ОРГН были проведены мультидисциплинарные онлайн-консилиумы, посвященные ошибкам в диагностике и лечении заболеваний пищевода и необходимости правильной интерпретации таких симптомов, как изжога и дисфагия; современному пониманию соотношения между хроническим гастритом и ФД; ошибкам в диагностике и лечении заболеваний толстой кишки. Состоялся первый национальный мультидисциплинарный консенсус, рассматривавший клинические аспекты повышенной эпителиальной проницаемости.

Президентом РГА академиком РАН **В. Т. Ивашкиным** были прочитаны лекции мастер-класса, посвященные взаимоотношениям между СРК и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, новым подходам в лечении ФД, социальному значению неалкогольной жировой болезни печени.

18 октября 2021 г. состоялось объединенное заседание профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «Гастроэнтерология» и главных гастроэнтерологов субъектов РФ. Главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ **В. Т. Ивашкин** (Москва) представил отчет о ее работе и изложил основные задачи, стоящие перед гастроэнтерологической службой Российской Федерации по снижению смертности от заболеваний органов пищеварения в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

В соответствии с поручением Минздрава России был проведен сравнительный анализ динамики смертности от основных заболеваний органов пищеварения (язвенной болезни, заболеваний печени и поджелудочной железы) за первую половину 2021 г. по сравнению с аналогичным периодом 2020 г. в следующих федеральных округах: Центральном, Уральском, Южном, Приволжском, Дальневосточном.

Во всех упомянутых округах за указанный период времени был отмечен рост общей смертности от заболеваний органов пищеварения. Что касается его причин, то, как показывают отчеты главных гастроэнтерологов федеральных округов, в первую очередь это связано с влиянием пандемии коронавирусной инфекции, что привело к перепрофилированию и фактическому закрытию в ряде регионов гастроэнтерологических отделений и гепатологических центров и привлечению гастроэнтерологов для борьбы с коронавирусной инфекцией.

Важную роль играет и влияние самой инфекции COVID-19 на течение гастроэнтерологических заболеваний, а также лекарственных средств, применяющихся для ее лечения (в частности, антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов, способствующих росту частоты желудочно-кишечных кровотечений, а также противовирусных препаратов и антибиотиков, способных усугубить поражение печени и поджелудочной железы).

Негативно сказываются и такие факторы, как недостаточная обеспеченность кадрами врачей-гастроэнтерологов и эндоскопистов (особенно на уровне амбулаторного звена оказания гастроэнтерологической помощи), нехватка гастроэнтерологических коек и эндоскопической аппаратуры.

В рамках мероприятий по снижению смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения в период пандемии новой коронавирусной инфекции важной задачей является повышение образовательного уровня врачей, оказывающих помощь больным с гастроэнтерологическими заболеваниями.

В 2021 г. продолжалась работа по подготовке клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. В настоящее время утверждены научно-практическим советом Минздрава России и вывешены в его рубрикаторе клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни, болезни Крона, язвенного колита, дивертикулярной болезни кишечника, синдрома раздраженного кишечника, запора, хронического панкреатита. Сданы в Минздрав России клинические рекомендации по хроническому вирусному гепатиту В, хроническому вирусному гепатиту С, алкогольной болезни печени, фиброзу и циррозу печени, желчнокаменной болезни, холециститу.

За период, прошедший после предыдущей XXVI ОРГН, состоялись специализированные монотематические научно-практические конференции РГА. Так, декабре 2020 г. прошла научно-практическая монотематическая конференция «Intestinum 2020. Прецизионная медицина. Моторика, микробиота, защита слизистой оболочки» (650 участников), в феврале 2021 г. — научно-практическая конференция «Желудок 2021. Метаболическая организация функций желудка» (450 участников). В июне 2021 г. была проведена монотематическая научно-практическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы» (940 участников). В сентябре 2021 г. состоялась монотематическая научно-практическая конференция «Пищевод 2021. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция». Кроме того, в рамках РГА в режиме онлайн 2 раза в неделю (вторник и четверг, 15.00) проводятся вебинары по наиболее актуальным проблемам гастроэнтерологии, на которых присутствуют в среднем 450 человек.

Большая работа, направленная на улучшение качества оказания помощи пациентам с заболеваниями печени, была проведена Российским обществом по изучению печени.

Несмотря на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию, оргкомитету Российского общества по изучению печени удалось провести XXV ежегодный конгресс «Гепатология сегодня» в очном формате. Также проводилась онлайн-трансляция докладов для слушателей из регионов России,

которые не смогли приехать в Москву. За прошедшие месяцы членами правлениями РОПИП и приглашенными лекторами проведено более 20 вебинаров, посвященных актуальным проблемам гепатологии, а также особенностям поражения печени при новой коронавирусной инфекции. 25 сентября 2021 г. была проведена IX ежегодная конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия» в новом формате интернет-конференции. Более 200 участников подключились к трансляции и приняли участие в обсуждении по-прежнему актуальной проблемы алкогольной болезни печени. Готовится большая монотематическая конференция, посвященная проблеме гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Активно продолжала свою работу Национальная Школа гастроэнтерологии, гепатологии РГА, которой в этом году исполнилось 25 лет. С 23 по 25 апреля 2021 г. была проведена 119-я весенняя международная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (в ней приняли участие 2200 человек), а 17–18 сентября 2021 г. — 120-я осенняя международная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (1750 участников). Обе сессии были посвящены особенностям течения гастроэнтерологических заболеваний в период пандемии инфекции COVID-19.

Вместе с тем задача снижения смертности населения Российской Федерации от заболеваний органов пищеварения, особенно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, остается в настоящее время исключительно важной. Планируется продолжение информирования населения о факторах риска заболеваний органов пищеварения, правильном питании, здоровом образе жизни и пагубном влиянии на организм алкоголя и его суррогатов. Актуальной остается задача повышения охвата диспансерным наблюдением пациентов с язвенной болезнью, заболеваниями печени и поджелудочной железы, проведение первичных диагностических эзофагогастродуоденоскопий и колоноскопий лицам в возрасте от 45 до 70 лет в рамках профилактики и раннего выявления рака желудка и колоректального рака, повышение квалификации врачей первичного звена здравоохранения. Проведение указанных мероприятий позволит добиться существенного снижения смертности от заболеваний органов пищеварения.

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины (ИКЛ) им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **О.Ю. Зольникова** дала характеристику особенностям пневмонии при новой коронавирусной инфекции. Было отмечено, что в клинической практике могут наблюдаться различные варианты течения инфекции COVID-19: острая респираторная вирусная инфекция с поражением только верхних отделов дыхательных пу-

тей, пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок.

Поражение легочной ткани включает в себя диффузное альвеолярное повреждение (острую стадию повреждения альвеолоцитов, развивающуюся в первые 5–7 дней болезни, и стадию организации с гиперплазией пневмоцитов II типа и склерозом легочного интерстиция); стадию острого альвеолита (10–14-й день заболевания), которая проявляется при компьютерной томографии (КТ) затемнениями по типу «матового стекла»; развитие васкулитов мелких ветвей легочной артерии, геморрагические инфаркты легких, очаги вирусно-бактериальной пневмонии, фибротические изменения легочной ткани (участки интерстициального фиброза, очаги аденоматоза и дисплазии бронхиолярного и бронхиального эпителия).

Как правило, воспалительные изменения в легких в ходе лечения регрессируют. Однако на сегодняшний день остаются нерешенными вопросы о том, возникают ли фиброзные изменения в легких у пациентов с инфекцией COVID-19, как долго они сохраняются после перенесенной инфекции и может ли развивающийся фиброз легких причинять прогрессирующее течение.

Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКЛ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **Е.А. Полуэктова** остановилась в своем докладе на особенностях диареи при инфекции COVID-19. Частота возникновения диареи при острой коронавирусной инфекции колеблется, согласно данным литературы, в широких пределах от 2 до 40 %. Причины возникновения ранней диареи (в первые 10 дней инфекции COVID-19) могут быть связаны с непосредственным взаимодействием вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) слизистой оболочкой кишечника с последующим нарушением проницаемости слизистой оболочки и развитием ее воспаления. В ряде случаев диарея может выступать на первый план в клинической картине инфекции COVID-19. Элиминация вируса из кишечника происходит позже, чем из носоглотки.

Поздняя диарея чаще всего обуславливается побочными эффектами лекарственных препаратов, применяемых для лечения основного заболевания, с развитием на фоне приема антибиотиков *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Исследования, проведенные сотрудниками Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, показали, что применение комбинированного пробиотика, содержащего *Lacticaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum* subsp. *Longum*

PDV 2301, может быть эффективным при лечении диареи, ассоциированной с инфекцией COVID-19, и способно предотвратить развитие диареи у пациентов, которым был назначен один антибактериальный препарат.

Доклад заведующей гепатологическим отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **М.С. Жарковой** был посвящен поражению печени при инфекции COVID-19. Было показано, что изменения печеночных тестов наблюдаются у 15–65 % пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Как правило, они носят обратимый характер и не требуют активного медикаментозного вмешательства.

В основе поражения печени при инфекции COVID-19 лежат несколько факторов. Во-первых, обсуждается цитопатическое действие самого вируса на ткань печени, опосредованное через рецепторы АПФ-2. Известно, что экспрессия АПФ-2 наиболее часто наблюдается на холангиоцитах, реже — на эндотелиоцитах синусоидов, еще реже — на гепатоцитах. Однако типичный холестатический паттерн, присущий повреждению холангиоцитов, у этих пациентов выявляется крайне редко. Наиболее характерным для пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 является увеличение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ. При этом повышение АСТ, гипоальбуминемия, гипербилирубинемия могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические факторы течения основного заболевания.

Во-вторых, повреждение печени может быть обусловлено вовлечением этого органа в системное воспаление, протекающее с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ИФ-γ, с активацией иннатной иммунной системы, в частности макрофагов печени.

В-третьих, лекарственные препараты, применяемые при лечении инфекции COVID-19 (например, антибиотики), могут обладать гепатотоксичным потенциалом.

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции с дыхательной недостаточностью и гипоксией может приводить к ишемическому повреждению печени. Этому способствует и коагулопатия, индуцированная вирусом, с развитием микротромбозов сосудистого русла печени.

Гистологически (преимущественно по данным секционного материала) у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, в печени определяются неспецифичные изменения: митохондриальная дисфункция и апоптоз гепатоцитов, признаки стеатоза, микротромбозы, мягкое дольковое и портальное воспаление.

Безусловно важным следует считать вопрос о течении инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с предшествующими заболеваниями печени. Считается, что риск инфицирования у лиц с хроническими заболеваниями печени не выше, чем в общей популя-

ции. Отмечено, что более тяжелому течению новой коронавирусной инфекции подвержены пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (как соответствующие критериям метаболического синдрома), а также пациенты с циррозом печени. Показано, что тяжесть течения инфекции COVID-19 при сопутствующих вирусных гепатитах (В, С и др.) не отличается от группы контроля. Предполагается, что при первичном билиарном холангите и первичном склерозирующем холангите SARS-CoV-2 может спровоцировать усиление холестаза. При инфицировании коронавирусом пациентов с аутоиммунным гепатитом, а также после трансплантации печени снижение дозы или отмена иммуносупрессантов не рекомендуются, если для этого нет абсолютных показаний. Важно помнить, что у пациентов с циррозами печени при инфекции COVID-19 повышается риск декомпенсации и развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической.

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКЛ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова **А.В. Охлобыстин** остановился в своем докладе на особенностях поражения билиарного тракта и поджелудочной железы при новой коронавирусной инфекции. Было отмечено, что, по данным литературы, боль в животе как один из потенциальных симптомов поражения поджелудочной железы у пациентов с инфекцией COVID-19 встречается редко. В большинстве случаев у инфицированных пациентов незначительно повышается уровень панкреатических ферментов без типичной клинической, а также ультразвуковой и КТ-картины острого панкреатита. При этом вероятность гиперферментемии достоверно выше у пациентов с дыхательной и/или полиорганной недостаточностью.

Рост смертности от заболеваний поджелудочной железы в период новой коронавирусной инфекции, отмеченный главными внештатными гастроэнтерологами, связан не столько с крайне редкими и малодокументированными случаями острого коронавирусного панкреатита, сколько с изменениями образа жизни пациентов в условиях изоляции: злоупотреблением алкоголем, перееданием, приемом острой пищи. Кроме того, у госпитализированных пациентов, которым проводилась терапия по поводу подтвержденной инфекции COVID-19, необходимо учитывать существенно более высокую частоту клинически значимой формы билиарного сладжа — замазкообразной желчи, а также применение панкреатотоксичных препаратов (кортикостероиды, противовирусные препараты), что может послужить причиной возникновения, соответственно, билиарного и лекарственного панкреатита. На фоне тяжелого течения коронавирусной пневмонии описаны частые случаи возникновения острого бескаменного холецистита.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции была отмечена тенденция к более редкому

раннему выявлению аденокарциномы поджелудочной железы и более частому обнаружению опухолей на поздних стадиях, что может быть связано как с меньшей доступностью квалифицированной специализированной медицинской помощи, так и с более поздним обращением пациентов за медицинской помощью при возникновении клинических симптомов заболевания.

В докладе ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ИКЛ им. Н. В. Склифосовского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова **Р. В. Масленникова** были продемонстрированы возможности использования в лечении новой коронавирусной инфекции современных таргетных антицитокинных препаратов, основание для применения которых определяется важной ролью синдрома цитокинового «шторма» в развитии осложнений вплоть до септического шока. Были представлены результаты исследования, проведенного в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в котором пациентам с инфекцией COVID-19 назначались различные антицитокинные препараты: антагонисты IL-6 тоцилизумаб и сарилумаб, антагонист IL-17 нетакимаб и блокатор янус-киназ тофацитиниб.

Сведения об авторе

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

Все применявшиеся в исследовании антицитокинные препараты способствовали снижению смертности больных с коронавирусной инфекцией, продемонстрировав при этом безопасность и отсутствие значимых побочных эффектов. При этом эффективность сарилумаба и тоцилизумаба оказалась приблизительно одинаковой, в то время как эффективность нетакимаба несколько превосходила таковую тоцилизумаба.

Завершая заседание, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РФ академик РАН **В. Т. Ивашкин** отметил, что за отчетный период профильной комиссией Минздрава России по специальности «Гастроэнтерология» была проведена большая работа, направленная на своевременное выявление и лечение заболеваний органов пищеварения (прежде всего онкологических) и предупреждение их осложнений в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, а также повышение образовательного уровня и профессиональной квалификации врачей первичного звена здравоохранения, участвующих в организации медицинской помощи больным с гастроэнтерологическими заболеваниями. Было подчеркнуто, что эта работа позволит снизить показатели заболеваемости и смертности населения Российской Федерации от болезней органов пищеварения в период пандемии инфекции COVID-19.

Information about the author

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1
ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1395-9566>

Поступила: 01.11.2021 Принята: 03.11.2021 Опубликовано: 15.11.2021
Submitted: 01.11.2021 Accepted: 03.11.2021 Published: 15.11.2021



КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ЧЛЕНА РГА на 2021–2022 гг.

МЕРОПРИЯТИЕ	СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
XL Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2021. Защита слизистой оболочки, моторика, канцерпревенция”	16 сентября 2021 г.	Онлайн
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	17–19 сентября 2021 г.	Онлайн
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	2–6 октября 2021 г.	Онлайн
XXVII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	18–20 октября 2021 г.	Онлайн
XLI Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2021. Воспаление, моторика, микробиом”	2 декабря 2021 г.	Онлайн
XLII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Желудок 2022. Метаболическая организация функций желудка”	3 февраля 2022 г.	Москва
Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Март 2022 г.	Москва
XLIII Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Pancreas 2022. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящих путей”	2 июня 2022 г.	Москва
XLIV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Пищевод 2022”	15 сентября 2022 г.	Москва
XXVIII Объединенная Российская гастроэнтерологическая неделя	26–28 сентября 2022 г.	Москва
Объединённая Европейская гастроэнтерологическая неделя	8–11 октября 2022 г.	Вена, Австрия
Осенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА	Октябрь 2022 г.	Москва
XLV Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция “Intestinum 2022”	1 декабря 2022 г.	Москва

РАЗОбратиться с кислотой более предсказуемо:

рН Быстрые метаболизаторы CYP2C19 имеют повышенный риск рефрактерности к терапии ИПП по сравнению с медленными метаболизаторами.¹

рН Фармакодинамический профиль рабепразола характеризуется более быстрым подавлением секреции соляной кислоты по сравнению с другими ИПП, и это также не зависит от генотипа CYP2C19.²



**РАЗО® – САМЫЙ
НАЗНАЧАЕМЫЙ
РАБЕПРАЗОЛ^{3*}**

ИПП – ингибиторы протонной помпы

1. В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.С. Трухманов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2020; 30(4) / Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2020; 30(4)

2. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021;4:68–73. С.73.

3. Письмо-подтверждение от ООО «Ипсос Комкон» от 10.02.2021 г.*

* Согласно данным исследования RIndex™ «Мониторинг назначений лекарственных препаратов» 3-й квартал 2020 года, РАЗО® занимает первое место в назначениях врачами 16 специальностей амбулаторно-поликлинического звена лекарственных препаратов субстанции Рабепразол в 18 крупных городах России.

