



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
GASTROENTEROLOGY**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 19, No. 7 (2020)**

**D.S. BORDIN**

For the interview with the Chief  
External Expert Gastroenterologist  
at the Moscow Department  
of Health, Head of Pancreas,  
Bile Ducts and Upper Alimentary  
Tract Pathologies Unit,  
A.S. Loginov Moscow Clinical  
Scientific and Practical Centre  
see pages 4–5

## **Дмитрий Станиславович Бордин**

Интервью с главным  
внештатным специалистом  
гастроэнтерологом  
Департамента здравоохранения  
города Москвы, заведующим  
отделом патологии  
поджелудочной железы,  
желчных путей и верхних  
отделов пищеварительного  
тракта МКНЦ им. А.С. Логинова  
читайте на с. 4–5

# Доктор.Ру

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ТОМ 19, № 7 (2020)**

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология.  
Том 19, № 7 (2020)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2019 — 0,426

Главный редактор  
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология  
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор  
Винницкая Е.В., д. м. н.  
Винокурова Л.В., д. м. н.  
Каратеев А.Е., д. м. н.  
Козлова Н.М., д. м. н., профессор  
Крумс Л.М., д. м. н.  
Курилович С.А., д. м. н., профессор  
Цуканов В.В., д. м. н., профессор

Главный редактор журнала  
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь  
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор  
Куртик Е.Г.

Реклама  
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото  
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции  
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96  
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства «Роспечать»: на полугодие — 18413; на год — 80366. Цена свободная

Дата выхода в свет: 26.10.2020  
Отпечатано в ООО «Юнион Принт». Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский съезд, д. 2  
Периодичность: 11 номеров в год.  
Тираж Print-версии: 5 000 экз.  
Digital-распространение: ~ 5 000 адр.

# Доктор.Ру

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
ТОМ 19, № 7 (2020)

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 Профессор Бордин Д.С.: «...современное выявление и лечение воспалительных заболеваний способствует профилактике рака»

## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 6–14 Новые подходы к неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите  
Лесько К.А., Варванина Г.Г., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Тюляева Е.Ю., Винокурова Л.В.
- 15–20 Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы  
Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Романова Т.И.
- 21–30 Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью?  
Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Можина Т.Л., Моногарова Н.Е., Лукашевич Г.М., Ярошенко Л.А.
- 31–36 Факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности  
Пальгова Л.К., Тарасова М.А., Борисова И.В., Жесткова Н.В.
- 37–40 Современные аспекты профилактики рака желудка  
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л.
- 41–48 Показатели сыровоточных пепсиногенов и сопоставление их с эндоскопической и гистологической оценкой слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка  
Карпенко О.В., Митьковская Н.П.
- 49–51 Роль микробиома в развитии рака желудка  
Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В.
- 52–58 Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции  
Орешко Л.С., Цховребова З.М., Бакулин И.Г., Сафоев М.И., Семенова Е.А.
- 59–67 Синдром резецированного кишечника — термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности  
Хатков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И.
- 68–75 Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта?  
Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю.

Анонс

## ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- Оригинальную статью о серологической и культуральной диагностике инфекции *Helicobacter pylori*;
- Обзор заболеваний, ассоциированных с нарушением состава микробиоты;
- Описание клинического наблюдения лечения пациентки с псевдомембранозным колитом, осложненным множественными перфорациями ободочной кишки;
- Публикацию о результатах исследования системных нарушений моторной функции желудочно-кишечного тракта при ректоцеле.

# Doctor.Ru

## GASTROENTEROLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 19, No. 7 (2020)

### INTERVIEW

- 4–5 **Prof. D.S. Bordin:** “...Timely Diagnosis and Management of Inflammations Facilitate Cancer Prevention”

### GASTROENTEROLOGY

- 6–14 **Novel Approaches to Non-invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Chronic Pancreatitis**  
K.A. Lesko, G.G. Varvanina, D.S. Bordin, E.A. Dubtsova, E.Yu. Tyulyaeva, L.V. Vinokurova
- 15–20 **Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer**  
I.N. Grigoryeva, O.V. Efimova, T.I. Romanova
- 21–30 **Bile Acids and Nonalcoholic Fatty Liver and Pancreas Disease: Going Together?**  
N.B. Gubergritz, N.V. Belyaeva, T.L. Mozhina, N.E. Monogorova, G.M. Lukashevich, L.A. Yaroshenko
- 31–36 **Risk Factors of Drug-Induced Liver Involvement in First Trimester of Pregnancy**  
L.K. Palgova, M.A. Tarasova, I.V. Borisova, N.V. Zhestkova
- 37–40 **Modern Aspects of Stomach Cancer Prevention**  
V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh
- 41–48 **Serum Pepsinogens and Their Comparison with Endoscopic and Histologic Results for Gastric Mucosa in Relatives of Gastric Cancer Patients**  
O.V. Karpenko, N.P. Mitkovskaya
- 49–51 **Role of Microbiome in Stomach Cancer Development**  
A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, V.V. Tsukanov
- 52–58 **Contemporary Perspective of Comorbidity in Celiac Syndrome: Connection Between Morphological Changes in Duodenum Mucosa and Biliary Dysfunction**  
L.S. Oreshko, Z.M. Tshovrebova, I.G. Bakulin, M.I. Safoev, E.A. Semenova
- 59–67 **Resected Intestine Syndrome: Term Defining the Strategy for Nutritional Deficiency Management**  
I.E. Khatkov, T.N. Kuzmina, E.A. Sabelnikova, A.I. Parfenov
- 68–75 **Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications**  
I.G. Pakhomova, G.Yu. Knorring

### Preview

### IN OUR NEXT ISSUE

- An original article on serological and cultural diagnosis of *Helicobacter pylori* infection;
- Review of conditions associated with disturbed microbiota composition;
- A case study of a patient with pseudomembranous colitis with multiple middle intestine perforations;
- A publication on the research of systemic disturbances of GIT motility in rectocele.

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru Gastroenterology.  
Vol. 19, No. 7 (2020)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index  
2-year impact factor (2019): 0.426

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Gastroenterology  
P.L. Shcherbakov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

I.G. Bakulin, Professor, Doctor of Medical Sciences  
E.V. Vinnitskaya, Doctor of Medical Sciences  
L.V. Vinokurova, Doctor of Medical Sciences  
A.E. Karateev, Doctor of Medical Sciences  
N.M. Kozlova, Professor, Doctor of Medical Sciences  
L.M. Krums, Doctor of Medical Sciences  
S.A. Kurilovich, Professor, Doctor of Medical Sciences  
V.V. Tsukanov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Editor-in-chief

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Executive Editor

M.A. Vasinovich, m.vasinovich@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)  
Open price

Imprint date: 26.10.2020

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,  
Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 5,000 emails

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Гепле Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Мальявин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Радзинский В.Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Авдеев С.Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Аксёнова В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Андреева Е.Н.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Анциферов М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Арьков В.В.**, д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
**Бакулин И.Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Бельмер С.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Боева О.И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
**Бокерия О.Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Бордин Д.С.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Боровик Т.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Васильева Е.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Веселов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Генс Г.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Горелов А.В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Губайдуллин Р.Р.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Гусев Е.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дедов И.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Дронов И.А.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Евсегнеев Р.А.**, д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
**Заболотских Т.В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
**Ильина Н.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Ильинович М.М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Калинкин А.Л.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Канцовой Сергей**, MD, профессор, г. Балтимор, США  
**Карпова Е.П.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Козлова Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

**Кондюрина Е.Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Конь И.Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Короткий Н.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Кочетков А.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Лукушкина Е.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
**Маев И.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мазуров В.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Малахов А.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Малфертейнер Питер**, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
**Мартынов А.И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Мегро Фрэнсис**, профессор, г. Бордо, Франция  
**Мисникова И.В.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Нечипай А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Оганян М.Р.**, к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
**Овечкин А.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Одинак М.М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**О'Морэйн Колм**, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
**Осипенко М.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
**Петров Р.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Петунина Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Подчерняева Н.С.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Прилепская В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Проценко Д.Н.**, к. м. н., г. Москва, Россия  
**Расулова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

**Ревакина В.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Савельева Г.М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Серов В.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сизякина Л.П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
**Старков Ю.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Степанян И.Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Студеникин В.М.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Сутурина Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
**Таточенко В.К.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Тору Ито**, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
**Турбина Л.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Турова Е.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Фаткуллин И.Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
**Фитце Инго**, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
**Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Цуканов В.В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
**Чазова И.Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернеховская Н.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Чернуха Г.Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шамрей В.К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
**Шептулин А.А.**, д. м. н., г. Москва, Россия  
**Шестакова М.В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Школьникова М.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Шульженко Л.В.**, д. м. н., г. Краснодар, Россия  
**Щербакова М.Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
**Яхно Н.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

### MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman of the Editorial Board: **Krasnov, V.N.**, MD, Moscow, Russia

Members: **Geppe, N.A.**, MD, Moscow, Russia; **Karpov, Yu.A.**, MD, Moscow, Russia; **Luss, L.V.**, MD, Moscow, Russia; **Malyavin, A.G.**, MD, Moscow, Russia; **Pasechnik, I.N.**, MD, Moscow, Russia; **Radzinsky, V.E.**, Associate Member of the RAS\*, MD, Moscow, Russia; **Razumov, A.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia; **Shcherbakov, P.L.**, MD, Moscow, Russia; **Shmelev, E.I.**, MD, Moscow, Russia

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

**Aksenova, V.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Andreeva, E.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Antsiferov, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Arkov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Avdeev, S.N.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bakulin, I.G.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Belmer, S.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Boeva, O.I.**, MD, Stavropol, Russia  
**Bokeriya, O.I.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Bordin, D.S.**, MD, Moscow, Russia  
**Borovik, T.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chazova, I.E.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Chernekhovskaya, N.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Chernukha, G.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Dedov, I.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Dronov, I.A.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Evseneev, R.A.**, MD, Minsk, Belarus  
**Fatkullin, I.F.**, MD, Kazan, Russia  
**Fitze Ingo**, MD, Prof., Berlin, Germany  
**Gorelov, A.V.**, Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Gubaydullin, R.R.**, MD, Moscow, Russia  
**Guens, G.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Gusev, E.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Ilkovich, M.M.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ilyina, N.I.**, MD, Moscow, Russia

**Kalinkin, A.L.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., Baltimore, USA  
**Karпова, E.P.**, MD, Moscow, Russia  
**Khamoshina, M.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Kochetkov, A.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Kon, I.Ya.**, MD, Moscow, Russia  
**Konduyrina, E.G.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Korotky, N.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Kozlova, L.V.**, MD, Smolensk, Russia  
**Lukushkina, E.F.**, MD, Nizhny Novgorod, Russia  
**Maev, I.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Malakhov, A.B.**, MD, Moscow, Russia  
**Malferteiner Peter**, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
**Martynov, A.I.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Mazurov, V.I.**, Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Megraud Francis**, Prof., Bordeaux, France  
**Misnikova, I.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Nechipay, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Odinak, M.M.**, Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
**Ohanian, M.R.**, MD, PhD, Yerevan, Armenia  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
**Osipenko, M.F.**, MD, Novosibirsk, Russia  
**Ovechkin, A.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Petrov, R.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Petunina, N.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Podchernyaeva, N.S.**, MD, Moscow, Russia

**Prilepskaya, V.N.**, MD, Moscow, Russia  
**Protsenko, D.N.**, Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
**Rassulova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Revyakina, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Savelieva, G.M.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Scherbakova, M.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Serov, V.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shamrey, V.K.**, MD, St. Petersburg, Russia  
**Sheptulin, A.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shestakova, M.V.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Shkolnikova, M.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Shulzhenko, L.V.**, MD, Krasnodar, Russia  
**Sizyakina, L.P.**, MD, Rostov-on-Don, Russia  
**Starkov, Y.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Stepanyan, I.E.**, MD, Moscow, Russia  
**Studenikin, V.M.**, MD, Moscow, Russia  
**Suturina, L.V.**, MD, Irkutsk, Russia  
**Tatochenko, V.K.**, MD, Moscow, Russia  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
**Tsukanov, V.V.**, MD, Krasnoyarsk, Russia  
**Turbina, L.G.**, MD, Moscow, Russia  
**Turova, E.A.**, MD, Moscow, Russia  
**Vasilieva, E.Yu.**, MD, Moscow, Russia  
**Veselov, V.V.**, MD, Moscow, Russia  
**Yakhno, N.N.**, Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
**Zabolotskikh, T.V.**, MD, Blagoveshchensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## «...своевременное выявление и лечение воспалительных заболеваний способствует профилактике рака»

**Бордин Дмитрий Станиславович** — д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Автор более 300 публикаций и 3 патентов на изобретение. Ученый секретарь Панкреатологического клуба, член Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), Европейского панкреатологического клуба (EPC), Международного общества болезней пищевода (ISDE) и Всемирной организации специализированных исследований по заболеваниям пищевода (OESO), член-корреспондент Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (EHMSG).



— **Уважаемый Дмитрий Станиславович, расскажите, пожалуйста, о структуре гастроэнтерологической службы города Москвы.**

— Гастроэнтерологические отделения есть в многопрофильных больницах: ГКБ им. В.М. Буянова, ГКБ им. М.П. Кончаловского, в Госпитале для ветеранов войн № 3 и в ГКБ им. С.П. Боткина, а наибольшее количество коек — в Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова (МКНЦ), организованном на базе ЦНИИ гастроэнтерологии. В 5 детских городских клинических больницах успешно работают гастроэнтерологические отделения. В городских поликлиниках ведут прием 155 гастроэнтерологов.

Мы придаем большое значение совместной работе гастроэнтерологов с хирургами, она позволяет очень четко определять показания и подготовить больного к хирургическому лечению. Хорошо подготовленные пациенты лучше переносят его и имеют меньше послеоперационных осложнений и, соответственно, лучшие отдаленные результаты. Такая междисциплинарная команда успешно работает в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Командная работа гастроэнтерологов и хирургов в Боткинской больнице способствует реализации программы трансплантации печени.

— **Каковы приоритетные направления развития гастроэнтерологии в 2020–2021 годах?**

— Известно, что длительное течение воспалительного процесса ведет к развитию рака, а своевременное выявление и лечение воспалительных заболеваний способствует профилактике рака. Более чем в 90% случаев причиной рака желудка является *Helicobacter pylori*. Поэтому обнаружение и эрадикация этой инфекции лежат в основе первичной профилактики рака желудка. Для выявления *H. pylori* стал доступен <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест. Это неинвазивный метод диагностики, его в первую очередь рекомендует Европейская группа по изучению *H. pylori*.

Второе очень важное направление — улучшение диагностики и лечения патологии печени, потому что, к сожалению, мы видим, что смертность от этой группы заболеваний возрастает. Здесь требуется комплексная работа, в том числе выявление инфекционных и неинфекционных факторов риска и уменьшение употребления алкоголя. Очень большие успехи достигнуты в лечении вирусного гепатита С: современная безинтерфероновая терапия позволяет добиться успеха более чем в 90–95% случаев. Открытие вируса гепатита С удостоено Нобелевской премии по медицине 2020 года.

Еще одно актуальное направление — борьба с воспалительными заболева-

ниями кишечника (ВЗК). Улучшается их диагностика, она проводится на более ранней стадии. Данные пациенты концентрируются в специализированных учреждениях, что повышает качество лечения и способствует своевременному назначению препаратов генно-инженерной биологической терапии.

Очень большое значение придается повышению квалификации и уровня знаний специалистов. Мы регулярно проводим школы для врачей. Успешно реализуется проект «Московский врач». Это хороший моральный и материальный стимул.

— **Сколько пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Москве получают лечение биопрепаратами и каков механизм их воздействия?**

— Около 700 человек в Москве получают препараты генно-инженерной биологической терапии, которая принципиально меняет течение ВЗК.

Мы используем четыре препарата-ингибитора фактора некроза опухоли (анти-ФНО) и три препарата с другими механизмами действия.

Препараты нового поколения позволяют достигать стойкой ремиссии ВЗК. Пациенты, обратившиеся к врачу в довольно тяжелом состоянии, благодаря препаратам биологической терапии возвращаются к нормальной жизни.

— **Повлияла ли пандемия COVID-19 на работу МКНЦ?**

— Конечно, пандемия стала очень серьезным вызовом, и был период, когда гастроэнтерологические стационары существенно сократили прием пациентов, а некоторые больницы перестроились на работу с больными COVID-19. Надо сказать, что МКНЦ им. А.С. Логинова ни на один день не закрывался, работали все подразделения, куда обращались пациенты, нуждающиеся в постоянной помощи, в том числе отделение лечения ВЗК. Были организованы онлайн-консультации больных. Все больные, поступающие в МКНЦ, обследуются на COVID-19.

— **В последнее время все больше исследований посвящено взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта и онкологии. Каковы основные предикторы развития рака органов пищеварения, какие меры наиболее эффективны в профилактике онкологических заболеваний?**

— К онкологии через ряд перестроек тканей ведет длительное течение воспалительного процесса. Это очень четко прослеживается на примере гастрита, вызванного *H. pylori*. Устранение этой инфекции — наиболее эффективная мера профилактики рака желудка.

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в популяции постепенно нарастает, а вместе с ней растет заболеваемость аденокарциномой пищевода. Фактически лечение ГЭРБ становится методом профилактики рака пищевода. Понятно, что есть предраковое заболевание — пищевод Барретта, он выявляется эндоскопически и подтверждается морфологически при обнаружении кишечной метаплазии. Считается, что длительная терапия ингибиторами протонной помпы является методом контроля рефлюкса и, соответственно, профилактикой прогрессирования пищевода Барретта.

Воспалительный процесс в печени становится причиной гепатоцеллюлярной карциномы. Воспаление может возникать под влиянием разных факторов, в частности вирусных гепатитов. Современные высокоэффективные противовирусные препараты излечивают пациента, обеспечивают защиту от гепатоцеллюлярной карциномы.

При алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени в ее клетках сначала накапливается жир, потом возникает воспалительный процесс, исходом которого может быть цирроз или

рак печени. В первом случае показаны отказ от употребления алкоголя, здоровый образ жизни. Неалкогольная жировая болезнь печени развивается по мере увеличения индекса массы тела, факторами риска являются метаболический синдром и сахарный диабет. В основе терапии — снижение веса, физическая активность. Лекарства сами по себе не вылечат, но некоторые из них помогут выполнить рекомендации врача по снижению массы тела.

Один из основных факторов риска рака поджелудочной железы — хронический панкреатит, поэтому его выявление на ранних стадиях и обнаружению наследственных факторов риска придаётся большое значение. Крайне важен отказ больного хроническим панкреатитом от алкоголя и табакокурения, вызывающих это заболевание и способствующих его прогрессированию.

Экономически эффективным является скрининг рака толстой кишки. Одна из стратегий — формирование групп риска на основании результатов анализа кала на скрытую кровь, в которых проводится колоноскопия. Другая стратегия — колоноскопия при достижении 45–50 лет и затем каждые 5 лет, а при семейном анамнезе колоректального рака — в возрасте, на 10 лет предшествующем возрасту выявления рака у кровного родственника.

— **С 2013 года по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты проводится крупное многоцентровое исследование — Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori*. Расскажите, пожалуйста, о его целях и задачах.**

— Задача регистра в том, чтобы оценить реальную клиническую практику ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* и ее соответствие рекомендациям экспертов в большинстве европейских стран и России в частности. Имея такую информацию, мы можем формировать программы обучения, давать обоснованные рекомендации по применению эффективных в данном регионе схем лечения. Россия с самого начала принимает участие в Регистре, и Европейская группа поручила мне быть локальным координатором этого исследования. В целом в регистр сейчас внесены почти 40 000 человек в Европе, более 7000 пациентов из России. Благодаря достаточно большому массиву данных мы имеем возможность анализировать то, как меняется клиническая практика и по стране в целом, и по Москве.

— **Методы диагностики и лечения *H. pylori* постоянно совершенствуются. Каким из них отдают предпочтение у нас в России и в Европе?**

— По Маастрихтскому консенсусу, <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест рекомендуется как наиболее чувствительный и специфичный. Он имеет высокую диагностическую ценность, не обременителен для больного и не требует проведения эндоскопического исследования. К сожалению, этот тест пока не входит в ОМС, поэтому практикующие врачи не склонны рекомендовать его для первичной диагностики и контроля успешности эрадикации.

Мы видим, как постепенно улучшается лечение, хотя в целом эффективность эрадикации пока не достигает целевого уровня 90%. Кроме того, часто применяются неправильные схемы терапии: более короткие, чем 14 дней, или утратившие эффективность трехкомпонентные.

— **Чем вызвана низкая приверженность пациентов к соблюдению назначаемых схем лечения *H. pylori*?**

— Можно упомянуть целый ряд причин. Во-первых, до сих пор существуют врачи, отрицающие роль *H. pylori* при патологии желудка. Мы проводили исследование распространенности *H. pylori* у медицинских работников в Москве и Казани. Некоторые врачи даже отказывались делать <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест, а из тех, кто сделал и получил положительный результат, лишь 64% согласились провести эрадикацию. Понятно, что вряд ли они будут убеждать пройти лечение своих пациентов. Между тем уверенность больного в правильности назначенного лечения, доверие к врачу крайне важны для приверженности и успеха терапии.

Во-вторых, нередко схемы терапии самовольно меняются вопреки рекомендациям экспертов и применяются совершенно неподходящие сочетания препаратов или сокращается продолжительность терапии. Еще одной ошибкой является отсутствие контроля эрадикации или нарушение срока его проведения (ранее чем через 30 дней после завершения лечения) либо применение серологического теста.

Однако стоит отметить, что постепенно ситуация улучшается благодаря целенаправленному информированию практикующих врачей об опасностях *H. pylori* и использованию оптимальных методов диагностики и эффективных схем терапии.

Специально для *Доктор.Ру*  
Васинович М.А.



# Новые подходы к неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите

К.А. Лесько<sup>1</sup>, Г.Г. Варванина<sup>1</sup>, Д.С. Бордин<sup>1, 2, 3</sup>, Е.А. Дубцова<sup>1</sup>, Е.Ю. Тюляева<sup>1</sup>, Л.В. Винокурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Тверь

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** поиск новых подходов к неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы (ПЖ) у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Дизайн:** сравнительное нерандомизированное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 43 пациента: 22 (51,2%) с кальцифицирующим ХП и 21 (48,8%) с ХП, развившимся в исходе острого панкреатита с панкреонекрозом, в возрасте от 35 до 82 лет. У всех участников выполнена мультисрезовая компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием и определены концентрации фибронектина (ФН), С-пептида и фекальной панкреатической эластазы 1.

**Результаты.** Показатели С-пептида в исследованных группах не отличались ( $p = 0,18$ ). Концентрация фекальной эластазы 1 ( $108,36 \pm 144$  мкг/г) была существенно ниже при кальцифицирующем ХП ( $p = 0,03$ ), чем у пациентов с ХП после панкреонекроза ( $185,67 \pm 145,1$  мкг/г). Уровень ФН в крови отрицательно коррелировал с тяжестью ХП по системе M-ANNHEIM ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,018$ ). При кальцифицирующем ХП медиана соотношения контрастирования ( $1,01 \pm 0,06$ ) была значимо выше ( $p = 0,033$ ), чем при ХП после панкреонекроза ( $0,95 \pm 0,14$ ).

**Заключение.** У пациентов с кальцифицирующим ХП выявлена более тяжелая степень экзокринной недостаточности. Снижение уровня ФН при ХП тяжелого течения, вероятно, связано с длительно повышенным потреблением ФН из-за фиброобразования ПЖ. Нарастание фиброза ПЖ влияет на характер контрастирования ПЖ, что проявляется в повышении значения соотношения контрастирования при КТ. Это позволяет использовать данный показатель для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ у пациентов с ХП.

**Ключевые слова:** фиброз, хронический панкреатит, поджелудочная железа, компьютерная томография.

**Вклад авторов:** Лесько К.А. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Варванина Г.Г. — отбор, обследование пациентов, разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Бордин Д.С. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Дубцова Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Тюляева Е.Ю. — отбор и обследование пациентов, обработка данных, обзор публикаций по теме статьи; Винокурова Л.В. — разработка дизайна исследования, отбор и обследование пациентов, анализ данных, проверка критически важного содержания, научная редакция текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Лесько К.А., Варванина Г.Г., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Тюляева Е.Ю., Винокурова Л.В. Новые подходы к неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 6–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-6-14



## Novel Approaches to Non-invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Chronic Pancreatitis

K.A. Lesko<sup>1</sup>, G.G. Varvanina<sup>1</sup>, D.S. Bordin<sup>1, 2, 3</sup>, E.A. Dubtsova<sup>1</sup>, E.Yu. Tyulyaeva<sup>1</sup>, L.V. Vinokurova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of the Moscow Healthcare Department; 12 Enthusiasts shosse, Moscow, Russian Federation 111123

<sup>2</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

<sup>3</sup> Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation 170100

Лесько Константин Александрович — к. м. н., врач-рентгенолог отделения рентгенологии отдела лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARU.RU SPIN: 1629-8371. <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: k.lesko@mknc.ru

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARU.RU SPIN: 8280-4152. <https://orcid.org/0000-0002-2305-0671>. E-mail: varvaninag@mail.ru

(Окончание на с. 7.)

ABSTRACT

**Study Objective:** to search for novel approaches to non-invasive diagnosis of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis (CP) patients.

**Study Design:** prospective comparative non-randomised study.

**Materials and Methods.** 43 subjects were examined: 22 (51.2%) patients with calcific CP and 21 (48.8%) patients with CP resulting from acute pancreatitis with pancreonecrosis, aged 35 to 82 years old. All patients underwent multislice computer-aided tomography (CT) of abdomen with IV contrast, and had their fibronectin (FN), C-peptide and faecal pancreatic elastase 1 concentrations measured.

**Study Results.** There were no differences in C-peptide between study groups ( $p = 0.18$ ). Faecal elastase 1 concentration ( $108.36 \pm 144 \mu\text{g/g}$ ) was significantly lower in calcific CP ( $p = 0.03$ ) vs. patients with post-pancreonecrosis CP ( $185.67 \pm 145.1 \mu\text{g/g}$ ). Blood FN level negatively correlated with CP severity (M-ANNHEIM system) ( $r = -0.36, p = 0.018$ ). In calcific CP, median contrast ratio ( $1.01 \pm 0.06$ ) was significantly higher ( $p = 0.033$ ) than in post-pancreonecrosis CP ( $0.95 \pm 0.14$ ).

**Conclusion.** Patients with calcific CP demonstrated more severe exocrine insufficiency. Decreased FN levels in severe CP are likely to be due to long-term increased FN intake because of pancreatic fibrosis. Pancreatic fibrosis augmentation impacts pancreas contrast study and results in higher contrast ratio at CT. Therefore, it allows using this parameter for non-invasive diagnosis of pancreas fibrosis in patients with CP.

**Keywords:** fibrosis, chronic pancreatitis, pancreas, computer-aided tomography.

**Contributions:** Lesko, K.A. — thematic publications reviewing, study design, patient selection and examination, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, manuscript preparation; Varvanina, G.G. — patient selection and examination, study design, data processing, analysis and interpretation, manuscript preparation; Bordin, D.S. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Dubtsova, E.A. — study design, review of critically important material, academic editing, approval of the manuscript for publication; Tyulyaeva, E.A. — patient selection and examination, data processing, — thematic publications reviewing; Vinokurova, L.V. — study design, patient selection and examination, data analysis, review of critically important material, academic editing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Lesko K.A., Varvanina G.G., Bordin D.S., Dubtsova E.A., Tyulyaeva E.Yu., Vinokurova L.V. Novel Approaches to Non-invasive Diagnosis of Pancreatic Fibrosis in Chronic Pancreatitis. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 6–14. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-6-14

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) отличается длительным течением и тяжелыми осложнениями, что в итоге существенно снижает качество жизни пациентов. В последние годы происходит смена парадигмы в понимании патологических процессов при ХП, рассматриваемых не столько с позиций клинического течения заболевания, сколько со стороны природы патофизиологических процессов, лежащих в основе ХП и обуславливающих его осложнения. Эти изменения отразились в мировом признании «механистического» определения ХП, данного D.C. Whitcomb в 2016 г. и закрепленного в рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов в 2020 г. Согласно данному определению, в основе ХП лежат фиброзно-воспалительные изменения в ткани поджелудочной железы (ПЖ) [1, 2].

Фиброз ПЖ представляет собой прогрессивное накопление внеклеточных матричных протеинов в межклеточном пространстве ПЖ. Прогрессирующее накопление фиброзной ткани нарушает функции органов, ухудшает регенерацию и предрасполагает к развитию рака. В случае ХП фиброз ПЖ также ухудшает секрецию и проходимость протоков, способствуя возникновению хронической боли [3].

Фиброз при ХП является, как правило, результатом некроза клеток ПЖ, а также следствием дисбаланса между синтезом и деградацией белкового межклеточного матрикса [4]. Активация панкреатических матрикс-продуцирующих звезд-

чатых клеток (ПЗК) приводит к развитию фиброза ПЖ. Процесс активации ПЗК — это закономерная патофизиологическая реакция на повреждающий агент и может рассматриваться как этап репарации. В результате активации ПЗК меняются морфологически, становясь миофибробластоподобными клетками, и приобретают способность к продукции гладкомышечного актина  $\alpha$ , ламинина, фибронектина (ФН), а также коллагенов I и III типов — веществ, минимально представленных в нормальной строге ПЖ [5–7].

Активация ПЗК приводит к изменениям в межклеточном матриксе, который при длительном повреждающем воздействии приобретает большое количество коллагена I типа, имеющего множество поперечных сшивок, слабопроницаемого и плохо расщепляемого протеазами [8, 9]. Помимо влияния на межклеточный матрикс, некоторые авторы описывают ремоделирующее воздействие активированных ПЗК на паренхиму ПЖ, проявляющееся в формировании регенераторных центров и тубулярных комплексов, метаплазии секреторного эпителия ацинусов в протоковый эпителий [10].

Среди веществ межклеточного матрикса отдельного упоминания заслуживает гликопротеид ФН, который синтезируется гепатоцитами и клетками ретикулоэндотелиальной системы и встречается в организме в нерастворимой форме в межклеточном матриксе и в растворимой форме в крови.

Влияние ФН многообразно и в основном реализуется через регуляцию адгезии клеток, путем связывания интегринов

*Бордин Дмитрий Станиславович — д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России. 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 6331-6323. <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: d.bordin@mknc.ru*

*Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 1366-4854. <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru*

*Тюляева Елена Юрьевна — врач-терапевт, гастроэнтеролог, аспирант ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: elena\_tyulyaeva16@mail.ru*

*Винокурова Людмила Васильевна (автор для переписки) — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 8874-8162. <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: vinokurova52@mail.ru*

*(Окончание. Начало см. на с. 6.)*

и активации различных сигнальных белков, что приводит к секреции клетками металлопротеиназ и стимуляции их миграции. Это проявляется в ряде физиологических и патологических процессов, включая сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острые воспалительные заболевания и развитие злокачественных опухолей [11–13].

Изменения уровня сывороточного ФН достаточно давно привлекают внимание исследователей. G. Adler и соавт. и C.F. Bellows и соавт. в своих работах показали, что при остром панкреатите и тяжелом обострении ХП уровень ФН в сыворотке крови понижается [14, 15]. J.E. Domínguez-Muñoz и соавт. выявили отсутствие изменений сывороточной концентрации ФН у пациентов с ХП вне зависимости от длительности его течения [16]. Участие ФН в процессах воспаления и онкогенеза в ПЖ реализуется на уровне межклеточных взаимодействий, преимущественно за счет матриксной фракции ФН [13, 17].

Фиброз ПЖ описывается не только при ХП, но и при раке ПЖ. Влияние активированных ПЗК на развитие рака ПЖ осуществляется через формирование фиброза с нарастающей тканевой гипоксией, секрецией факторов роста и через другие молекулярные взаимодействия [9, 17, 18].

Таким образом, между хроническим воспалением тканей ПЖ, развитием фиброза и рака ПЖ имеются связи, реализующиеся на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в том числе в дисбалансе между стимуляцией и ингибированием продукции коллагенов. Нарастание фиброза ПЖ и деградация ее паренхиматозных элементов приводят к функциональной экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ при ХП [7, 8, 17, 19, 20].

Кроме того, фиброз ПЖ оказывает влияние на эффективность хирургического и лекарственного лечения рака ПЖ. Фиброз ПЖ меняет структуру органа, что приводит к изменению физических качеств ПЖ и делает ее более плотной. В ряде работ показана связь между высокой плотностью ПЖ, вызванной фиброзом, и более низким риском развития панкреатической фистулы после операций на ПЖ по сравнению с так называемой «мягкой» ПЖ, при которой панкреатические фистулы и ассоциированные с ними осложнения развиваются значительно чаще [21–23].

Основным способом выявления фиброза ПЖ является морфологический метод, включающий изучение микропрепаратов и измерение плотности тканей, как описано в работе R.J. Torphy и соавт. [24]. В связи с этим возникает необходимость неинвазивного распознавания фиброза ПЖ с использованием методов лабораторной и лучевой диагностики. В настоящее время высокоспецифичные биомаркеры фиброза ПЖ отсутствуют, однако в лабораторной диагностике фиброза ПЖ внимание уделяется определению уровня металлопротеиназ плазмы крови (ММП-9), а также ряду косвенных факторов.

A. Venkateshwarі и соавт. обнаружили значимое повышение уровня ММП-9, которое приводило к активации панкреатических звездчатых клеток и избыточному разрушению коллагена IV типа [25]. В работе Л.В. Винокуровой и соавт. также показана значимость изменений уровня ММП-9 у пациентов с ХП [26].

К косвенным признакам фиброза ПЖ можно отнести повышение концентрации трансформирующего ростового фактора β в сочетании с нарастанием содержания ламинина и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови [27].

В лучевой диагностике фиброза ПЖ, опирающейся на косвенные признаки, могут быть использованы практически все методы [24, 28–30].

Как правило, мультиспиральная КТ использовалась для оценки фиброза стромы опухоли [24] или прогнозирования развития послеоперационной панкреатической фистулы [30]. ХП в связи с фиброзом рассматривался только в работе E. Bieliuniene и соавт., где панкреатический фиброз изучали в контексте развития саркомы при ХП и раке ПЖ, опираясь на КТ-волюметрию ПЖ [31].

Таким образом, существует необходимость улучшения неинвазивной диагностики панкреатического фиброза. В связи с этим нами была поставлена следующая **цель**: поиск новых подходов к неинвазивной диагностике фиброза ПЖ у пациентов с ХП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 43 пациента с ХП различной степени тяжести, проходившие в 2019 г. обследование и лечение в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», в возрасте от 35 до 82 лет (средний возраст — 47,8 ± 11,9 года); 27 (62,8%) мужчин и 16 (37,2%) женщин. Критериями не включения в исследуемую когорту были новообразования ПЖ, наличие портального тромбоза без реканализации тромбов, а также стенозирование артерий целиако-мезентериального бассейна свыше 10%, вызванное атеросклерозом или экстравазкулярной компрессией.

У 22 (51,2%) пациентов диагностирован кальцифицирующий ХП, у 21 (48,8%) — ХП, развившийся в исходе острого панкреатита с панкреонекрозом. Пациенты подразделялись по длительности ХП: до 5 лет — 17 (39,5%), от 6 до 10 лет включительно — 12 (27,9%) и более 11 лет — 14 (32,6%). Степень тяжести оценивали согласно классификации M-ANNHEIM, результаты распределения по тяжести представлены в *таблице 1*. Большинство пациентов имели индексы тяжести В и С.

Для количественной оценки экзокринной функции ПЖ определяли уровень фекальной панкреатической эластазы 1 методом ИФА, согласно методике производителя (ScheVo, Германия). В соответствии с содержанием фекальной эластазы 1 пациенты подразделялись по тяжести экзокринной недостаточности (*табл. 2*). Около половины включенных в исследование имели тяжелую степень экзокринной недостаточности ПЖ — 20 (46,5%) человек.

Для выявления эндокринной недостаточности ПЖ проводили исследование С-пептида с помощью иммунохроматографического анализа, согласно методике производителя (Siemens, Германия).

Таблица 1 / Table 1

### Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по тяжести его течения, согласно классификации M-ANNHEIM (n = 43) Patient distribution depending on chronic pancreatitis severity (according to M-ANNHEIM)

Индекс тяжести / Severity factor	Количество пациентов / No. of patients, n (%)
A (0–5 баллов / 0–5 points)	4 (9,3)
B (6–10 баллов / 6–10 points)	18 (41,9)
C (11–15 баллов / 11–15 points)	18 (41,9)
D (16–20 баллов / 16–20 points)	3 (6,9)
E (> 20 баллов / >20 points)	0

Для изучения возможности применения уровня ФН как маркера для диагностики фиброза ПЖ определяли его концентрацию в плазме крови методом ИФА на анализаторе ChemWell с помощью реактивов фирмы Technoclone (Австрия), согласно методике производителя.

У всех пациентов выполнена мультисрезовая КТ с внутривенным болюсным контрастированием. Исследования проведены на 128-рядном компьютерном томографе Aquilion CXL 128 с алгоритмом реконструкции с толщиной среза 1 мм и шагом реконструкции 1 мм. Для внутривенного болюсного контрастирования применялись неионные рентгеноконтрастные препараты (КП) с содержанием йода 350 мг/мл. КП вводился со скоростью 3,5 мл/с в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента.

Исследования проводились по мультифазному протоколу, включающему бесконтрастное, или нативное, исследование, артериальную, позднюю артериальную, или панкреатическую, венозную и отсроченную фазы, распределение по времени было стандартным.

С целью изучения возможностей КТ для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ при обработке полученных данных использованы подходы, основанные на методиках оценки стромы, описанных в работах R.J. Torphy и соавт., Y. Hashimoto и соавт. [24, 30]. Для этого проводилась последовательная денситометрия головки, тела и хвоста ПЖ и крови в аорте на уровне ПЖ в ограниченных участках площадью 0,2–0,8 см<sup>2</sup>. Рентгеновскую плотность измеряли в нативную, позднюю артериальную и венозную фазы. Рентгеновская плотность измерялась в единицах Хаунсфилда.

На основании полученных значений рентгеновской плотности тканей ПЖ и крови в аорте рассчитывали нормали-

зованные коэффициенты контрастирования КП в панкреатическую и венозную фазы по отдельности в головке, теле и хвосте ПЖ. Последовательно для разных отделов ПЖ рассчитывали соотношение контрастирования по методикам R.J. Torphy и соавт. и Y. Hashimoto и соавт. [24, 30]. Результаты по отдельным зонам ПЖ у каждого пациента обобщались в виде средних значений и медиан.

Формулы, по которым проводились вычисления, приведены в *таблице 3*. Соответствие фаз контрастирования, использованных авторами, для применения в нашем исследовании определено по стандартным временным интервалам контрастирования. Затем рассчитывали значения среднего и медианы нормализованных коэффициентов накопления и соотношения контрастирования для ПЖ в целом. Анализ полученных диагностических изображений и денситометрия производились врачом-рентгенологом, специализирующимся в абдоминальной КТ, с опытом работы более 5 лет с помощью лицензионного программного обеспечения Vitrea и RadiAnt DICOM Viewer (*рис. 1*).

Расчет приведенных в *таблице 3* показателей осуществлялся с помощью лицензионного программного обеспечения Microsoft Excel. В рамках статистической обработки полученных данных проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) и Спирмена, форму распределения значений в выборке получали с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Последующее определение достоверности и оценка значимости межгрупповых различий производились с помощью Т-критерия, дисперсионного анализа (ANOVA), а также непараметрических тестов Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни для попарного анализа групп с распределением значений, отличным от нормального.

Таблица 2 / Table 2

**Распределение пациентов с хроническим панкреатитом по степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы (n = 43)**

**Chronic pancreatitis patient distribution depending on exocrine pancreas insufficiency**

Степени экзокринной недостаточности по уровню фекальной панкреатической эластазы 1 / Exocrine insufficiency: faecal pancreatic elastase 1 concentration	Количество пациентов / No. of patients, n (%)
0. Недостаточность отсутствует (201–500 мкг/г) / No insufficiency (201–500 µg/g)	7 (16,3)
A. Легкая степень (151–200 мкг/г) / Mild (151–200 µg/g)	9 (20,9)
B. Умеренная степень (101–150 мкг/г) / Moderate (101–150 µg/g)	7 (16,3)
C. Тяжелая степень (< 100 мкг/г) / Severe (<100 µg/g)	20 (46,5)

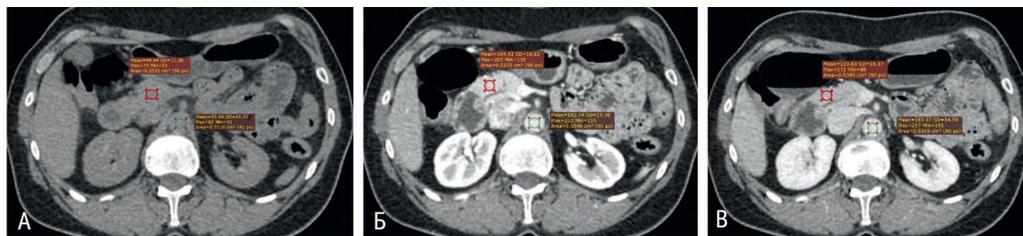
Таблица 3 / Table 3

**Формулы, использованные для обработки результатов денситометрии**  
Equations used to process densitometry results

Показатели / Parameters	Формулы расчета / Equations
Нормализованный коэффициент контрастирования в панкреатическую фазу (ПФ) / Normalised contrast factor in pancreatic phase (PP)	$(\text{Плотность в ПФ} - \text{плотность в нативной фазе, НФ}) / (\text{плотность крови в аорте в ПФ} - \text{плотность крови в аорте в НФ}) / (PP \text{ density} - \text{native phase (NP) density}) / (\text{aorta blood density in PP} - \text{aorta blood density in NP})$
Нормализованный коэффициент контрастирования в венозную фазу (ВФ) / Normalised contrast factor in venous phase (VP)	$(\text{Плотность в ВФ} - \text{плотность в НФ}) / (\text{плотность крови в аорте в ВФ} - \text{плотность крови в аорте в НФ}) / (VP \text{ density} - NP \text{ density}) / (\text{aorta blood density in VP} - \text{aorta blood density in NP})$
Соотношение контрастирования / Contrast ratio	$(\text{Плотность в ВФ} - \text{плотность в НФ}) / (\text{плотность в ПФ} - \text{плотность в НФ}) / (VP \text{ density} - NP \text{ density}) / (PP \text{ density} - NP \text{ density})$

Рис. 1. Компьютерные томограммы в аксиальной плоскости в нативную (А), панкреатическую (Б) и венозную (В) фазы контрастирования с примерами измерений рентгеновской плотности. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Axial CT scans in native (A), pancreatic (B) and venous (B) contrast phases with X-ray density examples. Illustrations by authors



Доверительный интервал составил 95%, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Весь комплекс статистической обработки проводился с помощью лицензионного программного обеспечения SPSS.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность заболевания от манифестации у пациентов с кальцифицирующим ХП составила  $11,3 \pm 4,7$  года, что статистически значимо дольше, чем у больных ХП после панкреонекроза —  $5,3 \pm 3,9$  года,  $p = 0,0001$ . Таким образом, высокая длительность ХП увеличивает вероятность формирования кальцинатов в ПЖ.

Развернутая картина СД установлена у 16 (37,2%) человек. Снижение уровня С-пептида выявлено у 23 (53,5%) пациентов, из которых у 14 (32,6%) не было СД. Средняя концентрация С-пептида у пациентов с кальцифицирующим ХП ( $0,95 \pm 0,5$  нг/мл) статистически значимо не отличалась ( $p = 0,18$ ) от таковой при ХП после панкреонекроза ( $1,4 \pm 1,1$  нг/мл).

Наблюдается положительная корреляция между снижением концентраций С-пептида и фекальной эластазы 1 в исследованной популяции ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,0001$ ). Количество баллов по системе M-ANNHEIM ожидаемо отрицательно коррелировало с уровнем фекальной эластазы 1 ( $r = -0,59$ ,  $p < 0,0001$ ).

Средняя концентрация фекальной эластазы 1 была ниже ( $108,36 \pm 144$  мкг/г) у пациентов с кальцифицирующим ХП, чем при ХП после панкреонекроза ( $185,67 \pm 145,1$  мкг/г). При использовании критерия Манна — Уитни подтверждена статистическая значимость данного различия ( $p = 0,03$ ).

При распределении пациентов с ХП по группам, сформированным по уровню фекальной эластазы 1, статистически значимые межгрупповые различия сохранялись ( $p = 0,012$ ). Высокая длительность течения ХП коррелировала с понижением содержания С-пептида плазмы крови ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,005$ ) и фекальной эластазы 1 ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,004$ ).

Статистически значимые различия в концентрации ФН в сыворотке крови у пациентов с ХП после панкреонекроза и с кальцифицирующим ХП отсутствовали ( $p = 0,34$ ). Продолжительность ХП также не влияла на уровень ФН. Однако выявлена отрицательная корреляционная зависимость количества баллов по системе M-ANNHEIM от содержания ФН в сыворотке крови ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,018$ ).

Сывороточная концентрация ФН слабо-положительно коррелировала с уровнем фекальной панкреатической эластазы 1 ( $r = 0,365$ ,  $p = 0,016$ ), что отражает тенденцию к более высокому уровню ФН у пациентов с сохранной функцией ПЖ.

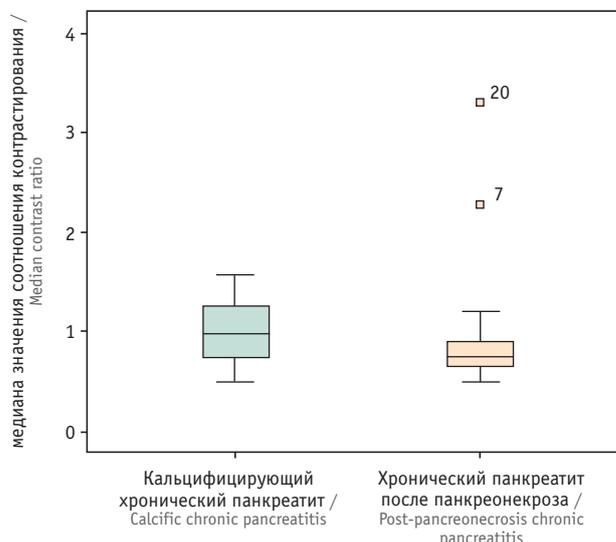
Для оценки возможностей методик изучения контрастирования при КТ в определении фиброза ПЖ у пациентов с ХП результаты денситометрического анализа сопоставлены с данными лабораторных исследований. При анализе данных с помощью дисперсионного анализа ANOVA не получены статистически значимые различия между значениями нормализованных коэффициентов контрастирования в панкреатическую и венозную фазы у больных ХП после панкреонекроза и кальцифицирующим ХП ( $p > 0,05$ ).

При оценке межгрупповых различий медиан показателей соотношения контрастирования с помощью непараметрического теста Краскелла — Уоллиса обнаружена статистически значимая ( $p = 0,033$ ) связь между указанными показателями пациентов с ХП после панкреонекроза и с кальцифицирующим ХП (рис. 2).

Этот результат подтвержден при парном анализе с помощью теста Манна — Уитни ( $p = 0,033$ ). Среднее значение медианы соотношения контрастирования в ПФ у лиц с кальцифицирующим ХП было выше ( $1,01 \pm 0,06$ ), чем у участников с ХП после панкреонекроза ( $0,95 \pm 0,14$ ). Значит, показатель соотношения контрастирования неодинаков при разных

Рис. 2. Диаграмма размаха: результаты анализа межгрупповых различий медиан значения соотношения контрастирования поджелудочной железы

Fig. 2. Box plots: results of intergroup differences analysis of median pancreas contrast ratios



степенях фиброза. Пример измерения соотношения контрастирования у пациента с кальцифицирующим ХП представлен на *рисунке 3*.

Выявлена слабая тенденция к росту значения медианы соотношения контрастирования ПЖ и отдельно головки ПЖ при увеличении продолжительности ХП — коэффициент Спирмена составил 0,31 ( $p = 0,04$ ) и 0,36 ( $p = 0,02$ ). Статистически значимые корреляции остальных показателей контрастирования с продолжительностью течения ХП и результатами лабораторных анализов не обнаружены.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

ХП имеет важную патофизиологическую особенность, которая заключается в сочетании процессов воспаления и фиброза, усиливающих друг друга и приводящих к необратимым изменениям ПЖ. Полученные в нашем исследовании данные по продолжительности ХП соответствуют современным представлениям о течении ХП, согласно которым развитие кальцифицирующего ХП характерно для более поздних этапов заболевания по сравнению с ХП, сформировавшимся после панкреонекроза [2, 32].

Снижение концентрации фекальной эластазы 1 при кальцифицирующем ХП, полученное в нашем исследовании, укладывается в концепцию развития экзокринной недостаточности при ХП, описанную в обзорной статье

T. Shimosegawa [32]. Несмотря на выявленное уменьшение уровней С-пептида и фекальной эластазы 1 при длительном течении ХП, нами не найдены статистически значимые различия в содержании С-пептида при кальцифицирующем ХП и при ХП после панкреонекроза, что позволяет предположить схожую динамику развития эндокринной недостаточности ПЖ при обоих вариантах ХП.

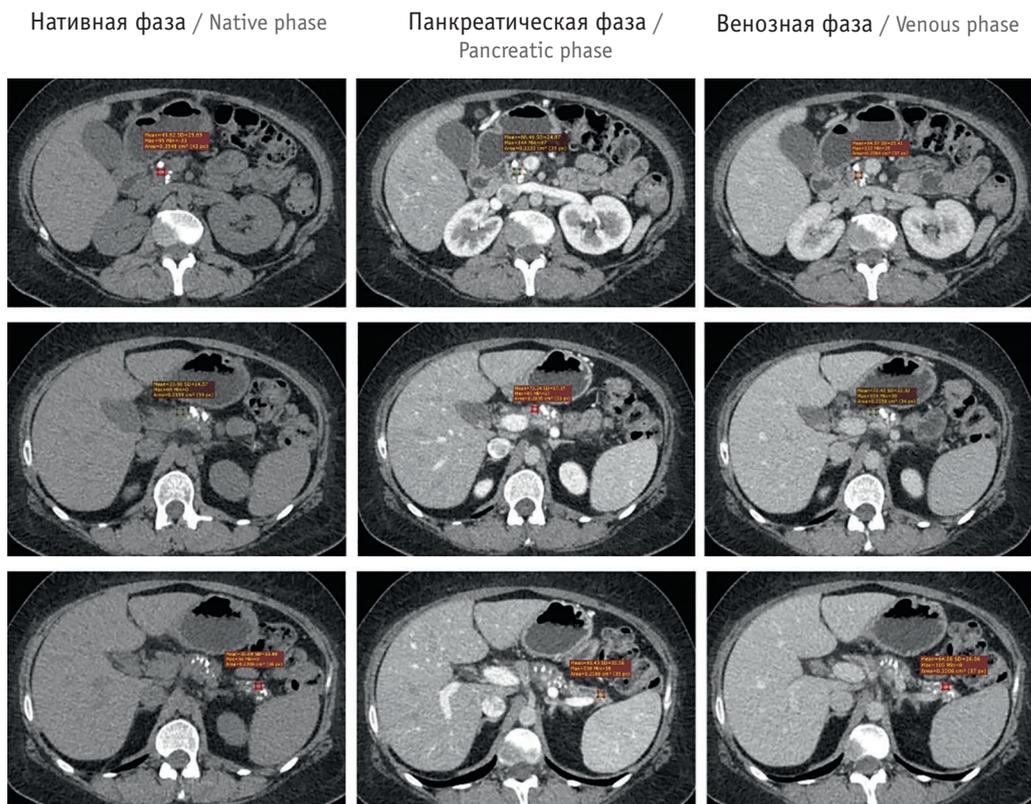
Кроме того, эндокринная функция страдает не только из-за прямого поражения островкового аппарата ПЖ, но и в результате внутриклеточных изменений в  $\beta$ -клетках, что приводит к неравномерному развитию экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ и позволяет объяснить полученные нами результаты [3, 33].

Более выраженная экзокринная недостаточность ПЖ при кальцифицирующем ХП соответствует данным D. Thomas и P. Radhakrishnan, согласно которым фиброзная ткань как при ХП, так и при раке активно замещает интактную паренхиму, что обуславливает развитие осложнений ХП, в первую очередь экзокринных нарушений [17].

Снижение уровня С-пептида у 14 (32,6%) больных без СД отражает раннее поражение и изменение активности  $\beta$ -клеток при ХП до формирования СД, что позволяет включить таких пациентов в группу риска развития СД [3, 33]. Кроме того, данные изменения могут быть вызваны высокой вариабельностью инсулинемии и гликемии, описанной С.К. Kramer

**Рис. 3. Пациент М., 41 год, страдает кальцифицирующим хроническим панкреатитом (ХП) в течение 20 лет. Компьютерные томограммы в аксиальной плоскости с измерением плотности в головке, теле и хвосте поджелудочной железы в нативную, панкреатическую и венозную фазы. Медиана значений соотношения контрастирования составила 1,52, что выше среднего соотношения контрастирования в группе пациентов с кальцифицирующим ХП ( $1,01 \pm 0,06$ )**

**Fig. 3. Patient M, 41 years old, presents with a 20-year history of calcific chronic pancreatitis. Axial CT scans with density measurements in head, body and tail of pancreas in native, pancreatic and venous phases. Median contrast ratio was 1.52, i.e. above the average value in the group of calcific CP ( $1.01 \pm 0.06$ )**



и соавт., при раннем СД, не имеющем развернутой клинической и лабораторной картины [34].

В нашем исследовании уровень сывороточного ФН не менялся в зависимости от продолжительности течения ХП и варианта его развития. Более высокие сывороточные концентрации ФН выявлены у пациентов с сохранной экзокринной функцией ПЖ, а понижение уровня ФН в сыворотке крови встречалось у лиц с более тяжелым течением ХП (по системе M-ANNHEIM). Мы полагаем, что более низкие значения ФН у пациентов с большим количеством баллов по системе M-ANNHEIM, отражающим тяжелое течение ХП, могут быть обусловлены эффектом длительного повышенного потребления ФН, в частности ПЖ в связи с продолжающимся ее фиброзированием, по типу истощения запаса ФН в сыворотке крови. Данное предположение согласуется с приведенными выше источниками и исследованием, опубликованным нами ранее [13–16, 35].

Среди различных методик лучевой диагностики заболеваний ПЖ интерес в отношении неинвазивного распознавания фиброза ПЖ представляет КТ с внутривенным контрастированием, благодаря распространенности отработанной методики и возможности четкого разделения фаз контрастирования для изучения микроциркуляторного русла с денситометрией на любом участке исследованной области. Изменения рентгеновской плотности тканей при внутривенном контрастировании вызваны наполнением сосудов микроциркуляторного русла [36].

При изучении возможностей КТ в неинвазивной диагностике фиброза ПЖ мы исходили из гипотезы, основывающейся на современном определении ХП, предполагающем более выраженное развитие фиброза при поздних формах заболевания, то есть при кальцифицирующем ХП. Следовательно, изменения в характере контрастирования ткани ПЖ у пациентов с кальцифицирующим ХП, вероятнее всего, отражают изменения микроциркуляции в тканях, развивающиеся при фиброзе ПЖ. В большинстве работ, касающихся неинвазивной оценки фиброза ПЖ, изучаются фиброзные изменения в ткани рака ПЖ или перипухолевой ткани, однако их результаты можно экстраполировать на фиброзные изменения при ХП в связи с принципиально типовым течением фиброза как патологического процесса [37].

Оценка рака ПЖ и фиброза стромы с помощью КТ отражена в ряде исследований, наибольший интерес из которых представляет работа Н. Nata и соавт. [38]. Изучая результаты КТ с внутривенным контрастированием и микропрепараты, авторы обнаружили, что накопление контрастного препарата при КТ с внутривенным контрастированием выше в опухолях с большим количеством сосудов и выраженным фиброзом стромы. Сложность интерпретации результатов КТ в исследовании была обусловлена необходимостью оценки результатов денситометрии с построением графиков динамики контрастирования [38].

Избежать подобных сложностей и, следовательно, потенциальных ошибок можно с помощью расчета интегральных показателей контрастирования ПЖ. Одна из наиболее крупных работ представлена R.J. Torphy и соавт., в которой результаты измерения плотности опухоли ПЖ и контрастированной крови в аорте, полученные при КТ с внутривенным контрастированием, сравнивались с прямой денситометрией удаленных препаратов ПЖ. Авторами выявлена положительная корреляция полученных при КТ результатов со значениями плотности стромы, измеренной на препарате; определены взаимосвязи

между плотностью стромы опухоли и значениями общей и безрецидивной выживаемости пациентов после хирургического лечения рака ПЖ. Кроме того, R.J. Torphy и соавт. описали большую эффективность адьювантной химиотерапии у пациентов с низкой плотностью опухоли [24].

Использование в нашем исследовании нормализованных коэффициентов контрастирования по методике, описанной в работе R.J. Torphy и соавт. [24], не позволило выявить изменения характера контрастирования у пациентов с ХП после панкреонекроза и с кальцифицирующим ХП. Вероятно, это связано с тем, что способ обработки результатов денситометрии отдельных зон интереса нивелировал тонкие изменения контрастирования при ХП.

Y. Hashimoto и соавт. успешно применили методику оценки соотношения контрастирования ПЖ в венозную фазу с целью неинвазивной оценки плотности тканей ПЖ для стратификации риска несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза с формированием панкреатических фистул, что может улучшить ранние результаты панкреатодуоденальных резекций. В исследовании Y. Hashimoto значение соотношения контрастирования  $\leq 1$  соответствовало «мягкой» ПЖ с менее выраженным фиброзом и повышенным риском развития панкреатической фистулы [30].

Применяя методику оценки контрастирования ПЖ, представленную Y. Hashimoto и соавт., мы выявили статистически значимую связь более высокого значения медианы соотношения контрастирования ( $> 1,01$ ) у пациентов с кальцифицирующим ХП, а следовательно, с более выраженным фиброзом ПЖ. Это позволяет утверждать, что показатель соотношения контрастирования ПЖ отражает качественные изменения в ПЖ, обусловленные фиброзом при ХП. Повышенное контрастирование стромы опухоли связано с миграцией молекул контрастного препарата в межклеточное пространство, которое в условиях фиброза дольше и в большем количестве, чем в норме, задерживает контрастный препарат [39–41].

С учетом типового характера течения фиброза как патофизиологического процесса [37] полученные нами результаты соответствуют данным Н. Nata и соавт. Согласно последним, количество фиброзных изменений в строме рака ПЖ у пациентов с контрастированием опухоли средней выраженности статистически значимо выше, чем у больных со слабым контрастированием опухоли [38]. Таким образом, обнаруженное нами повышение соотношения контрастирования ПЖ у пациентов с кальцифицирующим ХП свидетельствует о более выраженном фиброзе у таких больных и укладывается в современную концепцию развития ХП [1, 2].

Несмотря на принципиальную схожесть патофизиологических процессов при фиброзе стромы ПЖ при раке и ХП, неодинаковая проницаемость сосудов в строме ПЖ и незрелых сосудов опухоли может затруднять прямое сравнение результатов оценки контрастирования в различных исследованиях [42]. Это может быть объяснено противоположностью наших результатов и данных Y. Hattori и соавт., получивших отрицательную корреляционную связь между степенью развития фиброза и соотношением показателей плотности контрастированной паренхимы в артериальную фазу с плотностью контрастированной крови в аорте [40].

Кроме того, причиной отличий наших результатов от сведений Y. Hattori и соавт. является применение нами методики Y. Hashimoto, обобщающей показатели контрастирования в панкреатическую и венозную фазы, в то время как Y. Hattori и соавт. проводили пофазный анализ результатов КТ. Они обращают внимание на то, что контрастирование

в венозную фазу показывает накопление контрастного препарата в межклеточном пространстве [40].

Наше исследование имело ограничения, в частности не уточнялись возможные микроструктурные особенности строения стенки сосудов микроциркуляторного русла, которые могут претерпевать изменения при ХП и являться одной из причин выявленных изменений соотношения контрастирования. Кроме того, потенциальным ограничением в трактовке результатов стал денситометрический анализ в отдельных зонах интереса, как и в ряде других исследований [24, 30, 40]. Это ограничение можно преодолеть при увеличении зон интереса вплоть до анализа всей железы, что планирует осуществить в будущем.

Требуются дальнейшие исследования, которые смогут определить степень выраженности фиброза, достаточную для ремоделирования микроциркуляции в ПЖ, что будет приводить к изменениям характера контрастирования и может отразиться на показателе соотношения контрастирования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с кальцифицирующим хроническим панкреатитом (ХП), характеризующимся более длительным течением, чем ХП, развившийся после панкреонекроза, выявлено снижение уровня фекальной панкреатической эластазы 1, соответствующее тяжелой степени экзокринной недостаточности. Однако вне зависимости от длительности заболевания концентрации С-пептида (показателя эндокринной недостаточности) в этих двух группах статистически значимо не различались.

Снижение уровня фибронектина у пациентов с тяжелым течением ХП может быть обусловлено эффектом длительного повышенного потребления ФН в связи с продолжающимся фиброзированием поджелудочной железы (ПЖ).

Нарастание фиброза ПЖ влияет на характер контрастирования ПЖ, что проявляется в повышении значения соотношения контрастирования при КТ. Это позволяет использовать данный показатель для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ у пациентов с ХП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Whitcomb D.C. Peering into the "Black Box" of the complex chronic pancreatitis syndrome. *Pancreas*. 2016; 45(10): 1361–4. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000715
- Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115(3): 322–39. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000535
- Uc A., Andersen D.K., Bellin M.D. et al. Chronic pancreatitis in the 21<sup>st</sup> century — research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016; 45(10): 1365–75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000713
- Shimizu K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23(suppl.1): S119–21. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05296.x
- Detlefsen S. Development, immunohistochemical analysis and diagnostic criteria of fibrosis in the normal pancreas, alcoholic chronic pancreatitis and autoimmune pancreatitis. Thesis for doctoral degree (PhD). Denmark; 2008. 62 p.
- Phoebe P. Pancreatic stellate cells and fibrosis. In: Grippo P.J., Munshi H.G., eds. *Pancreatic cancer and tumor microenvironment*. Trivandrum (India): Transworld Research Network; 2012: 29–53.
- Jaster R., Emmrich J. Crucial role of fibrogenesis in pancreatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1): 17–29. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.004
- Гальперин Э.И., Семененко И.А. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 12: 96–102. [Galperin E.I., Semenenko I.A. Fibrosis of pancreas in chronic pancreatitis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015; 12: 96–102. (in Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia20151296-102
- Sherman M.H. Stellate cells in tissue repair, inflammation, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2018; 38(1): 333–55. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062855
- Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009. 216 с. [Paklina O.V. Morphogenesis of chronic pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma. Doctoral Thesis. М.; 2009. 216 p. (in Russian)]
- Wu X., Wang K., Hua W. et al. Fibronectin induced ITGβ1/FAK-dependent apoptotic pathways determines the fate of degenerative NP cells. *J. Orthop. Res.* 2019; 37(2): 439–48. DOI: 10.1002/jor.24169
- von Au A., Vasel M., Kraft S. et al. Circulating fibronectin controls tumor growth. *Neoplasia*. 2013; 15(8): 925–38. DOI: 10.1593/neo.13762
- Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett.* 2015; 381(1): 252–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.12.027
- Bellows C.F., Brain J.D. Role of fibronectin in pancreatitis-associated lung injury. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48(8): 1445–52. DOI: 10.1023/a:1024739017789
- Adler G., Kropf J., Grobe E. et al. Follow-up of the serum levels of extracellular matrix components in acute and chronic pancreatitis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990; 20(5): 494–501. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1990.tb01891.x
- Dominguez-Muñoz J.E., Manes G., Büchler M. et al. Assessment of the fibrogenetic activity in chronic pancreatitis. The role of circulating levels of extracellular matrix components. *Int. J. Pancreatol.* 1993; 14(3): 253–9. DOI: 10.1007/BF02784934
- Thomas D., Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol. Cancer*. 2019; 18(14). URL: <https://rdcu.be/b53uj> (дата обращения — 01.08.2020).
- Maitra A. Tracking down the hedgehog's lair in the pancreas. *Gastroenterology*. 2010; 138(3): 823–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.021
- Dominguez-Muñoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34(5): 349–54. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459
- Takahashi K., Ehata S., Koinuma D. et al. Pancreatic tumor microenvironment confers highly malignant properties on pancreatic cancer cells. *Oncogene*. 2018; 37(21): 2757–72. DOI: 10.1038/s41388-018-0144-0
- Peng Y.P., Zhu X.L., Yin L.D. et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7: 185. URL: <https://rdcu.be/b53ur> (дата обращения — 26.07.2020).
- Eshmunov D., Schneider M.A., Tschuor C. et al. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(11): 992–1003. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.04.003
- Lee S.C., Hong T.H., Kim O.-H. et al. A novel way of preventing postoperative pancreatic fistula by directly injecting profibrogenic materials into the pancreatic parenchyma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1759. URL: <https://www.mdpi.com/656782> (дата обращения — 25.07.2020).
- Torphy R.J., Wang Z., True-Yasaki A. et al. Stromal content is correlated with tissue site, contrast retention, and survival in pancreatic adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol.* 2018; 2: P0.17.00121. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262879/> (дата обращения — 25.07.2020).
- Venkateshwari A., Manjari K.S., Krishnaveni D. et al. Role of plasma MMP 9 level in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2011; 26(2): 136–9. DOI: 10.1007/s12291-010-0103-1
- Винокурова Л.В., Варванина Г.Г., Смирнова А.В. и др. Особенности изменений матричных металлопротеиназ

- при заболеваниях поджелудочной железы. *Доктор.Ру*. 2017; 2(131): 33–7. [Vinokurova L.V., Varvanina G.G., Smirnova A.V. et al. Specific features of matrix metalloproteinase level changes in pancreatic disorders. *Doctor.Ru*. 2017; 2(131): 33–7. (in Russian)]
27. Adrych K. Increase in transforming growth factor  $\beta$ -1, laminin, and hyaluronic acid serum concentrations in advanced chronic pancreatitis. *Gastroenterologia Polska*. 2010; 17(2): 98–102.
  28. Mateen M.A., Muheet K.A., Mohan R.J. et al. Evaluation of ultrasound based acoustic radiation force impulse (ARFI) and eSie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatory pancreatic diseases. *JOP*. 2012; 13(1): 36–44.
  29. Shi Y., Liu Y., Gao F. et al. Pancreatic stiffness quantified with MR elastography: relationship to postoperative pancreatic fistula after pancreaticoenteric anastomosis. *Radiology*. 2018; 288(2): 476–84. DOI: 10.1148/radiol.2018170450
  30. Hashimoto Y., Sclabas G.M., Takahashi N. et al. Dual-phase computed tomography for assessment of pancreatic fibrosis and anastomotic failure risk following pancreatoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2011; 15(12): 2193–204. DOI: 10.1007/s11605-011-1687-3
  31. Bieliuniene E., Brøndum Frøkjær J., Pocekevicius A. et al. CT- and MRI-based assessment of body composition and pancreatic fibrosis reveals high incidence of clinically significant metabolic changes that affect the quality of life and treatment outcomes of patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): 649. DOI: 10.3390/medicina55100649
  32. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2019; 248(4): 225–38. DOI: 10.1620/tjem.248.225
  33. Sasikala M., Talukdar R., Pavankumar kumar P. et al.  $\beta$ -cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(7): 1764–72. DOI: 10.1007/s10620-012-2086-7
  34. Kramer C.K., Choi H., Zinman B. et al. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care*. 2014; 37(4): 1116–23. DOI: 10.2337/dc13-2591
  35. Винокурова Л.В., Лесько К.А., Бордин Д.С. и др. Поиск новых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 163(3): 24–30. [Vinokurova L.V., Lesko K.A., Bordin D.S. et al. Research of new approaches of differential diagnosis of pancreatic lesions. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 163(3): 24–30. (in Russian)]
  36. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах. М.: МЕДпресс-информ; 2012. Т. 1: 102–20. [Prokop M., Galinsky M. *Spiral and multislice computer-aided tomography. Work book, 2 volumes*. М.: MEDpress-inform; 2012. Vol. 1: 102–20. (in Russian)]
  37. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.* 2012; 18(7): 1028–40. DOI: 10.1038/nm.2807
  38. Hata H., Mori H., Matsumoto S. et al. Fibrous stroma and vascularity of pancreatic carcinoma: correlation with enhancement patterns on CT. *Abdom. Imaging*. 2010; 35(2): 172–80. DOI: 10.1007/s00261-008-9460-0
  39. Yun G., Kim Y.H., Lee Y.J. et al. Tumor heterogeneity of pancreas head cancer assessed by CT texture analysis: association with survival outcomes after curative resection. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 7226. URL: <https://rdcu.be/b53u3> (дата обращения — 25.07.2020).
  40. Hattori Y., Gabata T., Matsui O. et al. Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multidetector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(25): 3114–21. DOI: 10.3748/wjg.15.3114
  41. Sumiyoshi T., Shima Y., Okabayashi T. et al. Comparison of pancreatic acinar cell carcinoma and adenocarcinoma using multidetector-row computed tomography. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(34): 5713–9. DOI: 10.3748/wjg.v19.i34.5713
  42. McDonald D.M., Baluk P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. *Cancer Res.* 2002; 62(18): 5381–5. 

Поступила / Received: 15.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 07.10.2020

# Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы

И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, О.В. Ефимова<sup>1,2</sup>, Т.И. Романова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1»; Россия, г. Новосибирск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) и сравнить эти показатели.

**Дизайн:** наблюдательное многоцентровое клиническое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев».

**Материалы и методы.** В исследование включены 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП, 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту. Уровни липидов сыворотки крови определяли по стандартным методикам.

**Результаты.** Гиперхолестеринемия чаще выявлялась при ХП (58,8%), чем при ОП (40,9%,  $p = 0,049$ ) или РПЖ (15,6%,  $p = 0,000$ ). Частота гипертриглицеридемии не различалась. Гипоальфахолестеринемия чаще встречалась при РПЖ (80,0%), чем при ОП (45,5%,  $p = 0,001$ ) или ХП (27,8%,  $p = 0,000$ ). Выявлена прямая связь повышения содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 ммоль/л с риском ХП (Exp (B) = 21,618; 95%-ный ДИ: 4,741–98,582,  $p = 0,000$ ) и обратная — с риском РПЖ (Exp (B) = 0,015; 95%-ный ДИ: 0,002–0,092,  $p = 0,000$ ). Найдена также связь уровня общего ХС (ОХС) с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7% (Exp (B) = 0,623; 95%-ный ДИ: 0,389–0,996,  $p = 0,048$ ), «определенного» ХП — на 47,4% (Exp (B) = 0,526; 95%-ный ДИ: 0,305–0,908,  $p = 0,021$ ).

**Заключение.** Гиперхолестеринемия чаще всего выявлялась при ХП, гипоальфахолестеринемия — при РПЖ; частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь уровня ХС ЛПВП с риском ХП, обратная — с риском РПЖ. Уровень ОХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дислипидемия, липиды крови.

**Вклад авторов:** Григорьева И.Н. — разработка концепции, дизайна исследования, анализ данных, утверждение рукописи для публикации; Ефимова О.В. — сбор, обработка материала, анализ данных, написание текста рукописи; Романова Т.И. — обработка материала, анализ данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Источник финансирования:** Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

**Для цитирования:** Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Романова Т.И. Липиды крови и частота дислипидемий у больных острым и хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 15–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

## Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer

I.N. Grigoryeva<sup>1</sup>, O.V. Efimova<sup>1,2</sup>, T.I. Romanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

<sup>2</sup> Municipal Infection Clinical Hospital No.1; 90a O. Zhilina Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

## ABSTRACT

**Study Objective:** to determine blood lipids and incidence of dyslipidemia in patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreas cancer (PC), and to compare them.

**Study Design:** observational multicentral single-arm cross section clinical case series.

Григорьева Ирина Николаевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7198-3163. <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>. E-mail: [igrigorieva@ngs.ru](mailto:igrigorieva@ngs.ru)

Ефимова Ольга Васильевна — врач-гастроэнтеролог ГБУЗ НСО ГИКБ № 1; аспирант НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. О. Жилиной, д. 90а. eLIBRARY.RU SPIN: 7447-9338. <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>. E-mail: [kukisyak@mail.ru](mailto:kukisyak@mail.ru)

Романова Татьяна Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 5333-2369. <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>. E-mail: [igrigorieva@ngs.ru](mailto:igrigorieva@ngs.ru)



**Materials and Methods.** The study enrolled 44 patients with AP, 97 patients with CP, 45 with PC; age and sex composition of groups was comparable. Blood lipids were measured using standard methods.

**Study Results.** Hypercholesterolemia was more common in CP (58.8%), whereas in AP it was (40.9%,  $p = 0.049$ ) or PC (15.6%,  $p = 0.000$ ). The rate of hypertriglyceridemia was comparable. Hypoalphacholesterolemia was more common in PC (80.0%), whereas in AP it was (45.5%,  $p = 0.001$ ) or CP (27.8%,  $p = 0.000$ ). There is direct association between increased high density lipoprotein cholesterol (HDLP-C) per 1 mmol/L with CP risk (Exp (B) = 21.618; 95% CI: 4.741–98.582,  $p = 0.000$ ) and invert association with PC risk (Exp (B) = 0.015; 95% CI: 0.002–0.092,  $p = 0.000$ ). There is also a correlation between total cholesterol and pancreonecrosis and “specific” CP: increase of 1 mmol/L in total cholesterol results in pancreonecrosis risk reduction of 37.7% (Exp (B) = 0.623; 95% CI: 0.389–0.996,  $p = 0.048$ ), “specific” CP — of 47.4% (Exp (B) = 0.526; 95% CI: 0.305–0.908,  $p = 0.021$ ).

**Conclusion.** Hypercholesterolemia was more often diagnosed in CP, hypoalphacholesterolemia — in PC; hypertriglyceridemia was comparable. There is a direct correlation between HDLP-C and PC and inverse correlation — with risk of pancreac cancer. Total cholesterol was reversely associated with the risk of pancreonecrosis and specific CP. The evidence determines the need in additional study of association between pancreatic diseases and blood lipids.

**Keywords:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, дислипидемия, blood lipids.

**Contributions:** Grigorieva, I.N. — study concept, design, data analysis, approval of the manuscript for publication; Efremova, O.V. — data collection, processing and analysis, manuscript preparation; Romanova, T.I. — raw data processing, data analysis.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**Source of funding:** The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. AAAA-A17-117112850280-2.

**For citation:** Grigoryeva I.N., Efimova O.V., Romanova T.I. Blood Lipids and Incidence of Dyslipidemia in Patients with Acute and Chronic Pancreatitis and Pancreas Cancer. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 15–20. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-15-20

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время часто изучают ассоциации между факторами риска хронических неинфекционных заболеваний и такими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания, АГ, желчнокаменная болезнь [1], СД 2 типа, болезни органов дыхания, хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, онкологические болезни некоторых локализаций [2]. Традиционно повышенный уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови связывают с риском сердечно-сосудистых заболеваний [3], вместе с тем авторы приводят противоречивые результаты исследования связи между ОХС и риском развития острого панкреатита (ОП), хронического панкреатита (ХП), рака поджелудочной железы (РПЖ).

Гипертриглицеридемия более 10 ммоль/л занимает важное место в патогенезе ОП [4, 5], столь высокая концентрация триглицеридов в сыворотке крови встречается редко, поэтому представляют интерес исследования роли умеренной гипертриглицеридемии при ОП и ХП.

В работе S.V. Pedersen и соавт. (2016) доказано, что ОП может возникать при уровне триглицеридов 177 мг/дл [6]. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются этиологическими факторами ХП, согласно классификациям TIGAR-O (1994) и M-ANNHEIM (2007) [4], однако роль нарушений липидного обмена в развитии отдельных этиологических форм ХП (алкогольной, билиарнозависимой) остается малоизученной. Данные о влиянии дислипидемии на риск РПЖ весьма разноречивы [7].

**Цель исследования:** определить уровни липидов сыворотки крови и частоту дислипидемий у больных ОП, ХП, РПЖ и сравнить эти показатели.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» за период 2014–2019 гг. в ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая инфекционная больница № 1» (ГБУЗ НСО ГИКБ № 1), ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГБУЗ НСО ГНОКБ), Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины — филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского

отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) обследованы 44 больных ОП, 97 пациентов с ХП и 45 с РПЖ, группы были сравнимы по полу и возрасту.

Письменное информированное согласие на участие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ НСО ГИКБ № 1 и ГБУЗ НСО ГНОКБ.

Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии.

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования поджелудочной железы [4]. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных исследований поджелудочной железы (УЗИ, КТ или МРТ) и лабораторных тестов (определения уровней гликемии, эластазы 1 кала) с учетом критериев M-ANNHEIM.

«Определенный» ХП диагностировался при наличии одного или нескольких из следующих критериев: кальцификации поджелудочной железы, умеренных или тяжелых изменений ее протоков, выраженной постоянной экзокринной недостаточности поджелудочной железы. «Вероятный» ХП: легкие изменения протоков поджелудочной железы, псевдокиста, патологические результаты функциональных тестов (эластазы 1 кала), эндокринная недостаточность. При наличии типичной клинической картины в отсутствие критериев «вероятного» и «определенного» ХП выставлялся диагноз «пограничного» ХП [4].

У всех больных по стандартным методикам определены уровни липидов сыворотки крови: ОХС, ХС ЛПВП, триглицеридов. Концентрации ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и ХС, не связанного с ЛПВП (ХС неЛПВП), рассчитывали по формулам.

Гиперхолестеринемией считали уровень ОХС > 5,0 и/или уровень ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; гипертриглицеридемией — уровень триглицеридов натощак > 1,7 ммоль/л [3]. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: КА = (ОХС – ХС ЛПВП)/ЛПВП.

Выявленные нарушения липидного обмена были разделены по фенотипам гиперлипидемии согласно классификации ВОЗ. Для анализа полученных результатов выделили

три группы: больные ОП (n = 44; 61,4% мужчин и 38,6% женщин; средний возраст — 51,1 ± 1,6 года, средний ИМТ — 24,2 ± 0,7 кг/м<sup>2</sup>), больные ХП (n = 97; 19,6% мужчин и 80,4% женщин; средний возраст — 54,5 ± 1,2 года, средний ИМТ — 26,3 ± 0,5 кг/м<sup>2</sup>), больные РПЖ (n = 45; 48,9% мужчин и 51,1% женщин, средний возраст — 58,3 ± 1,1 года, средний ИМТ — 26,2 ± 0,7 кг/м<sup>2</sup>).

В соответствии с классификацией ОП В.С. Савельева (2004), выявили 20 (45,5%) пациентов с отечным ОП и 24 (54,5%) с панкреонекрозом [4]. По классификации ХП M-ANNHEIM (Schneider A., 2007) в нашем исследовании больные ХП распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП — 44 (45,4%), «вероятный» ХП — 41 (42,2%), «определенный» ХП — 12 (12,4%) [4]. У 41 (91,1%) больного РПЖ выявлена аденокарцинома поджелудочной железы и у 4 (8,9%) — нейроэндокринный рак. Распределение пациентов с РПЖ по стадии болезни: Т1-Т2 — 26 (57,8%), Т3 — 13 (28,9%) и Т4 — 6 (13,3%).

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ SPSS (13.0). Проверку нормальности распределения признака проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, сравнение частот качественных признаков — с помощью критерия  $\chi^2$  и t-критерия Стьюдента, ОР с 95%-ным ДИ — по таблице сопряженности с поправкой Мантеля — Хенцеля.

При отсутствии нормального распределения исследуемых показателей вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й проценти (Q1 и Q3), для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применялся метод Манна — Уитни. Для выявления и оценки силы связи между двумя

рядами количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter) и пошаговой обратной регрессией (метод Вальда). Exp (В) (экспонента В) показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу [8]. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Анализ распределения признака (критерий Колмогорова — Смирнова) выявил ненормальное распределение показателей липидов сыворотки крови (ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛОНП, ХС ЛПНП, ХС нелПВП) у больных ОП, ХП и РПЖ, поэтому сравнительный анализ проведен методом Манна — Уитни. Концентрации липидов у участников исследования представлены в таблице 1. Среди обследованных наиболее высокие уровни ОХС, ХС ЛПНП выявлены у больных ХП, наиболее низкие — у больных РПЖ. Показатели триглицеридов в группах не различались. У пациентов с РПЖ отмечены наиболее низкое содержание ХС ЛПВП и наиболее высокий КА.

У больных ОП и ХП концентрации ОХС различались в зависимости от формы болезни: у лиц с панкреонекрозом средний уровень ОХС ниже, чем при отечном ОП: 4,1 (3,2; 5,4) ммоль/л против 5,5 (3,7; 6,3) ммоль/л, p = 0,037. У больных «определенным» ХП средний уровень ОХС (4,5 (3,8; 6,0) ммоль/л) был ниже, чем при «пограничном» (6,2 (4,6; 6,7) ммоль/л, p = 0,021), при «вероятном» ХП он значимо не отличался

Таблица 1 / Table 1

**Средние уровни липидов сыворотки крови (ммоль/л) и коэффициент атерогенности (КА) у обследованных больных, Me (Q1; Q3)  
Mean blood lipids (mmol/L) and atherogenic index (KA) in study subjects, Me (Q1; Q3)**

Показатели / Parameters	Острый панкреатит / Acute pancreatitis (n = 44) <sub>1</sub>	Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis (n = 97) <sub>2</sub>	Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer (n = 45) <sub>3</sub>	P
Общий холестерин (ХС) / Total cholesterol	4,3 (3,5; 5,9)	5,5 (4,6; 6,6)	3,5 (2,9; 4,4)	p <sub>1-2</sub> = 0,000 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,000
Триглицериды / Triglycerids	1,6 (1,3; 2,1)	1,6 (1,4; 2,2)	1,5 (1,2; 1,9)	p <sub>1-2</sub> = 0,502 p <sub>1-3</sub> = 0,236 p <sub>2-3</sub> = 0,060
ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) / High density lipoprotein cholesterol (HDLP-C)	1,2 (0,9; 1,3)	1,3 (1,1; 1,5)	0,7 (0,5; 1,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,000 p <sub>2-3</sub> = 0,000
ХС липопротеинов очень низкой плотности / Very low density lipoprotein cholesterol (VLDLP-C)	0,7 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)	0,6 (0,5; 0,8)	p <sub>1-2</sub> = 0,502 p <sub>1-3</sub> = 0,165 p <sub>2-3</sub> = 0,033
ХС липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein cholesterol (LDLP-C)	2,5 (1,8; 3,8)	3,4 (2,3; 4,4)	2,1 (1,7; 2,5)	p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,070 p <sub>2-3</sub> = 0,000
ХС нелПВП / Non-HDLP-C	3,3 (2,5; 4,6)	4,1 (3,1; 5,2)	2,8 (2,4; 3,2)	p <sub>1-2</sub> = 0,002 p <sub>1-3</sub> = 0,054 p <sub>2-3</sub> = 0,000
КА / AC	3,2 (2,6; 3,6)	3,2 (2,5; 3,8)	4,0 (2,8; 6,1)	p <sub>1-2</sub> = 0,927 p <sub>1-3</sub> = 0,003 p <sub>2-3</sub> = 0,001

от такового ни при «определенном», ни при «пограничном» ХП (5,5 (4,7; 6,5) ммоль/л,  $p > 0,05$  в обоих случаях).

При разных стадиях или формах РПЖ средние уровни ОХС практически не различались,  $p > 0,05$  во всех случаях.

По результатам логистического регрессионного анализа с зависимыми (ОП, ХП и РПЖ), независимыми переменными (возраст, ИМТ, уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП, ХС ЛПВП) выявлена прямая связь повышения содержания ХС ЛПВП на 1 ммоль/л с риском ХП (Exp (B) = 21,618; 95%-ный ДИ: 4,741–98,582,  $p = 0,000$ ) и обратная — с риском РПЖ (Exp (B) = 0,015; 95%-ный ДИ: 0,002–0,092,  $p = 0,000$ ).

Частота нарушений липидного обмена (гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гиперлипидемии, гипоальфахолестеринемии, дислипидемии) у участников представлена в таблице 2. Гиперхолестеринемия чаще выявлялась у больных ХП (58,8%), чем ОП (40,9%,  $\chi^2 = 3,9$ ,  $p = 0,049$ ), РПЖ (15,6%,  $\chi^2 = 23,2$ ,  $p = 0,000$ ). У пациентов с ОП частота гиперхолестеринемии не различалась при отечном ОП и панкреонекрозе, у мужчин и женщин, при билиарной и алкогольной этиологии ( $p > 0,05$  во всех случаях).

У лиц с ХП частота гиперхолестеринемии не зависела от этиологии, но отмечены гендерные различия: у женщин гиперхолестеринемия имела место в 3,2 раза чаще ( $n = 53$ , 67,9%), чем у мужчин ( $n = 4$ , 21,1%,  $\chi^2 = 13,9$ ,  $p = 0,000$ ). У больных «вероятным» ХП ( $n = 28$ , 68,3%) она наблюдалась чаще, чем при «определенном» ХП ( $n = 4$  (33,3%),  $\chi^2 = 4,7$ ,  $p = 0,029$ ).

Распространенность гиперхолестеринемии у больных ХП (58,8%) не отличалась от таковой в целом по России по данным исследования ЭССЕ-РФ (57,6%,  $t = 0,2$ ,  $p = 0,817$ ) [9]; у больных ОП (43,2%,  $t = 2,2$ ,  $p = 0,025$ ) и у больных РПЖ (15,6%,  $t = 5,7$ ,  $p = 0,000$ ) гиперхолестеринемия встречается реже.

Частота гипертриглицеридемии у обследованных была сопоставимой (см. табл. 2). Гиперлипидемию значительно реже выявляли у больных РПЖ (40,0%) по сравнению с больными ОП (61,4%,  $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,044$ ), ХП (73,2%,  $\chi^2 = 14,5$ ,  $p = 0,000$ ).

У пациентов с ОП не найдены значимые различия в частоте гиперлипидемии в зависимости от пола, этиологии и формы болезни.

У пациентов с ХП отмечены гендерные различия: у женщин гиперлипидемию диагностировали чаще (у 62 из 78, 79,5%), чем у мужчин (у 9 из 19, 47,4%);  $\chi^2 = 8,0$ ,  $p = 0,005$ . При этом частота гиперлипидемии не зависела от этиологии ХП,  $p > 0,05$ . У больных «определенным» ХП ( $n = 6$ , 50%) она имела место реже, чем при «вероятном» ( $n = 33$  (80,5%),  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,035$ ); у больных «пограничным» ХП распространенность гиперлипидемии значительно не отличалась от таковой в других группах ( $n = 32$  (72,7%),  $p > 0,05$  в обоих случаях).

У лиц с РПЖ не было гендерных различий в частоте гиперлипидемии. У больных с 1–2-й стадией РПЖ гиперлипидемия встречалась чаще, чем у больных 3-й стадией: 13 из 26 (50%) против 2 из 13 (15,4%);  $\chi^2 = 4,4$ ,  $p = 0,036$ .

У больных с гиперлипидемией распределение по фенотипам было следующим: при ОП частота IIa типа составляла 6 (22,2%), IIb типа — 12 (44,5%) и IV типа — 9 (33,3%); при ХП — 26 (36,6%), 31 (43,7%) и 14 (19,7%); при РПЖ — 2 (11,1%), 5 (27,8%) и 11 (61,1%) соответственно. У пациентов с ХП IIa фенотип обнаруживали значительно чаще, чем при РПЖ ( $t = 2,1$ ,  $p = 0,040$ ), при ОП распространенность IIa фенотипа не отличалась от таковой при ХП и РПЖ. Частота IIb фенотипа гиперлипидемии у больных ОП, ХП или РПЖ была сопоставимой; IV фенотип у больных РПЖ наблюдался существенно чаще, чем у пациентов с ХП ( $t = 3,7$ ,  $p = 0,000$ ), в отличие от случаев ОП ( $p = 0,073$ ).

Гипоальфахолестеринемия значительно чаще встречалась у участников с РПЖ, чем у больных ОП и ХП (см. табл. 2). Распространенность ее при ОП и ХП не зависела от пола, этиологии, формы болезни. У больных РПЖ частота гипоальфахолестеринемии также не различалась в зависимости от пола, стадии, формы рака.

Частота дислипидемии (гипоальфахолестеринемии или гиперлипидемии) у лиц с ОП (88,6%), ХП (78,4%), РПЖ (88,9%) была сопоставимой.

Таблица 2 / Table 2

Частота дислипидемий у обследованных больных, n (%)  
Rate of dyslipidemia in study subjects, n (%)

Дислипидемии / Dyslipidemia	Острый панкреатит / Acute pancreatitis (n = 44) <sub>1</sub>	Хронический панкреатит / Chronic pancreatitis (n = 97) <sub>2</sub>	Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer (n = 45) <sub>3</sub>	P
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	18 (40,9)	57 (58,8)	7 (15,6)	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,000$
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	21 (47,7)	45 (46,4)	16 (35,6)	$p_{1-2} = 0,513$ $p_{1-3} = 0,171$ $p_{2-3} = 0,151$
Гипоальфахолестеринемия / Hypoalphacholesterolemia	20 (45,5)	27 (27,8)	36 (80,0)	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,000$
Гиперлипидемия / Hyperlipidemia	27 (61,4)	71 (73,2)	18 (40,0)	$p_{1-2} = 0,113$ $p_{1-3} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,000$
Дислипидемия / Dyslipidemia	39 (88,6)	76 (78,4)	40 (88,9)	$p_{1-2} = 0,108$ $p_{1-3} = 0,616$ $p_{2-3} = 0,980$

У больных ОП распространенность дислипидемии не зависела от пола, этиологии, формы болезни, у больных РПЖ — от пола, стадии, формы рака.

Среди пациентов с ХП отмечены гендерные различия: дислипидемия чаще выявлена у женщин (84,6%), чем у мужчин (52,6%,  $\chi^2 = 9,2$ ,  $p = 0,002$ ). При «определенном» ХП (50,0%) она встречалась реже, чем при «вероятном» (87,8%,  $\chi^2 = 8,1$ ,  $p = 0,005$ ), при «пограничном» ХП (77,3%) — с сопоставимой частотой ( $p > 0,05$ ).

При пошаговой обратной регрессии с включением в зависимые переменные панкреонекроза, «определенного» ХП или 3–4-й стадии РПЖ и в независимые — возраста, пола, уровней ОХС и триглицеридов, КА выявлена связь уровня ОХС с панкреонекрозом и «определенным» ХП: на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск панкреонекроза снижался на 37,7% (Exp (B) = 0,623; 95%-ный ДИ: 0,389–0,996,  $p = 0,048$ ), «определенного» ХП — на 47,4% (Exp (B) = 0,526; 95%-ный ДИ: 0,305–0,908,  $p = 0,021$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами определена относительно низкая частота гиперхолестеринемии у больных РПЖ, ОП по сравнению со средней ее распространенностью в России, у больных ХП частота гиперхолестеринемии практически не отличалась от среднероссийских показателей. По литературным данным, гипертриглицеридемия положительно связана с риском развития и худшим прогнозом ОП [10]. В нашем исследовании гипертриглицеридемия не превышала 4 ммоль/л, связь между уровнями триглицеридов и ОП, ХП или РПЖ не выявлена. Кроме того, гипертриглицеридемия обеспечивает только 29% риска ОП [11].

В клиническом исследовании определена отрицательная связь концентраций аполипопротеина А-I и ХС ЛПВП с неблагоприятными клиническими исходами ОП [12]. В экспериментальной работе отмечены более высокие уровни ОХС ( $1,97 \pm 0,21$  против  $1,46 \pm 0,32$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ), триглицеридов ( $2,69 \pm 0,86$  против  $1,35 \pm 0,51$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и более низкое содержание ХС ЛПВП ( $0,46 \pm 0,07$  против  $0,68 \pm 0,11$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) у мышей с индуцированным ОП и ожирением, чем в контрольной группе мышей с ОП без ожирения [13].

По данным исследования Q. Ni и соавт. (2014), уровни ОХС, триглицеридов, ХС ЛПВП не различались у больных ХП и контрольной группы ( $p > 0,05$ ), в то время как уровни ХС ЛПВП в группе ХП были значимо ниже ( $p < 0,01$ ) [14].

В другом исследовании при сравнении больных ХП с ДЗс типа и группы контроля с СД «непанкреатического генеза», т. е. СД 1 и 2 типа, показано снижение уровня ОХС (164

против 183 мг/дл,  $p = 0,0028$ ). Авторы предположили, что концентрация ОХС у пациентов с ХП может более точно отражать экскреторную недостаточность поджелудочной железы, чем другие пищевые маркеры, такие как альбумин [15]. По нашим данным, на каждый 1 ммоль/л прироста содержания ОХС риск «определенного» ХП снижался на 47,4%.

По данным метаанализа (2015), ни в Европе, ни в Азии уровень ОХС не был ассоциирован с РПЖ, однако диетический холестерин может быть связан с повышенным риском РПЖ [16]. В корейском проспективном исследовании ( $n = 78\ 419$ ) получены позитивные и негативные результаты ассоциации содержания ОХС и рака, в целом авторы считают, что уровень ОХС связан с риском нескольких различных видов рака, хотя эти отношения заметно различались в зависимости от локализации рака [17].

В работе G.C. Kabat и соавт. (2018) выявлена обратная связь между сывороточным уровнем ХС ЛПВП и РПЖ [18].

Влияние гипоальфахолестеринемии на риск РПЖ практически не изучено. Наши результаты не противоречат имеющимся данным о значительной обратной связи между исходными уровнями ХС ЛПВП и частотой возникновения онкологических заболеваний: на каждые 10 мг/дл прироста концентрации ХС ЛПВП приходится 36%-ное снижение риска рака (95%-ный ДИ: 24–47%) ( $p < 0,001$ ), не зависящее от возраста, ИМТ, пола, курения и наличия СД [19].

В недавнем экспериментальном исследовании получены данные о протективном эффекте ХС в отношении онкогенеза: у мышей с повышенным уровнем ОХС после инъекции химического канцерогена развивались опухоли меньшего размера и в меньшем количестве [20].

Высокая частота гипоальфахолестеринемии у больных РПЖ косвенно подтверждает эпидемиологические данные об обратной зависимости между уровнем ХС ЛПВП и общей заболеваемостью раком [19]. В нашей работе выявлено, что на каждый 1,0 ммоль/л прироста уровня ХС ЛПВП приходится 98,5%-ное снижение риска развития РПЖ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперхолестеринемия чаще всего выявляла при хроническом панкреатите (ХП), гипоальфахолестеринемия — при раке поджелудочной железы (РПЖ); частота гипертриглицеридемии при описанных заболеваниях не различалась. Найдена прямая связь содержания холестерина (ХС) ЛПВП с риском ХП, обратная — с риском РПЖ. Уровень общего ХС был обратно ассоциирован с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полученные данные обуславливают необходимость дальнейшего изучения ассоциации заболеваний поджелудочной железы с уровнями липидов крови.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И. Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(6): 143–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I. Epidemiology and comorbidity of arterial hypertension and gallstone disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(6): 143–8. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-143-148
2. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. и др. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии полиморбидной патологии. *Клиническая медицина*. 2017; 95(8): 735–41 [Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M. et al. The role of risk factors for chronic non-communicable diseases in the development of transnosological polymorbidity in a modern therapeutic clinic. *Clinical Medicine*. 2017; 95(8): 735–41. (in Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-8-735-741

3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J*. 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука; 2011. 101 с. [Grigor'eva I.N. Acute and chronic pancreatitis. Novosibirsk: Science; 2011. 101 p. (in Russian)]
5. Grigor'eva I.N. Pancreatic cancer risk factors: a summary review of meta-analytical and prospective cohort studies part 1. Coffee and tea consumption. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 151(3): 93–6. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-151-03-93-96
6. Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern. Med*. 2016; 176(12): 1834–42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6875

7. Hu J., La Vecchia C., de Groh M. et al. Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23(2): 491–500. DOI: 10.1093/annonc/mdr155
8. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А. и др. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2017; 4: 5–26. [Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A. et al. The use of multiple logistic regression analysis in healthcare using the SPSS statistical software package. *Science and Healthcare.* 2017; 4: 5–26. (in Russian)]
9. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
10. Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. *Атеросклероз.* 2017; 13(1): 41–8. [Grigor'eva I.N. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis: progress and problems. *Atherosclerosis.* 2017; 13(1): 41–8. (in Russian)]
11. Hansen S.E.J., Madsen C.M., Varbo A. et al. Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: a population-based study of 118 000 individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(1): pii: dgz059. DOI: 10.1210/clinem/dgz059
12. Zhou C.L., Zhang C.H., Zhao X.Y. et al. Early prediction of persistent organ failure by serum apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute pancreatitis. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 476: 139–45. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.028
13. Miao Y.-F., Kang H.-X., Li J. et al. Effect of Sheng-jiang powder on multiple-organ inflammatory injury in acute pancreatitis in rats fed a high-fat diet. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(6): 683–95. DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.683
14. Ni Q., Yun L., Xu R. et al. Correlation between blood lipid levels and chronic pancreatitis. A retrospective case-control study of 48 cases. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(28): e331. DOI: 10.1097/MD.0000000000000331
15. Hirano K., Saito T., Mizuno S. et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver.* 2014; 8(5): 563–8. DOI: 10.5009/gnl13366
16. Wang J., Wang W.J., Zhai L. et al. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(12): 3711–19. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3711
17. Kitahara C.M., Berrington de González A., Freedman N.D. et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1592–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5200
18. Kabat G.C., Kim M.Y., Chlebowski R.T. et al. Serum lipids and risk of obesity-related cancers in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2018; 29(1): 13–24. DOI: 10.1007/s10552-017-0991-y
19. Jafri H., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(25): 2846–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.069
20. Qin W.H., Yang Z.S., Li M. et al. High serum levels of cholesterol increase anti-tumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice. *Gastroenterology.* 2020; 158(6): 1713–27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.028 

Поступила / Received: 12.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.05.2020



# Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью?

Н.Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н.В. Беляева<sup>2</sup>, Т.Л. Можина<sup>3</sup>, Н.Е. Моногарова<sup>4</sup>, Г.М. Лукашевич<sup>4</sup>, Л.А. Ярошенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Украинский клуб панкреатологов; Украина, г. Киев

<sup>2</sup> Медицинский центр «Медикап»; Украина, г. Одесса

<sup>3</sup> Центр здорового сердца доктора Крахмаловой; Украина, г. Харьков

<sup>4</sup> ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; Украина, г. Донецк

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать изменения метаболизма желчных кислот (ЖК), происходящие при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), оценить эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в их коррекции.

**Основные положения.** Между НАЖБП и НАЖБПЖ существует целый ряд сходств, среди которых выделяют дисбаланс синтеза ЖК и снижение уровня экспрессии фарнезоидного рецептора X (FXR). Одним из возможных методов лечения НАЖБП и НАЖБПЖ является коррекция биосинтеза ЖК и увеличение экспрессии FXR при помощи агонистов FXR. В статье рассмотрены результаты клинических и экспериментальных исследований, описывающих эффективность применения селективного агониста FXR — УДХК — при НАЖБП, НАЖБПЖ.

**Заключение.** Многофакторный механизм действия УДХК, включающий противовоспалительную, антиоксидантную, цитопротективную и антиапоптотическую активность, способность нормализовать углеводный, липидный обмен и активировать FXR, может стать основанием для включения препарата в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, урсодезоксихолевая кислота.

**Вклад авторов:** Губергриц Н.Б. — разработка концепции статьи, проверка рукописи перед публикацией; Беляева Н.В. — обработка литературных источников, анализ и интерпретация данных; Можина Т.Л. — подготовка рукописи к публикации; Моногарова Н.Е. — проверка критически важного содержания; Лукашевич Г.М. — оформление статьи; Ярошенко Л.А. — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Можина Т.Л., Моногарова Н.Е., Лукашевич Г.М., Ярошенко Л.А. Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью? Доктор.Ру. 2020; 19(7): 21–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-21-30

## Bile Acids and Nonalcoholic Fatty Liver and Pancreas Disease: Going Together?

N.B. Gubergritz<sup>1</sup>, N.V. Belyaeva<sup>2</sup>, T.L. Mozhina<sup>3</sup>, N.E. Monogarova<sup>4</sup>, G.M. Lukashevich<sup>4</sup>, L.A. Yaroshenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Pancreatologist Club; 26 40-letiya Oktyabrya Str., Kiev, Ukraine 030039

<sup>2</sup> Medicap Medical Centre; 17 Academician Korolev Str., Odessa, Ukraine 65114

<sup>3</sup> Healthy Heart Centre of Doctor Krakhmalova; 58B Tselinogorskaya Str., Kharkov, Ukraine 61000

<sup>4</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, 16 Ilyich Prosp., Donetsk 83003

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to analyse changes in bile acids (BA) metabolism due to nonalcoholic fatty liver disease (NAFL), nonalcoholic fatty pancreas disease (NAFP); to assess the efficiency of ursodeoxycholic acid (UDCA) for their correction.

Губергриц Наталья Борисовна — д. м. н., профессор, президент Украинского клуба панкреатологов. 030039, Украина, г. Киев, ул. 40-летия Октября, д. 26. <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net

Беляева Надежда Владимировна — к. м. н., врач-гастроэнтеролог медицинского центра «Медикап». 65114, Украина, г. Одесса, ул. Академика Королева, д. 17. E-mail: 771984@gmail.com

Можина Татьяна Леонидовна (автор для переписки) — к. м. н., врач-консультант Центра здорового сердца доктора Крахмаловой. 61000, Украина, г. Харьков, ул. Целиноградская, д. 58Б. <https://orcid.org/0000-0001-8239-6093>. E-mail: UtotchkaChipie@gmail.com

Моногарова Надежда Егоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 8971-7702. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Лукашевич Галина Михайловна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 9179-2913. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru

Ярошенко Любовь Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица ГОУ ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.ru



**Key Points.** NAFL and NAFLP have much in common, including BA synthesis imbalance and reduced farnesoid X receptor (FXR) expression. One possible therapy of NAFL and NAFLP is BA synthesis correction and increase in FXR expression using FXR agonists. The article discusses clinical and experimental trials of the efficiency of selective FXR agonist — UDCA — in NAFL and NAFLP.

**Conclusion.** The multifactorial UDCA mechanism of action including anti-inflammatory, antioxidant, cytoprotective and antiapoptotic actions, can normalise carbohydrate, lipid metabolism and activate FXR; it can justify medicine inclusion into NAFL and NAFLP therapeutic regimens.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic fatty pancreas disease, ursodeoxycholic acid.

**Contributions:** Gubergritz, N.B. — article concept, review before publication; Belyaeva, N.V. — review of literature, data analysis and interpretation; Mozhina, T.L. — article preparation for publication; Monogarova, N.E. — review of critically important material; Lukashevich, G.M. — article preparation; Yaroshenko, L.A. — thematic publications reviewing.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Gubergritz N.B., Belyaeva N.V., Mozhina T.L., Monogarova N.E., Lukashevich G.M., Yaroshenko L.A. Bile Acids and Nonalcoholic Fatty Liver and Pancreas Disease: Going Together? Doctor.Ru. 2020; 19(7): 21–30. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-21-30

**П**ечень и поджелудочная железа (ПЖ) — два, казалось бы, абсолютно непохожих органа пищеварительной системы, имеющие различную гистологическую структуру и анатомическое строение, выполняющие кардинально отличные функции, соприкасающиеся только опосредовано. Однако они тесно взаимосвязаны друг с другом.

Одной из патологий, сказывающихся на состоянии как печени, так и ПЖ, является метаболический синдром. Помимо широко известных «кардиологических» проявлений, он имеет «гастроэнтерологические» составляющие — неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольную жировую болезнь ПЖ (НАЖБПЖ). Эти нозологии объединяет сходство патофизиологических процессов и естественного течения: инициальная жировая инфильтрация (стеатоз печени, ПЖ) носит прогрессирующий характер и трансформируется в активный воспалительный процесс (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и стеатопанкреатит) с последующим формированием фиброзной ткани (фиброз и цирроз печени, фиброз ПЖ) и злокачественной малигнизацией (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), рак ПЖ) [1–5].

Поразительное сходство НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивают часто одновременное или последовательное развитие обеих патологий, ведь их сочетанное течение наблюдают в 50–80% случаев [2–5]. Это повлекло за собой появление постулата о необходимости проведения диагностического поиска не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ при обнаружении признаков метаболического синдрома, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ [2, 6, 7].

Объединяют НАЖБП и НАЖБПЖ не только сходство патогенетических механизмов, естественного течения, клинических проявлений, но и отсутствие четких стандартов, определяющих лечебную тактику. Вполне вероятно, что существует несколько нитей, соединяющих НАЖБП и НАЖБПЖ, и одной из таких нитей могут быть желчные кислоты (ЖК).

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СКОВАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕПЬЮ

К сожалению, патогенетические особенности возникновения и прогрессирования НАЖБП и НАЖБПЖ изучены недостаточно полно. Исторически сложилось так, что в поле зрения врачей сначала попала НАЖБП, и только со временем, по мере расширения знаний о естественном течении этой патологии и метаболического синдрома, были сформулированы первые представления о НАЖБПЖ. В настоящее время высказываются мнения о тесной связи указанных нозологий, при этом большое внимание уделяется оси «тонкий кишечник — печень/ПЖ — жировая ткань» [3–5].

Среди множества теорий, объясняющих развитие НАЖБП и НАЖБПЖ, выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждению клеток, формированию фиброза [1–5]. Центральное место в этой теории занимают адипоциты, способные высвобождать цитокины, активирующие процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, вызывающие развитие инсулинорезистентности.

Еще одним мощным фактором, создающим условия для появления и формирования инсулинорезистентности, является нарушение метаболизма ЖК, которое вместе с ростом концентраций вторичных ЖК рассматривается в качестве одного из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ [8].

## ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ТЕСНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса синтеза ЖК с преобладанием альтернативного способа их образования [8]. Такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутрипеченочным накоплением, что способствует поражению печени [9]. При стеатозе печени и НАСГ констатируют изменение общего количества и спектра ЖК: возрастание сывороточных концентраций гликохенодеоксихолата, гликохолата и таурохолата [10, 11], отмечена также прямая зависимость между метаболическим фенотипом, инсулинорезистентностью и уровнем ЖК при НАСГ [12].

Регуляция синтеза ЖК происходит преимущественно посредством активации ядерных рецепторов, таких как фареиноидный рецептор X (FXR), G-белковый рецептор (TGR5), прегнан-Х-рецептор, рецептор витамина D [13].

Большинство ЖК связываются с FXR, который играет важную роль в метаболизме ЖК, глюкозы и липидов [8, 13]. FXR экспрессируется в различных тканях и органах, наиболее высокие уровни экспрессии зафиксированы в печени и почках, подвздошной кишке, ПЖ и надпочечниках [13].

Основной функцией FXR является контроль синтеза и энтерогепатической циркуляции ЖК [8, 13]. FXR влияет на гомеостаз липидов в печени посредством малого гетеродимерного партнера (SHP), который уменьшает экспрессию белка, связывающего стерол-регулирующие элементы 1 (SREBP-1). Последний также регулирует экспрессию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- $\alpha$ , способных индуцировать  $\beta$ -окисление жирных кислот.

Именно после открытия FXR ЖК перестали рассматриваться с точки зрения биологически активных веществ,

принимаящих участие только в процессе пищеварения. Доказано, что эти естественные лиганды FXR принимают участие в контроле уровней жиров, глюкозы, энергетическом метаболизме (рис. 1) [14].

Метаболизм триглицеридов регулируется посредством FXR/SHP-сигнального пути. В липогенезе участвует множество ферментов: ацетил-СоА-карбоксилаза, синтаза жирных кислот, глюкозо-6-фосфатаза. Их функциональная активность регулируется SHP. Один из наиболее важных регуляторов синтеза жирных кислот и триглицеридов — SREBP-1c, активность которого может ингибироваться SHP [13].

ЖК способны оказывать значительное влияние на состояние и функциональную активность кишечной микробиоты, а изменение состава ЖК является важным регулятором микробиома кишечника (рис. 2). Вторичные ЖК сильнее активируют FXR и TGR5, чем первичные [15].

Такое многообразие благоприятных эффектов, развивающихся при активации FXR, послужило основанием для поиска и разработки агонистов этого рецептора. Предполагается,

что усиление экспрессии FXR окажет благоприятное действие при НАЖБП и, вероятно, при НАЖБПЖ, позволив значительно минимизировать последствия вялотекущего воспалительного процесса.

**УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕЛЮЮ**

Среди множества средств, обладающих способностью активировать FXR, стоит обратить пристальное внимание на один из естественных лигандов этого рецептора — урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). УДХК обладает антихолестатическим и антиапоптотическим, а также антиоксидантным, цитопротекторным, антифибротическим, гипохолестеринемическим, иммуномодулирующим, гепатопротекторным свойствами, которые могут использоваться в лечении НАЖБП/НАЖБПЖ.

Рис. 1. Роль фарнезоидного рецептора X (FXR) в регуляции метаболизма глюкозы и липидов (по [14]).

Активация FXR желчными кислотами или синтетическими агонистами приводит к падению уровней триглицеридов в плазме крови посредством снижения экспрессии SREBP-1, преимущественно в гепатоцитах. Активация FXR также увеличивает экспрессию аполипопротеина Apo CII и снижает экспрессию Apo CIII и ANGPTL-3, что способствует стимуляции активности липопротеинлипазы. FXR опосредует угнетение параоксоназы 1 для инактивации проатерогенных липидов, усиливает β-окисление жирных кислот и улучшает клиренс липопротеинов очень низкой плотности и хиломикронов. С другой стороны, активация FXR в β-клетках усиливает Акт-фосфорилирование и содействует транслокации GLUT-2 на апикальной мембране, увеличивая поглощение глюкозы. FXR-KLF11-сигнальный путь играет значимую роль в регуляции транскрипции и секреции инсулина. FXR-SHP-отрицательный регуляторный каскад способен влиять на глюконеогенез в печени

Fig. 1. Role of farnesoid X receptor (FXR) in regulation of glucose and lipids metabolism ([14]). FXR activation with bile acids and synthetic agonists results in reduced plasma triglycerids caused by reduced SREBP-1 expression, primarily in hepatic cells. Besides, FXR activation stimulates Apo CII expression and reduces Apo CIII and ANGPTL-3 expression, thus facilitating lipoprotein lipase activity. FXR mediates paraoxonase 1 inhibition to inactivate pro-atherogenic lipids, boosts β-oxidation of fatty lipids, and improves clearance of very low density lipoproteins and chylomicrons. On the other hand, FXR activation in β-cells promotes Akt-phosphorylation and facilitates GLUT-2 translocation on apical membrane, thus increasing glucose uptake. FXR-KLF11-signal pathway plays an important role in insulin transcription and secretion regulation. FXR-SHP-negative regulatory cascade can impact hepatic gluconeogenesis

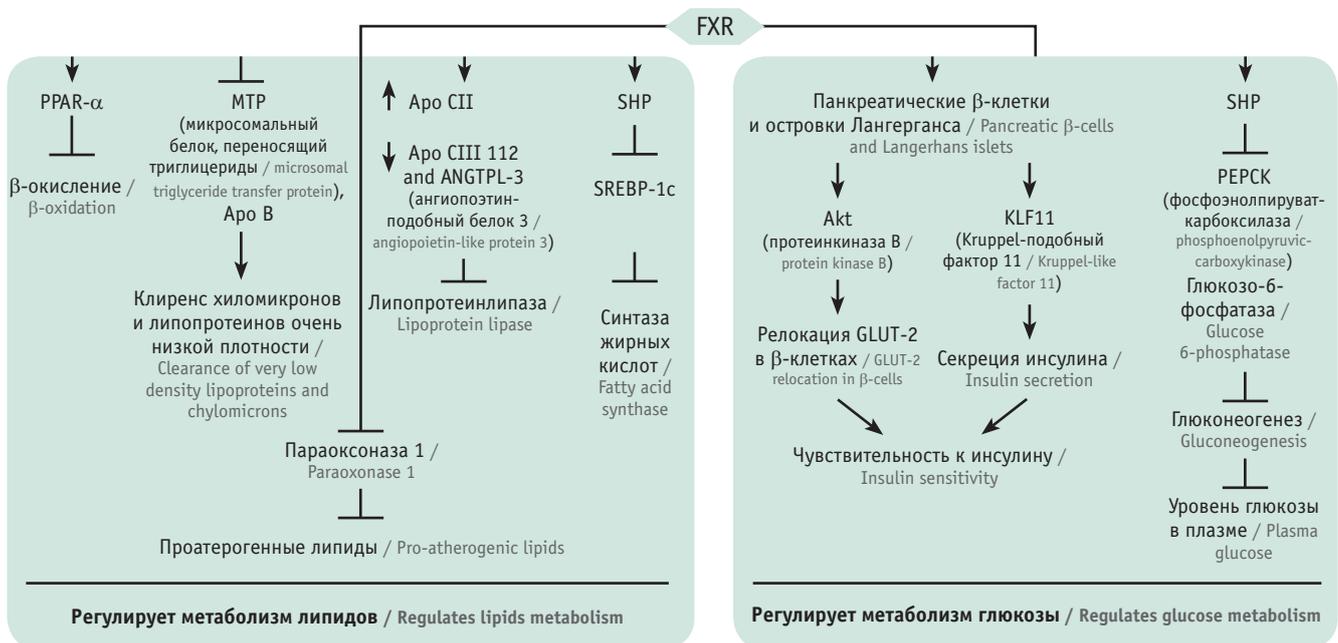
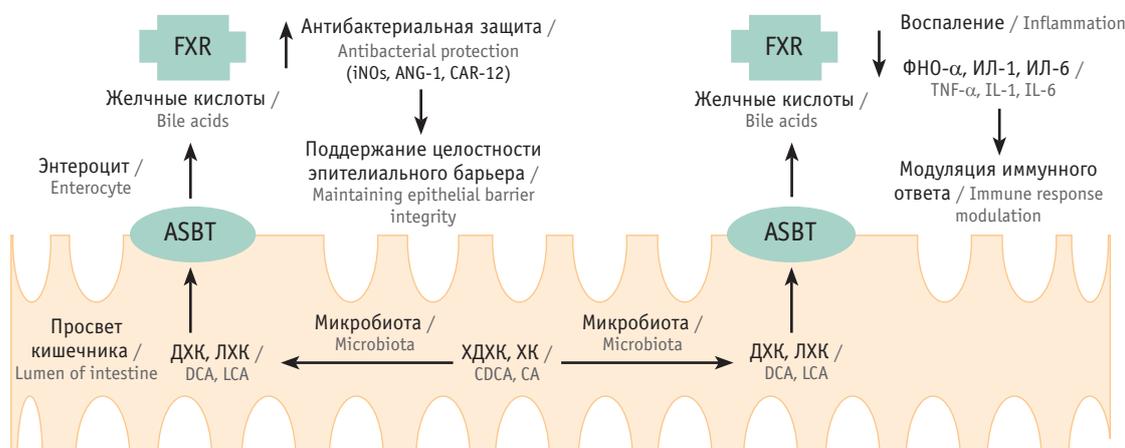


Рис. 2. Взаимосвязь между желчными кислотами, фарнезональным рецептором X (FXR) и микробиотой кишечника (по [14]). Активация FXR приводит к увеличению экспрессии мРНК-индуцибельной NO-синтазы (iNOs), ANG-1, CAR-12, которые принимают участие в антибактериальной защите, продуцируя антимикробные пептиды (iNOs, ANG-1) или помогая поддерживать интестинальный pH (CAR-12). Все это играет важную роль в поддержании гомеостаза интестинального содержимого и целостности эпителиального барьера. Активация FXR способствует супрессии воспалительных генов (фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6) и усиливает антибактериальное действие. *Примечание: ДХК — дезоксихолевая кислота, ЛХК — литохоловая кислота, ХДХК — хенодезоксихолевая кислота, ХК — холевая кислота, ASBT — апикальный натрий-зависимый переносчик желчных кислот*

Fig. 2. Association between bile acids, farnesoid X receptor (FXR) and gastrointestinal microbiota ([14]). FXR activation results in increased expression of mRNA-inducible NO-synthase (iNOs), ANG-1, CAR-12, participating in antibacterial protection, producing antimicrobial peptides (iNOs, ANG-1) or helping maintaining intestinal pH (CAR-12). All these factors contribute to maintaining intestinal homeostasis and epithelial barrier integrity. FXR activation facilitates suppression of inflammatory genes (tumour necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , interleukins (IL) 1 и 6) and boosts antibacterial action.

Note: DCA – deoxycholic acid, LCA – lithocholic acid, CDCA – chenodeoxycholic acid, CA – cholic acid, ASBT – apical sodium-dependent bile acid transporter



### Урсодезоксихолевая кислота при неалкогольной жировой болезни печени

Целесообразность назначения УДХК при НАЖБП анализируется на протяжении нескольких десятилетий. В одном из первых метаанализов подтверждена способность монотерапии УДХК нормализовать активность функциональных проб печени у больных НАСГ, комбинированной терапии — дополнительно снижать активность воспалительного процесса в печени, выраженности стеатоза [16]. Однако противоречивые результаты, полученные в отношении способности УДХК минимизировать гистологические признаки фиброза, не позволили экспертам American Association for the Study of Liver Diseases и European Association for the Study of the Liver рекомендовать этот препарат для лечения НАЖБП. Относительно недавно появились новые доказательные данные, которые позволяют задуматься о целесообразности включения данного препарата в схемы лечения НАЖБП.

**Метаболизм липидов.** Благоприятное влияние УДХК на метаболизм липидов зафиксировано в целом ряде работ. Наблюдая за состоянием больных морбидным ожирением и НАЖБП (n = 40), которые принимали УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 3 недель до выполнения бариатрического вмешательства, M. Mueller и соавт. констатировали усиление синтеза ЖК посредством уменьшения активности циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и активации FXR, что привело к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы (классического пути биосинтеза ЖК) [17].

Изменение синтеза ЖК сопровождалось истощением запасов холестерина в печени и снижением уровня ЛПНП

с последующей активацией ключевого фермента синтеза холестерина — 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА-редуктазы. Отмеченная индукция активности стеариол-СоА-десатуразы в белой висцеральной жировой ткани сопровождалась усилением синтеза менее токсичных мононенасыщенных жирных кислот [17].

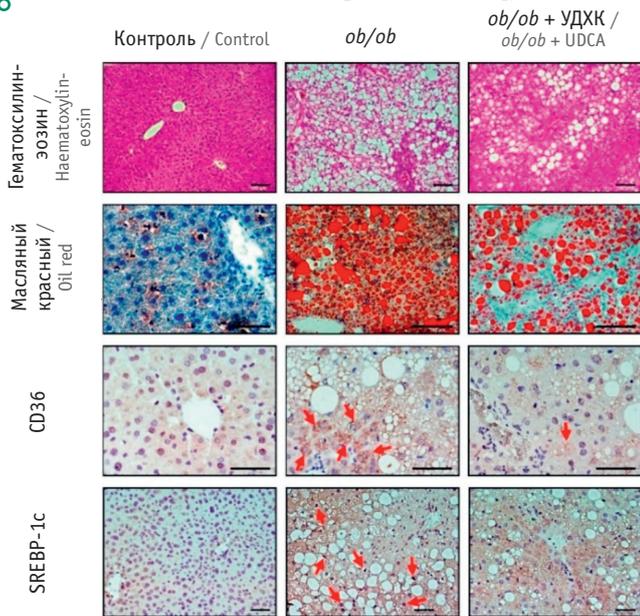
Улучшение метаболизма липидов в печени на фоне приема УДХК подтверждают современные экспериментальные исследования, проведенные в культуре тканей. В одной из таких работ эта способность объясняется влиянием УДХК на Akt/mTOR/SREBP-1-сигнальный путь с последующим уменьшением активации Akt, mTOR, экспрессии SREBP-1 [18].

В другом исследовании анализировались механизмы антилипидогенного и гепатопротекторного действия УДХК [19]. Авторы доказали, что прием УДХК приводит к значимому уменьшению количества липидных капель, содержания свободных жирных кислот, триглицеридов в печени у мышей, страдающих ожирением (рис. 3).

Введение УДХК способствует улучшению функции митохондрий, трансформации белой жировой ткани в коричневую. Данный факт объяснили усилением активности энергетического обмена в печени, биогенезом митохондрий и инкорпорацией метаболизма ЖК (Abca1, BSEP, FGFR4, TGR5), УДХК-опосредованным торможением NF- $\kappa$ B и STAT3-индуцированного фосфорилирования посредством угнетения экспрессии SOCS1 и SOCS3-сигнальных путей. Эти изменения сопровождалось снижением активности ангиогенеза: уменьшением экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия,

Рис. 3. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) улучшает метаболизм липидов в печени у *ob/ob* мышей, страдающих ожирением [19]. Представлены биоптаты печени, окрашенные гематоксилин-эозином, масляным красным и результаты иммуногистохимического исследования на CD36 и SREBP-1c в печени (красные стрелки указывают на положительное окрашивание)

Fig. 3. Ursodeoxycholic acid (UDCA) improves hepatic lipid metabolism in obese *ob/ob* mice [19]. Presented are liver biopsy samples stained with haematoxylin-eosin, oil red and immunohistochemistry results for hepatic CD36 and SREBP-1c (red arrows indicate positive staining)



молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, трансформирующего фактора роста.

УДХК сокращала количество жировой ткани у подопытных животных, что ассоциировалось со снижением макрофагальной инфильтрации жировой ткани и уровня маркера липогенного потенциала (липофусцина, SREBP-1 и CD36). Основываясь на полученных данных, исследователи констатировали: «УДХК может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения ожирения» [19].

Подобные результаты получены в клинических исследованиях. В одной из таких работ анализировали влияние УДХК на состояние печени у лиц с синдромом короткого кишечника, на фоне которого формируются дислипидемия и вторичный стеатоз печени вследствие недостаточности тонкого кишечника [20]. Оказалось, что прием УДХК в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 4 месяцев позволил снизить активность синтеза холестерина ( $p < 0,05$ ), уменьшить фракционную скорость синтеза холестерина ( $p = 0,06$ ) и триглицеридов ( $p < 0,01$ ) в печени.

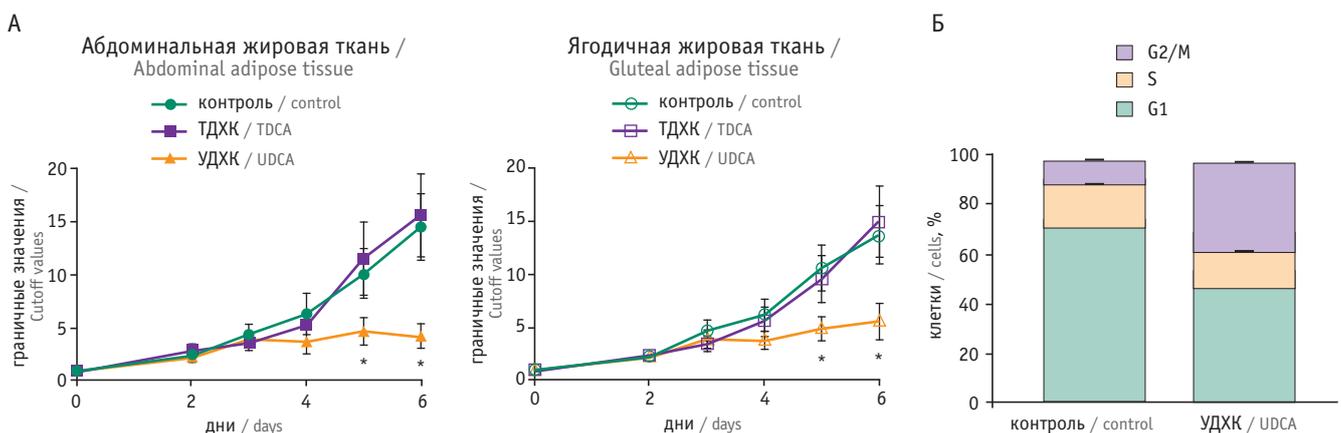
Доказана способность УДХК ингибировать процессы пролиферации и дифференцировки подкожных адипоцитов человека [21]. Проанализировав состояние образцов абдоминальной и ягодичной жировой ткани, полученных у 10 женщин в пременопаузе, страдавших ожирением ( $ИМТ \geq 32 \text{ кг/м}^2$ ), исследователи подтвердили наличие у УДХК более выраженных антипролиферативных и антиадипогенных свойств по сравнению с таковыми тауродезоксихолевой кислоты (рис. 4). При этом антиадипогенная активность данной ЖК не зависела от активации FXR и TGR5, а была опосредована способностью УДХК поддерживать активацию ERK1/2 и инактивировать PPAR- $\gamma$  [21].

Углеводный обмен и инсулинорезистентность. Положительные изменения уровня гликемии, инсулинорезистентности на фоне приема УДХК зафиксированы в целом ряде исследований. Уменьшение выраженности инсулинорезистентности у мышей линии КК-А(у), страдавших СД 2 типа,

Рис. 4. Влияние желчных кислот на пролиферацию адипоцитов (по [21]). А — преадипоциты культивировали на протяжении 6 дней в присутствии 200 мкг урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) или 500 мкг тауродезоксихолевой кислоты (ТДХК); анализ пролиферации клеток проводили в указанные дни; (\*) — различия между группами статистически значимы. Б — анализ клеточного цикла в присутствии урсодезоксихолевой кислоты (200 мкг) по сравнению с контролем. Представлено количество клеток (%), пребывавших в различных фазах клеточного цикла — G1, S, G2/M

Fig. 4. Fatty acids and adipocyte proliferation ([21]). А — pre-adipocytes were cultured for 6 days in 200  $\mu\text{g}$  of ursodeoxycholic acid (UDCA) or 500  $\mu\text{g}$  of taurodeoxycholic acid (TDCA); cell proliferation was analysed on specified days; (\*) — intergroup differences were statistically significant. В — cell cycle analysis in presence of ursodeoxycholic acid (200  $\mu\text{g}$ ) vs. controls. Presented are cells (%) delivered in various cell cycle stages – G1, S, G2/M

Fig. 4. Fatty acids and adipocyte proliferation ([21]). А — pre-adipocytes were cultured for 6 days in 200  $\mu\text{g}$  of ursodeoxycholic acid (UDCA) or 500  $\mu\text{g}$  of taurodeoxycholic acid (TDCA); cell proliferation was analysed on specified days; (\*) — intergroup differences were statistically significant. В — cell cycle analysis in presence of ursodeoxycholic acid (200  $\mu\text{g}$ ) vs. controls. Presented are cells (%) delivered in various cell cycle stages – G1, S, G2/M



стеатозом печени, получавших с пищей большое количество жиров, отметили T. Tsuchida и соавт. [22]. Залогом таких благоприятных изменений стал пероральный прием УДХК в дозах 50, 150 и 450 мг/кг на протяжении 2–3 недель; отметили также снижение уровней гипергликемии, гиперинсулинемии, триглицеридов и холестерина в печени, активное выведение жиров с фекалиями [22].

Относительно недавно японские ученые под руководством K.R. Shima [23] представили доказательства способности УДХК влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), основным физиологическим эффектом которого является стимуляция секреции и синтеза инсулина β-клетками ПЖ. ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона, повышающего уровень гликемии, замедляет скорость опорожнения желудка, способствуя уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии.

В этом исследовании приняли участие больные СД 2 типа с сопутствующей НАЖБП (n = 16). Пациентов разделили на две группы по 8 человек; участникам первой группы рекомендовали сначала принимать только УДХК (900 мг/сут на протяжении 12 недель), затем назначали ситаглиптин (50 мг/сут в течение последующих 12 недель). Представители второй группы исходно получали монотерапию ситаглиптином (50 мг/сут) на протяжении 12 недель с последующим включением в схему лечения УДХК (900 мг/сут) в течение 12 недель.

В группе больных, первоначально принимавших УДХК, исследователи отметили значительное снижение массы тела (p = 0,04) и уровня HbA1c (p = 0,01). В группе исходного приема ситаглиптина введение УДХК сопровождалось статистически значимым снижением концентрации HbA1c (p = 0,04). Монотерапия УДХК ассоциировалась с активацией ранней фазы секреции ГПП-1 (p < 0,01) [23] (рис. 5).

Поскольку НАЖБП, метаболический синдром, ожирение неблагоприятно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, большое внимание уделяется торможению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и нормализации АД у таких больных. Ведь повышение АД можно рассматривать с позиции формирования системной инсулинорезистентности. В одной из экспериментальных работ отмечены гипотензивные свойства УДХК [24]. Лабораторным животным с выраженной инсулинорезистентностью скормили УДХК (70 мг/кг/сут) или кандесартан (3 мг/кг/сут) на протяжении 4 недель. Спустя месяц терапии оказалось, что систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД у подопытных мышей соответствовало таковому у контрольных животных, получавших с пищей минимальное количество жиров. Спустя 4 недели в группе кандесартана САД и ДАД статистически значимо снизились в отличие от показателей группы УДХК, где они не претерпели значимых изменений. Однако дополнительное скормливание УДХК на протяжении последующих 24 недель сопровождалось снижением САД, причем гипотензивное действие этой ЖК было сопоставимым с таковым кандесартана [24].

**Фиброз.** Способность УДХК тормозить или уменьшать образование соединительной ткани в печени при НАЖБП является одним из камней преткновения в лечении этой патологии. С одной стороны, ранее опубликованы несколько исследований, в которых это свойство УДХК признавалось сомнительным: препарату не удалось улучшить результаты гистологического анализа печени у больных НАЖБП или НАСГ [1].

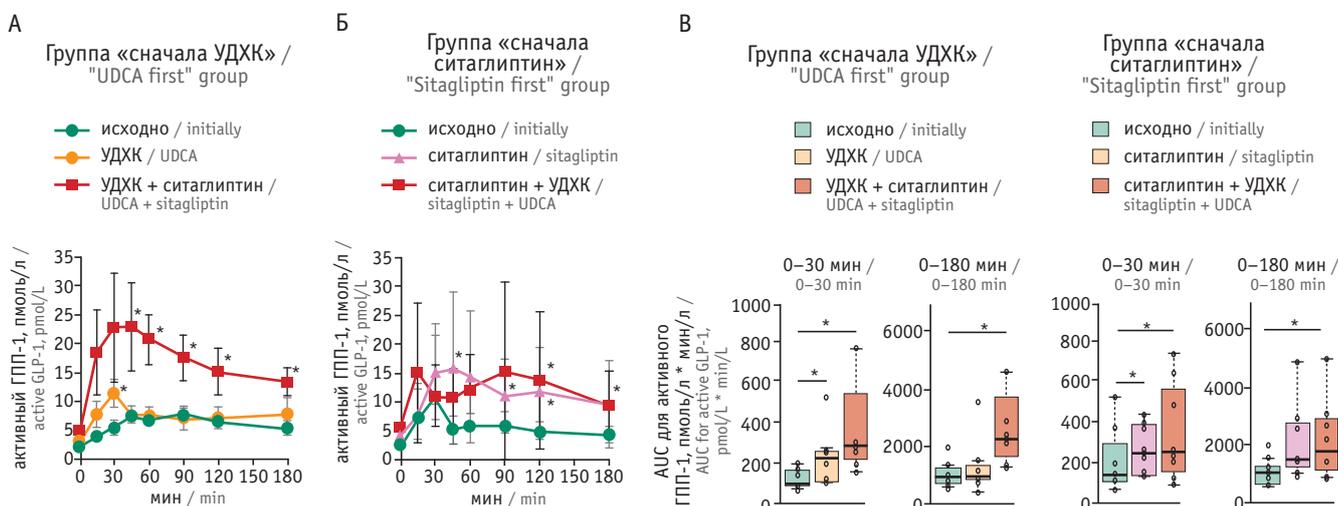
В то же время относительно недавно опубликованы результаты экспериментальных исследований, представляющие другие данные. Так, S. Gheibi и соавт. последовательно,

Рис. 5. Содержание активного глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) в плазме крови у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени после приема жидкой жирной пищи на момент включения в исследование, спустя 12 и 24 недели терапии (по [23]). Приведены плазменные концентрации активного ГПП-1 у пациентов, сначала получавших монотерапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) (А) или ситаглиптином (Б), и значения площади под кривой (AUC) для концентрации активного ГПП-1 в обеих группах (В).

\* Различия между группами статистически значимы

Fig. 5. Active plasma glucagon-like peptide1 (GLP-1) in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease after liquid fatty meal at initiation of the study, after 12 and 24 weeks of therapy [23]. Presented are active plasma GLP-1 in patients, who received monotherapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) (A) and sitagliptin (B), and area under curve (AUC) for active GLP-1 concentrations in both groups (C).

\* Intergroup differences were statistically significant



на протяжении 14 и 28 дней, скармливали крысам-самцам линии Вистар куркумин (200 мг/кг) и УДХК (80 мг/кг) соответственно [25]. Комбинированная терапия УДХК позволила значительно уменьшить выраженность жировой дегенерации печени, степень отека и некроза гепатоцитов по сравнению с данными показателями у контрольных животных, не получавших ни УДХК, ни куркумин.

Улучшение гистологической картины сопровождалось положительными биохимическими изменениями: падением сывороточной концентрации триглицеридов, нормализацией уровней супероксиддисмутазы и малонового диальдегида. УДХК способствовала поддержанию целостности митохондрий, снижала экспрессию апоптических белков и цитокинов [25].

**Апоптоз.** Продолжая наблюдение за больными морбидным ожирением и НАЖБП, принимавшими УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 3 недель до проведения бариатрического вмешательства, М. Mueller и соавт. констатировали увеличение экспрессии некоторых маркеров стресса эндоплазматического ретикулума (*CHOP* и *GRP78*) [26]. Изменение экспрессии *CHOP* (триггера проапоптических процессов) на фоне терапии УДХК не привело к индукции апоптоза по *ВАК*- и *ВАХ*-сигнальным путям.

Прием УДХК также сопровождался уменьшением количества потенциально проапоптической микроРНК-34а в сыворотке крови [26].

Исследователи пришли к выводу, что УДХК оказывает неоднозначное действие на больных НАЖБП: с одной стороны, увеличение уровня *CHOP* может быть нежелательно, но цитопротективные свойства УДХК позволяют повысить апоптотический порог, что подтверждает отсутствие индукции проапоптотических триггеров [26].

**Кишечная микробиота.** Влияние ЖК на состав кишечного микробиома изучалось в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. В одном из них участникам рекомендовали 3-летний профилактический прием плацебо ( $n = 203$ ) или УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут ( $n = 198$ ) с целью профилактики аденоматозных колоректальных полипов [27]. После завершения курса превентивной химиотерапии исследователи проанализировали влияние УДХК на состав кишечной микробиоты: оказалось, что длительный прием УДХК ассоциирован с изменением микробного состава кишечной микрофлоры ( $p < 0,001$ ) независимо от пола пациента, причем данные модификации не ассоциировались с риском развития аденокарциномы ни у мужчин, ни у женщин (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

На фоне приема УДХК статистически значимо возростала численность популяций *Streptococcus*, *Escherichia* и *Bifidobacteria*, уменьшалось количество фузобактерий. Снижение риска развития аденокарциномы у мужчин исследователи объяснили ростом численности *Faecalibacterium prausnitzii* и наличием обратной связи между *F. prausnitzii* и *Ruminococcus gnavus* (увеличение популяции *F. prausnitzii* приводило к снижению количества *R. gnavus*) [27].

Установлено, что УДХК ингибирует рост патогенных бактерий, в том числе тормозит прорастание спор и вегетативных форм *Clostridium difficile* [28], противодействует развитию воспалительных процессов в кишечнике посредством усиления барьерной функции энтероцитов и ингибирования апоптоза [29], восстановления микробиоценоза кишечника [30, 31].

Согласно последним данным, 8-недельная терапия УДХК (300 мг 2 раза в сут) больных НАЖБП с сопутствующим ожи-

рением благотворно сказывалась на метаболизме кишечных бактерий [32]. Исследователи установили, что улучшение функционирования печени обусловлено не только способностью УДХК модулировать кишечный микробиом и увеличивать численность лакто- и бифидобактерий, но и влиянием этой ЖК на фенилаланин/тирозин-сигнальный путь, что проявляется уменьшением уровней токсинов (гиппуровой кислоты, *p*-крезола, метаболитов индола и сульфатов) и возрастанием концентраций антиоксидантов (аскорбата сульфата, *N*-ацетил-L-цистеина) [32].

**Противоопухолевая активность.** Наличие противоопухолевых свойств у препаратов, используемых для лечения НАЖБП, может рассматриваться в качестве значительного преимущества, учитывая финальную стадию естественного течения заболевания — ГЦК. В настоящее время доказаны хемопревентивная активность УДХК в отношении рака толстого кишечника [33] и желудка [34], которая проявляется в виде подавления пролиферации раковых клеток в переходных фазах клеточного цикла (*G1/S* и *G2/M*) и ограничения инвазивных свойств неопластических клеток соответственно.

С УДХК связывают большие надежды в лечении ГЦК, особенно в комбинации с сорафенибом [35]. Эти ожидания основываются на способности УДХК защищать эпителиальные клетки от повреждений, апоптоза, ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз и/или гибель раковых клеток вследствие аутофагоцитоза [35].

Оправдывают смелые надежды и результаты экспериментального исследования, проведенного Т. Liu и соавт. [36]. Ученые проанализировали состояние образцов тканей человеческой холангиокарциномы, полученных у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК. Инкубация образцов с литохолевой кислотой приводила к увеличению экспрессии гомолога *B* онкогена *V-MAF* апоневрозно-мышечной фибросаркомы (*MAFG*), тогда как введение УДХК предупреждало повышение экспрессии *MAFG* [36].

Известно, что экспрессия *MAFG* возрастает в клетках и тканях с холестазом, пораженных ГЦК, а высокий уровень экспрессии коррелирует с быстрой прогрессией опухоли и уменьшением выживаемости. Получив данные о снижении экспрессии *MAFG* под влиянием УДХК, исследователи высказали предположение о возможном улучшении прогноза у больных ГЦК при условии назначения этой ЖК [36].

#### Урсодезоксихолевая кислота и поджелудочная железа

Согласно современной концепции естественного течения НАЖБПЖ, прогрессирование заболевания проходит от стеатоза ПЖ через стеатопанкреатит в фиброз и рак ПЖ с развитием эндо- и экзокринной дисфункции железы [5]. Начальный этап изучения НАЖБПЖ ограничивает наши возможности по предоставлению и анализу данных об эффективности назначения УДХК именно при этой патологии, поэтому ниже будет рассмотрено влияние УДХК на состояние ПЖ при заболеваниях, косвенно соответствующих стадиям НАЖБПЖ.

**Липидный обмен.** Способность УДХК улучшать всасывание и переваривание жиров при поражении ПЖ показана в работе S. Drzymała-Czyż и соавт. [37]. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты дыхательного теста с использованием <sup>13</sup>C-смешанных триглицеридов у больных муковисцидозом, которым отменили прием УДХК и оставили только заместительную терапию с использованием стандартных или высоких доз ферментных препаратов.

Спустя месяц после отмены УДХК ученые констатировали существенное ухудшение переваривания ( $p < 0,000031$ ) и всасывания жиров (суммарный процент восстановления дозы — 2,9%; 95%-ный ДИ: 0,7–5,8). «Помимо назначения ферментов ПЖ, необходимо учитывать роль других факторов, ответственных за усвоение жиров, особенно при муковисцидозе», — резюмировали исследователи.

Несмотря на то что в данной работе приняли участие пациенты с патологией, отличной от НАЖБПЖ, полученные результаты можно считать основанием для проведения подобных исследований в когорте больных со стеато-панкреатитом.

**Углеводный обмен.** В литературе описаны случаи успешного применения УДХК для лечения аутоиммунного панкреатита. К. Tsubakio и соавт. наблюдали 51-летнюю пациентку, страдавшую СД 2 типа с сопутствующим поражением печени по холестатическому типу, имевшую признаки аутоиммунного панкреатита по данным МРТ (отек ПЖ, сужение основного панкреатического протока, терминальную стриктуру общего желчного протока), по результатам гистологического (фиброз ткани с инфильтрацией железы мононуклеарами) и лабораторного (обнаружены антитела к карбоангидразе 2-го типа, антитела к лактоферрину) исследований [38]. Из-за сопутствующего СД и холестатического поражения печени японские врачи не решились назначить пациентке кортикостероиды, но рекомендовали прием УДХК. Терапия этой ЖК помогла разрешить явления холестаза, нивелировать отек ПЖ и улучшить компенсацию углеводного обмена [38].

**Активность воспалительного процесса.** В некоторых исследованиях изучалось влияние УДХК на течение острого экспериментального желчного панкреатита. Возникновение острого повреждения ткани ПЖ модулировали посредством помещения интралобулярного панкреатического протока морских свинок в раствор хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК); степень тяжести острого панкреатита оценивали при помощи стандартных лабораторных и гистологических критериев [39]. Повреждающее влияние ХДХК нивелировали введением УДХК с последующей 5–24-часовой экспозицией.

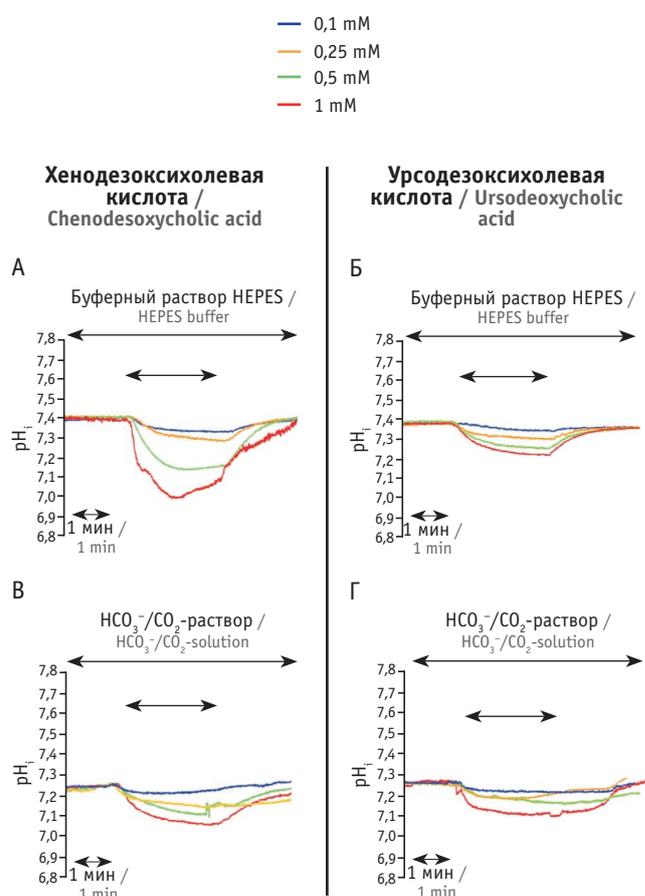
Предварительное выдерживание изолированных панкреатических протоков в растворе УДХК перед воздействием ХДХК значимо предотвращало потерю АТФ, повреждение митохондрий, ХДХК-индуцированную клеточную смерть (рис. 6). Пероральный прием УДХК (250 мкг/кг) статистически значимо уменьшал тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита [39].

Исследователи утверждают, что УДХК подавляет ХДХК-индуцированное поражение панкреатического протока посредством торможения апоптоза и митохондриального повреждения, а также уменьшает тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита.

В еще одном экспериментальном исследовании, проведенном с участием мышей линии Balb/c с аллоксан-индуцированным СД 1 типа, скармливание лабораторным животным УДХК и пробукола позволило значимо снизить активность воспалительного процесса по сравнению с таковой в контрольной группе мышей, получавших монотерапию пробуколом [40]. По мнению исследователей, комбинация УДХК и пробукола оказывала протективное действие на  $\beta$ -клетки ПЖ, т. к. ее прием сопровождался статистически значимым снижением уровня ИФН- $\gamma$  в плазме крови [40].

**Противоопухолевая активность.** Согласно данным последних исследований, УДХК обладает хемопрофилакти-

Рис. 6. Влияние желчных кислот на внутриклеточный pH ( $pH_i$ ) в изолированных панкреатических протоках гвинейских свинок (по [39]). Панкреатические протоки подвергались воздействию различных концентраций хенодезоксихолевой (А, В) или урсодезоксихолевой кислоты (Б, Г) в буферных растворах HEPES (А, Б) и  $HCO_3^-/CO_2$  (В, Г) на протяжении 5 мин. После удаления желчных кислот  $pH_i$  спонтанно восстанавливался Fig. 6. Bile acids and intracellular pH ( $pH_i$ ) in isolated pancreatic ducts of guinea pigs ([39]). Pancreatic ducts were exposed to various concentrations of chenodesoxycholic (A, B) or ursodeoxycholic acid (B, G) in HEPES (A, B) and  $HCO_3^-/CO_2$  (B, G) buffers for 5 minutes. Once bile acids are removed,  $pH_i$  normalises spontaneously

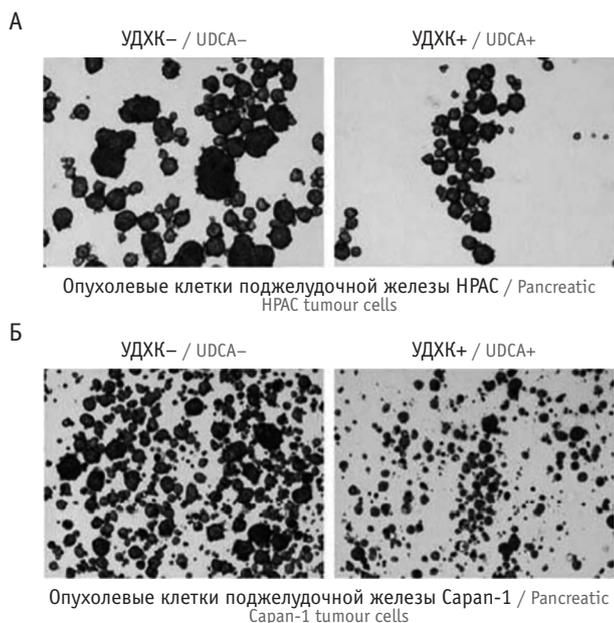


ческими свойствами в отношении рака ПЖ. К этому выводу пришли Y.J. Kim и соавт., культивируя неопластические клетки ПЖ в растворе УДХК на протяжении 7 дней [41]. Ученые утверждают, что присутствие этой вторичной ЖК приводит к уменьшению количества активных форм кислорода, играющих ключевую роль в развитии опухолевого процесса и его прогрессировании. Кроме того, УДХК уменьшала фосфорилирование STAT3 и снижала уровень экспрессии пероксиредоксина II, способствовала увеличению регуляции E-кадгерина и снижению количества рецепторов N-кадгерина.

Помимо значимой антиоксидантной активности, УДХК показала способность уменьшать эпителиально-мезенхимальную трансдифференциацию, тормозить образование

Рис. 7. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) уменьшает образование опухолевых клеток в поджелудочной железе (по [41]). Количество опухолевых клеток поджелудочной железы линии HPAC (А) и Сapan-1 (Б) с/без внесения раствора УДХК на протяжении 7 дней (4-кратное увеличение)

Fig. 7. Ursodeoxycholic acid (UDCA) reduces pancreatic tumour cells [41]. Pancreatic HPAC (A) and Сapan-1 (B) tumour cells with/without UDCA solution for 7 days (4X magnification)



стволовых клеток в культуре раковых клеток ПЖ (рис. 7), что позволило авторам сделать вывод о целесообразности назначения УДХК больным раком ПЖ [41].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы (НАЖБПЖ) — тесно взаимосвязанные патологии, скованные между собой различными цепями (метаболическим синдромом, системной инсулинорезистентностью, окислительным стрессом, дисбалансом липидного и углеводного обмена), одна из которых — изменение метаболизма желчных кислот (ЖК) и экспрессии фарнезоидного рецептора X (FXR). При этих нозологиях существуют общие терапевтические цели, направленные на модификацию образа жизни, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. НАЖБП и НАЖБПЖ может объединять общий ориентир медикаментозного лечения — агонистическое воздействие на FXR, добиться которого, вероятно, можно посредством применения третичной ЖК — урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Многофакторный механизм действия УДХК, включающий противовоспалительную, антиоксидантную, цитопротективную и антиапоптотическую активность, способность нормализовать углеводный, липидный обмен и активировать FXR, может стать основанием для включения препарата в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ.

Безусловно, для подтверждения данного предположения требуется проведение широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследований, особенно в отношении НАЖБПЖ — ведь подавляющее большинство выводов о возможной эффективности УДХК при стеатозе ПЖ сделаны нами на основании данных, полученных при назначении этого препарата больным НАЖБП или различной патологией ПЖ. Необходимые нам ответы сокрыты в будущем.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Catanzaro R., Cuffari B., Italia A. et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7660–75. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7660
- Dite P., Blaho M., Bojkova M. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis.* 2020; 38(2): 143–9. DOI: 10.1159/000505366
- Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8(1): 76–86. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00051
- Pinte L., Balaban D.V., Băicuș C. et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease — practices for clinicians. *Rom J. Intern. Med.* 2019; 57(3): 209–19. DOI: 10.2478/rjim-2019-0005
- Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N. et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019; 34(suppl.1): S49–56. DOI: 10.1002/ncp.10397
- Ramkissoon R., Gardner T.B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114(11): 1726–34. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000262
- Weng S., Zhou J., Chen X. et al. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(26): e11293. DOI: 10.1097/MD.00000000000011293
- Šarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 939. DOI: 10.3389/fphar.2018.00939
- Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013; 19(2): 128–32. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32835ec9e6
- Chen J., Deng W., Wang J. et al. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2013; 122(1): 5–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.02.015
- Kalhan S.C., Guo L., Edmison J. et al. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metab. Clin. Exp.* 2011; 60(3): 404–13. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.03.006
- Legry V., Francque S., Haas J., Verrijken A., Caron S. et al. Bile Acid Alterations Are Associated with Insulin Resistance, but Not with NASH, in Obese Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102:3783–3794. doi:10.1210/jc.2017-01397
- Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019; 8(11): 1358. DOI: 10.3390/cells8111358
- Ding L., Yang L., Wang Z. et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015; 5(2): 135–44. DOI: 10.1016/j.apsb.2015.01.004
- Long S.L., Gahan C.G.M., Joyce S.A. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol. Aspects Med.* 2017; 56: 54–65. DOI: 10.1016/j.mam.2017.06.002
- Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
- Mueller M., Thorell A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015; 62(6): 1398–404. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.034
- Hu J., Hong W., Yao K.N. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in L02 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(12): 1492–501. DOI: 10.3748/wjg.v25.i12.1492
- Chen Y.S., Liu H.M., Lee T.Y. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages

- polarization in leptin-deficiency obese mice. *Cells*. 2019; 8(3): 253. DOI: 10.3390/cells8030253
20. Mouillot T., Beylot M., Drai J. et al. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: a pilot study. *Clin. Nutr.* 2020; 39(3): 928–34. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.037
  21. Mališová L., Kováčová Z., Koc M. et al. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82086. DOI: 10.1371/journal.pone.0082086
  22. Tsuchida T., Shiraiishi M., Ohta T. et al. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism*. 2012; 61(7): 944–53. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.10.023
  23. Shima K.R., Ota T., Kato K. et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2018; 6(1): e000469. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000469
  24. Al-Salami H., Mamo J.C., Mooranian A. et al. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2017; 125(1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0042-106084
  25. Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H.E., Motlagh B.M. et al. Therapeutic effects of curcumin and ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 115: 108938. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108938
  26. Mueller M., Castro R.E., Thorell A. et al. Ursodeoxycholic acid: effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int.* 2018; 38(3): 523–31. DOI: 10.1111/liv.13562
  27. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019; 8(2): 617–28. DOI: 10.1002/cam4.1965
  28. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits *Clostridium difficile* spore germination and vegetative growth, and prevents the recurrence of ileal pouchitis associated with the infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50(8): 624–30. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000427
  29. Lajczak-McGinley N.K., Porru E., Fallon C. et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol. Rep.* 2020; 8(12): e14456. DOI: 10.14814/phy2.14456
  30. Tang R., Wei Y., Li Y. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut*. 2018; 67(3): 534–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
  31. Ward J.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B. et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312(6): G550–8. DOI: 10.1152/ajpgi.00256.2016
  32. Kim D.J., Yoon S., Ji S.C. et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction [published correction appears in *Sci Rep.* 2019 Nov 13; 9(1): 17003]. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 11874. DOI: 10.1038/s41598-018-30349-1
  33. Kim E.K., Cho J.H., Kim E. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181183. DOI: 10.1371/journal.pone.0181183
  34. Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T. et al. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018; 18: 75. DOI: 10.1186/s12935-018-0569-0
  35. Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2019; 203: 107396. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396
  36. Liu T., Yang H., Fan W. et al. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology*. 2018; 155(2): 557–71.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.032
  37. Drzymala-Czyż S., Jończyk-Potoczna K., Lisowska A. et al. Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28(6): 645–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000593
  38. Tsubakio K., Kiriyama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med.* 2002; 41(12): 1142–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.1142
  39. Katona M., Hegyi P., Kui B. et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016; 310(3): G193–204. DOI: 10.1152/ajpgi.00317.2015
  40. Mooranian A., Zamani N., Luna G. et al. Bile acid-polymer-probucol microparticles: protective effect on pancreatic  $\beta$ -cells and decrease in type 1 diabetes development in a murine model. *Pharm. Dev. Technol.* 2019; 24(10): 1272–7. DOI: 10.1080/10837450.2019.1665069
  41. Kim Y.J., Jeong S.H., Kim E.K. et al. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol. Rep.* 2017; 38(6): 3632–8. DOI: 10.3892/or.2017.6045 

Поступила / Received: 10.08.2020

Принята к публикации / Accepted: 14.10.2020

# Факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности

Л.К. Пальгова<sup>1</sup>, М.А. Тарасова<sup>2</sup>, И.В. Борисова<sup>2</sup>, Н.В. Жесткова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности.

**Дизайн:** проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 113 беременных в I триместре. В основную группу включена 81 пациентка с наличием клинико-анамнестических и биохимических проявлений лекарственного поражения печени, в группу сравнения — 20 беременных, принимавших гормональные препараты для профилактики или лечения невынашивания беременности, с отсутствием изменений активности печеночных аминотрансфераз, в контрольную группу — 12 практически здоровых женщин, не получавших гормональные препараты. Диагностика лекарственного поражения печени была основана на критериях RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Оценивали результаты биохимического анализа крови, отражающие функциональное состояние печени, данные УЗИ печени и желчного пузыря, количество и спектр использованных лекарственных препаратов, частоту фоновых гинекологических и соматических заболеваний.

**Результаты.** На этапе планирования беременности 71,8% женщин основной группы получали гормональные препараты, у 49,4% настоящая беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и применения криопротокола. Дополнительно к гормональным препаратам в I триместре беременности некоторые участницы принимали антибактериальные препараты и иммуноглобулины, в основной группе существенно чаще (в 31,3% и 34,3% случаях соответственно). В основной группе, кроме гормональных препаратов, женщины получали в среднем  $7,7 \pm 0,2$  наименования лекарств, в группе сравнения —  $3,8 \pm 0,3$  наименования. Гормональная терапия у беременных основной группы проводилась в течение  $35 \pm 1,7$  дня, в группе сравнения —  $15,8 \pm 0,8$  дня.

**Заключение.** Выявлены следующие факторы риска лекарственного поражения печени у беременных в I триместре: гормональная терапия на этапе планирования и в I триместре беременности, наступление беременности после стимуляции овуляции и ЭКО, длительный прием (более 4 недель) эстрогенных и гестагенных препаратов, полипрагмазия. Не обнаружена взаимосвязь между наличием соматических заболеваний и риском лекарственного поражения печени. Преимущественно развивался гепатоцеллюлярный тип поражения печени; частота холестатического типа составила 9%, сосудистого — 5%.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, беременность, I триместр, эстрогены, гестагены, факторы риска.

**Вклад авторов:** Пальгова Л.К. — разработка и оценка дизайна исследования, консультирование пациенток и исключение пациенток из исследования в соответствии с критериями, оценка результатов, окончательное оформление рукописи; Тарасова М.А. — утверждение дизайна исследования, оценка клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Борисова И.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Жесткова Н.В. — консультирование пациенток, ведение пациенток согласно протоколу исследования и аналитическая оценка клинического материала, участие в оформлении медицинской документации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пальгова Л.К., Тарасова М.А., Борисова И.В., Жесткова Н.В. Факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-31-36

## Risk Factors of Drug-Induced Liver Involvement in First Trimester of Pregnancy

L.K. Palgova<sup>1</sup>, M.A. Tarasova<sup>2</sup>, I.V. Borisova<sup>2</sup>, N.V. Zhestkova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University; 8a 21st liniya V.O., St. Petersburg, Russian Federation 199106

<sup>2</sup> Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg Russian Federation 199034

## ABSTRACT

**Study Objective:** to identify the risk factors of drug-induced liver involvement in first trimester of pregnancy.

**Study Design:** prospective randomized comparative clinical research.

Пальгова Людмила Константиновна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии ФГБОУ ВО СПбГУ. 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. eLIBRARU.RU SPIN: 6229-6750. <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>. E-mail: l\_palgova@mail.ru

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор, помощник директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARU.RU SPIN: 8166-3356. E-mail: tarasova@ott.ru

Борисова Ирина Витальевна — аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: irena-irbis@mail.ru

Жесткова Наталья Владимировна — ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ, руководитель научно-консультативного отделения ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARU.RU SPIN: 6014-8153. <https://orcid.org/0000-0001-8078-3524>. E-mail: zhestkova@me.com



**Materials and Methods.** At the Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, we selected 113 pregnant women in first trimester of pregnancy. The study group included 81 patients with clinical, anamnestic and biochemical signs of drug-induced liver involvement, while the comparison group included 20 pregnant women who took hormonal drugs to prevent or treat habitual miscarriage and who did not have aminotransferases changed; and the control group of 12 healthy women who did not take any hormonal drugs. Diagnosis of hepatic involvement was based on the RUCAM criteria (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). We assessed biochemical blood analysis which demonstrated hepatic functional status; ultrasound results for liver and gall bladder; amount and types of drugs used; incidence of background gynaecological and somatic disorders.

**Study Results:** During pregnancy planning, 71.8% of women from the study group were treated with hormonal agents; 49.4% had their present pregnancy after in vitro fertilisation (IVF) and cryoconservation protocol. In addition to hormonal therapy, in first trimester of pregnancy some patients were prescribed antimicrobials and immunoglobulins, more frequently in the study group (31.3% and 34.3%, respectively). Apart from hormonal agents, women in the study group were prescribed  $7.7 \pm 0.2$  medicines on the average vs.  $3.8 \pm 0.3$  medicines in controls. Pregnant women in the study group were treated with hormones for  $35 \pm 1.7$  days vs.  $15.8 \pm 0.8$  days in controls.

**Conclusion.** The following risk factors of drug-induced hepatic involvement in first trimester of pregnancy were identified: hormonal therapy during pregnancy planning and in first trimester of pregnancy; pregnancy after ovulation stimulation and IVF; long-term use (over 4 weeks) of estrogenic and gestagenic drugs; polypragmasy. No correlation was found between somatic disorders and the risk of hepatic involvement. Hepatocellular hepatic involvement prevailed; the incidence of cholestatic and vessel types made 9% and 5%, respectively.

**Keywords:** drug-induced liver involvement, pregnancy, first trimester, oestrogens, gestagens, risk factors.

**Contributions:** Palgova, L.K. — study design and assessment, subjects consulting, exclusion of patients from the study, results assessment, final manuscript presentation; Tarasova, M.A. — approval of study design, assessment of clinical materials, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Borisova, I.V. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, article preparation; Zhestkova, N.V. — subjects consulting; patients management as per study protocol and analytical assessment of clinical material, medical records presentation.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Palgova L.K., Tarasova M.A., Borisova I.V., Zhestkova N.V. Risk Factors of Drug-Induced Liver Involvement in First Trimester of Pregnancy. *Doctor.Ru.* 2020; 19(7): 31–36. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-31-36

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) представляет собой наиболее сложную проблему клинической медицины в связи с достаточно высокой распространенностью, неоднородностью клинических проявлений и отсутствием четких прогностических критериев риска их развития. Существует несколько полноценных национальных регистров ЛПП, однако основным источником информации о неблагоприятных реакциях на лекарства служит глобальная база данных Vigibase, созданная ВОЗ. Она содержит 13 208 000 отчетов (по состоянию на 2016 г.) и выделяет поражения печени как наиболее важную проблему<sup>1</sup>.

Беременность относится к факторам риска ЛПП в силу ряда физиологических изменений, которые могут оказывать влияние на метаболизм лекарственных препаратов [1]. Ключевую роль в этом процессе играют гипоальбуминемия и изменение уровня стероидных гормонов, повышение pH желудочного сока, замедление перистальтики кишечника, рост скорости клубочковой фильтрации [2, 3]. Снижение уровня альбумина плазмы крови при беременности способно приводить к нарушению связывания и выведения лекарств [1, 4].

Синтетические стероидные гормоны как индукторы лекарственного метаболизма могут усугублять гепатотоксичность большинства лекарственных средств [5]. Этот факт необходимо учитывать при оценке риска ЛПП у беременных, получающих гестагены и эстрогены. Высокая липофильность последних позволяет отнести их к группе лекарственных препаратов с потенциально высоким риском негативного влияния на печень [6–9]. В последние годы в научной литературе обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения ВРТ, приема гормональных препаратов на этапе планирования и в течение беременности для профилактики невынашивания [10, 11]. Согласно данным У. Корулов и соавт., частота нарушения функции печени после применения ВРТ выше в 6,5 раза, чем при естественно наступившей беременности [11].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, факторы риска ЛПП и меры по его профилактике, взаимосвязь ЛПП и акушерских осложнений в вышеупомянутых группах беременных до сих пор являются предметом серьезной дискуссии [12, 13]. По мнению Е. Mei-Dan и соавт., индуцированное лекарственными препаратами нарушение функции печени в первой половине беременности может быть сопряжено с высокой частотой невынашивания, развития плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений [13].

В настоящее время не изучены предикторы тяжелого течения ЛПП и типы ЛПП, не определены основные препараты и их сочетания, вызывающие повреждение печени в I триместре беременности.

**Цель настоящего исследования** — выявить факторы риска ЛПП в I триместре беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» обследованы 113 беременных женщин в I триместре, которые были рандомизированы на три группы. Основная группа включала 81 пациентку (средний возраст —  $31,4 \pm 4,7$  года) с наличием клинико-анамнестических и биохимических проявлений ЛПП, группа сравнения — 20 беременных (средний возраст —  $31,2 \pm 3,7$  года), принимавших гормональные препараты для профилактики или лечения невынашивания беременности в I триместре, с отсутствием изменений уровня печеночных аминотрансфераз. Контрольную группу составили 12 практически здоровых женщин (средний возраст —  $30,8 \pm 3,6$  года), не получавших гормональные препараты в I триместре беременности.

У пациенток было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. URL: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>.

терапия на этапе планирования и/или во время беременности, повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 2 раза относительно верхнего предела нормы.

Критерии включения в группу сравнения: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная терапия на этапе планирования и/или во время беременности, активность печеночных аминотрансфераз в пределах референтных значений.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная терапия на этапе планирования и/или во время беременности не проводилась, активность печеночных аминотрансфераз в пределах референтных значений.

Критерии исключения из всех групп: положительные результаты тестов на наличие вирусных гепатитов, задокументированные хронические заболевания печени и билиарного тракта (желчнокаменная болезнь, аутоиммунные и первично-холестатические заболевания печени, болезни накопления), СД, ранний токсикоз, избыток массы тела или ожирение, наследственная тромбофилия (высокий риск), антифосфолипидный синдром.

Для постановки диагноза ЛПП и оценки функционального состояния печени при беременности у всех женщин проводили сбор анамнеза с учетом экстрагенитальных патологий, физикальное обследование, клинико-биохимическое и инструментальное исследование. Затем сравнивали особенности течения беременности и исходы во всех трех группах.

Для определения вероятности взаимосвязи поражения печени и приема гормональных препаратов использовали

метод оценки причинно-следственной связи, разработанный компанией Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM). Последние обновления RUCAM опубликованы в 2016 г. [14]. Расчет вероятности по RUCAM проводился отдельно для каждого препарата, который мог вызвать гепатотоксическую реакцию.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия значений признаков, имеющих непрерывное распределение, оценивали с применением t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна — Уитни, при сравнении частотных величин использовали  $\chi^2$  (критерий Пирсона) с поправкой Йетса и точный метод Фишера, при сравнении парных (сопряженных) выборок — парный Ud-критерий (Вилкоксона). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью rs-критерия Спирмена. Критический уровень вероятности нулевой гипотезы (об отсутствии различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Однофакторный дисперсионный анализ (Analysis of Variance, ANOVA) был выполнен для определения значимости различий средних значений. Для проверки нулевой гипотезы использовался апостериорный анализ (post-hoc analysis) — тест Тьюки.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, представленного в *таблице 1*, показал, что основную группу и группу сравнения составили преимущественно повторно беременные женщины.

Таблица 1 / Table 1

Данные акушерско-гинекологического анамнеза, n (%)  
Obstetric-gynaecologic anamnesis, n (%)

Анамнестические данные / Life record	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
Первобеременные / Primigravida	20 (24,7)	6 (30,0)	6 (50,0)*
Повторнобеременные / Multigravida	61 (75,3)	14 (70,0)	6 (50,0)**
Бесплодие / Infertility:			
• первичное / primary	21 (25,9)	3 (15,0)**	1 (8,3)*
• вторичное / secondary	24 (29,6)	3 (15,0)**	1 (8,3)*
Невынашивание в анамнезе, в том числе привычное невынашивание / History of miscarriage, including recurrent miscarriage	41 (50,6) 16 (19,8)	7 (35,0)* 3 (15,0)	1 (8,3)* 0***
Настоящая беременность наступила / This pregnancy is:			
• спонтанно / spontaneous	20 (24,7)	12 (60,0)*	11 (91,7)*
• после отмены гормональных контрацептивов / after hormonal drug discontinuation	9 (11,1)	4 (20,0)**	1 (8,3)
• после стимуляции овуляции / after ovulation stimulation	12 (14,8)	2 (10,0)	0***
• в результате экстракорпорального оплодотворения / IVF	30 (37,0)	2 (10,0)*	0***
• в результате применения криопротокола / after cryoprotocol	10 (12,4)	0***	0***
Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в предшествующие 6 месяцев / Unsuccessful IVFs in previous 6 months	25 (30,9)	1 (5,0)***	0***

Примечание. Отличия от основной группы статистически значимы: (\*) —  $p < 0,01$ ; (\*\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*\*) —  $p < 0,001$ .

Note: Differences from main group were statistically significant: (\*) —  $p < 0,01$ ; (\*\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*\*) —  $p < 0,001$ .

Установлено, что ЛПП возникло более чем у половины беременных с ранее диагностированным бесплодием. В группе сравнения бесплодие в анамнезе было только у 30% обследованных, а в контрольной группе — у 16,6%, т. е. встречалось в 1,8 и 3,3 раза реже. Значительные различия выявлены и в частоте невынашивания беременности. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 недель произошло у 50,6% пациенток с ЛПП, при этом привычное невынашивание отмечалось почти у каждой пятой женщины.

Важным фактором риска развития ЛПП в I триместре беременности оказалось применение ВРТ. В основной группе у половины женщин беременность наступила после ЭКО и применения криопротокола, у 14,8% — после стимуляции овуляции (кломифена цитратом и гонадотропинами), 11,1% женщин получали гормональные препараты на этапе планирования беременности. В группе сравнения анализируемые показатели статистически значимо отличались.

Анализ исходов предшествующих беременностей показал, что преэклампсия наблюдалась почти с одинаковой частотой в основной группе и группе сравнения (21,5% и 21,4% соответственно) и поэтому не рассматривалась нами как фактор риска ЛПП.

Хронический эндометрит и аднексит в основной группе встречались более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а наружный генитальный эндометриоз — в 3,5 раза чаще (табл. 2). Таким образом, наличие этих гинекологических заболеваний было расценено нами как фактор увеличения фармакологической нагрузки в прегравидарный период и, соответственно, повышения риска ЛПП.

Беременные с наличием СД, ожирения, хронических заболеваний печени и желчного пузыря, в том числе желчнокаменной болезни, не включались в исследование, поскольку данные заболевания сами по себе являются факторами риска поражения печени и могут исказить результаты поиска других факторов риска. Среди других соматических заболеваний мы не выделили ни одного в качестве фактора риска ЛПП в I триместре беременности. Так, заболевания верхних отделов ЖКТ имелись у 26,8%, 20,0% и 8,3% женщин основной группы, группы сравнения

и контрольной группы соответственно, патология сердечно-сосудистой системы — у 31,3%, 25,0% и 8,3%, заболевания почек и мочевых путей — у 22,3%, 20,0% и 8,3%. Мы обратили внимание на то, что у 25,4% беременных с развившимся в I триместре ЛПП были диагностированы заболевания щитовидной железы: у 22,3% — аутоиммунный тиреоидит, у 2,9% — диффузный нетоксический зоб. В группе сравнения патология щитовидной железы регистрировалась в 1,7 раза реже (15%), а в контрольной группе — только в 8,3% случаев. Эти результаты диктуют необходимость более углубленного изучения взаимосвязи патологии щитовидной железы и ЛПП в I триместре беременности. По результатам нашего исследования судить об этом мы посчитали преждевременным.

Прекрасно понимая возможность отсроченного ЛПП, мы оценили фармакологическую нагрузку на этапе планирования беременности и при ее наступлении (табл. 3).

На этапе планирования беременности 71,8% женщин основной группы получали гормональные препараты, у 49,4% настоящая беременность наступила после ЭКО и использования криопротокола. Однако влияние отдельных групп гормональных препаратов, применяемых в протоколах ЭКО, не оценивали ввиду их разнообразия и большого объема назначаемых лекарственных средств. Характерной особенностью фармакотерапии в I триместре беременности было продолжение приема гормональных препаратов (с целью профилактики и лечения невынашивания беременности) в сочетании с антибактериальными препаратами и иммуноглобулинами (в 31,3% и 34,3% случаев соответственно). В основной группе, кроме гормональных препаратов, женщины получали в среднем  $7,7 \pm 0,2$  наименования лекарств, в группе сравнения —  $3,8 \pm 0,3$  наименования.

Вероятность ЛПП в I триместре беременности оценивалась с учетом длительности применения гестагенов и эстрогенов. Гормональная терапия проводилась более длительно — в течение  $35 \pm 1,7$  дня (рис.) у беременных основной группы, причем, как правило, в дозах, превышающих средние рекомендованные в инструкции, после согласования с врачебной комиссией. В группе сравнения данный показатель составил  $15,8 \pm 0,8$  дня (см. рис.).

Таблица 2 / Table 2

**Частота гинекологических заболеваний, n (%)**  
Incidence of gynaecological diseases, n (%)

Гинекологические заболевания / Gynaecological diseases	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
Хронический эндометрит / Chronic endometritis	9 (11,1)	1 (5,0)*	0*
Хронический аднексит / Chronic adnexitis	20 (24,7)	2 (10,0)*	0*
Миома матки / Uterine fibroid	7 (8,6)	1 (5,0)	0*
Наружный генитальный эндометриоз / Endometriosis genitalis externa	14 (17,3)	1 (5,0)*	0*
Синдром поликистозных яичников / Polycystic ovarian disease	9 (11,1)	2 (10,0)	0*
Эрозия шейки матки / Cervical ectropion	26 (32,1)	5 (25,0)*	3 (25,0)*
Урогенитальная инфекция / Urinogenital infection	21 (25,9)	4 (20,0)	2 (16,7)*
Фиброзно-аденоматозная мастопатия / Fibrous adenomatous mastopathy	9 (11,1)	2 (10,0)	1 (8,3)*

\* Отличия от основной группы статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\* Differences from main group were statistically significant ( $p < 0,05$ ).

**Частота применения лекарственных препаратов на этапе планирования беременности и в I триместре, %**  
**Rate of medicinal product use during pregnancy planning and in first trimester, %**

Препараты / Medicinal products	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
<i>На этапе планирования беременности / During pregnancy planning</i>			
Эстроген-гестагены / Estrogen and gestagen	4,5	5,0	0*
Гестагены / Gestagens	6,0	20,0*	8,3
Кломифена цитрат / Clomiphene citrate	7,5	0*	0*
Гонадотропины / Gonadotropic hormones	6,0	5,0	0*
Препараты, применяемые в ходе экстракорпорального оплодотворения / Medicines of in vitro fertilization	47,8	15,0*	0*
<i>В I триместре беременности / In first trimester of pregnancy</i>			
Гестагены / Gestagens	14,9	70,0*	0*
Гестагены и эстрогены / Gestagens and estrogens	85,1	30,0*	0*
Хорионический гонадотропин / Chorionic gonadotropin	29,9	20,0	0*
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	23,9	15,0	0*
Антибиотики (амоксциллин + клавулановая кислота, цефалоспорины, джозамицин) / Antibiotics (amoxicillin/ clavulanic acid, cephalosporins, josamycin)	31,3	20,0	8,3*
Иммуноглобулины / Immunoglobulins	34,3	10,0*	0*
Антиагреганты (дипиридабол, ацетилсалициловая кислота) / Antiplatelets (dipyridamole, acetylsalicylic acid)	44,8	25,0*	0*
Препараты железа / Iron	11,9	10,0	8,3
Витаминно-минеральные комплексы / Vitamins and minerals	86,6	80,0	75,0
Уросептики растительного происхождения / Herbal uroseptics	20,9	15,0	8,3*
Антикоагулянты (надропарин кальция, эноксапарин натрия) / Anticoagulants (nadroparin calcium, enoxaparin sodium)	34,3	20,0	0*
Препараты магния / Magnesium	73,1	75,0	50,0*

\* Отличия от основной группы статистически значимы (p < 0,05).

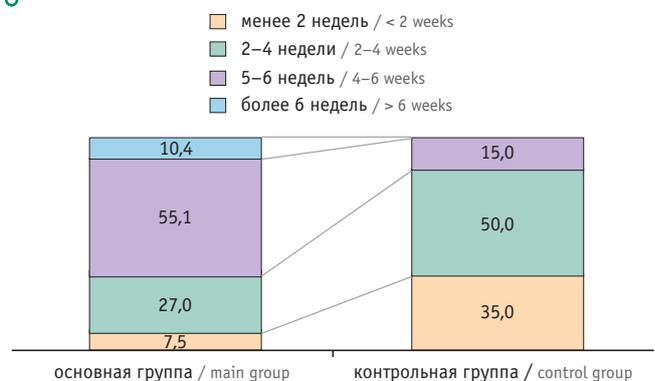
\* Differences from main group were statistically significant (p < 0,05).

Обнаруженные статистически значимые различия между группами позволили нам выделить в качестве фактора риска ЛПП длительность применения вышеперечисленных препаратов, превышающую 4 недели.

Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние различных лекарственных препаратов, их комбинаций и длительности их применения на возникновение ЛПП в I триместре беременности.

В нашем исследовании ЛПП характеризовались отсутствием симптомов или незначительной субъективной симптоматикой. Жалобы были неспецифическими, их предъявляли лишь 10,5% беременных. У 9% женщин имелся синдром гиперстимуляции яичников легкой или средней степени тяжести: чувство тяжести, вздутие и боли внизу живота, тошнота, рвота до 5 раз в сутки, головокружение, слабость. Описанные симптомы сочетались с увеличением объема яичников по данным УЗИ. У большинства (73%) беременных основной группы наблюдалось легкое течение заболевания с повышением активности аминотрансфераз в 2–8 раз по сравнению с верхним пределом нормы. Течение ЛПП средней тяжести имело место у 24% беременных и сопровождалось повышением уровня общего билирубина в 2 раза в сравнении с верхним пределом нормы (9%). В 2 случаях ЛПП было классифицировано как тяжелое.

**Рис. Длительность применения гормональной терапии в основной группе и группе сравнения**  
**Fig. Duration of hormonal therapy in study group and comparison group**



Холестатический тип ЛПП, выявленный у 9% беременных, характеризовался более выраженными клиническими симптомами: кожным зудом и желтухой, которые сохранялись достаточно долго. У 5% беременных с печеночным цитоллизом были обнаружены гемангиомы печени по данным УЗИ, что соответствовало сосудистому типу ЛПП.

Методы лечения ЛПП в I триместре беременности были нами описаны ранее [15]. Влияние ЛПП в I триместре беременности на дальнейшее ее течение и исходы будет предметом следующего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска лекарственного поражения печени (ЛПП) в I триместре беременности являются гормональная тера-

пия на этапе планирования беременности и в I триместре, наступление беременности после стимуляции овуляции и применения протоколов ЭКО, длительный прием (более 4 недель) эстрогенных и гестагенных препаратов, полипрагмазия. Не выявлена взаимосвязь между соматическими заболеваниями и риском ЛПП. Преимущественно развивался гепатоцеллюлярный тип повреждения печени; в 9% случаев — холестатический, в 5% — сосудистый.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47(3): 1067–76. DOI: 10.1002/hep.22130
2. Anderson G.D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44(10): 989–1008. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00001
3. Feghali M.N., Mattison D.R. Clinical therapeutics in pregnancy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 783528. DOI: 10.1155/2011/783528
4. Пальгова Л.К., Мозговая Е.В., Жесткова Н.В.; Айламазян Э.К., ред. Болезни печени, связанные с беременностью: клинические рекомендации общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 47 с. [Palgova L.K., Mozgovaya E.V., Zhestkova N.V.; Ailamazyan E.K., ed. *Kidney diseases associated with pregnancy: clinical recommendations of St. Petersburg Society of Obstetricians and Gynaecologists and St. Petersburg Association of Gastroenterologists, Hepatologists and Dietarians*. SPb.: Eco-Vector; 2017. 47 p. (in Russian)]
5. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика-М; 2003. 160 с. [Ivannikov I.O., Syutkin V.E. *General hepatology*. M.: Medpraktika-M; 2003. 160 p. (in Russian)]
6. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013; 58(1): 388–96. DOI: 10.1002/hep.26208.
7. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 80 с. [Raykhelson K.L., Palgova L.K., Kondrashina E.A. et al. *Drug-induced hepatic involvement: clinical recommendations for medical professionals*. M.: MEDpress-inform; 2018. 80 p. (in Russian)]
8. Weng Z., Wang K., Li H. et al. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015; 6(19): 17031–8. DOI: 10.18632/oncotarget.4400
9. Еремина Е.Ю., Герасименко И.В., Чернова О.В. Лекарственный гепатит у беременных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; (5): 29–32. [Eremina E.Yu., Gerasimenko I.V., Chernova O.V. *Drug-induced hepatitis in pregnant women*. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2017; (5): 29–32. (in Russian)]
10. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В. и др. Функциональное нарушение печени в первой половине беременности. *Врач*. 2013; 12: 70–3. [Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Goncharenko N.V. et al. *Hepatic functional impairment in the first half of pregnancy*. *The Doctor*. 2013; 12: 70–3. (in Russian)]
11. Kopylov U., Avidan B., Papageorgiou N. et al. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques. *Fertil. Steril.* 2013; 99(2): 377–81. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.015
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(44): 6774–85. DOI: 10.3748/wjg.14.6774
13. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(3): 250–3. DOI: 10.3109/14767058.2012.733771
14. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(1): 14. DOI: 10.3390/ijms17010014
15. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В. и др. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 14–23. [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V. et al. *Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women*. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2017; 66(2): 14–23. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD66214-23

Поступила / Received: 24.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2020

# Современные аспекты профилактики рака желудка

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать современные данные по проблеме профилактики рака желудка.

**Основные положения.** К ведущим факторам риска рака желудка относят мужской пол, возраст старше 50 лет, *Helicobacter pylori* и курение табака. Ряд международных консенсусов регламентируют скрининг, диагностику и лечение предраковых изменений в желудке, что, как ожидается, позволит снизить распространенность этой патологии. Эрадикация *H. pylori* является ведущим методом первичной профилактики рака желудка. Современные исследования позволяют считать, что оптимальный способ эрадикации *H. pylori* — применение схемы, включающей препарат висмута, ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин, в течение 10–14 дней.

**Заключение.** Наиболее эффективными методами профилактики рака желудка являются эрадикация *H. pylori*, отказ от курения табака, рациональное питание с достаточным содержанием овощей и фруктов. Вторичная профилактика заключается в оптимизации диагностики, наблюдения и лечения предраковых изменений в желудке.

**Ключевые слова:** рак желудка, атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, профилактика.

**Вклад авторов:** Цуканов В.В. — проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — написание статьи; Тонких Ю.Л. — поиск и анализ литературных данных.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты профилактики рака желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 37–40. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-37-40

## Modern Aspects of Stomach Cancer Prevention

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to analyse available data on stomach cancer prevention.

**Key Points.** Key risk factors for stomach cancer are male gender, age of >50 years old, *Helicobacter pylori* and smoking. A number of international consensus opinions regulate screening, diagnostics and treatment of precancer changes in stomach; it is assumed to reduce the incidence of this disease. *H. pylori* eradication is the key method of primary stomach cancer prevention. Modern studies demonstrate that the optimal method of *H. pylori* eradication is the therapy with bismuth medication, proton pump inhibitor, amoxycillin and clarithromycin for 10–14 days.

**Conclusion.** The most efficient method of stomach cancer prevention is *H. pylori* eradication, smoking cessation, diet with plenty of vegetables and fruit. Secondary prevention is optimisation of diagnostics, follow-up and treatment of precancer stomach conditions.

**Keywords:** stomach cancer, gastratrophia, *Helicobacter pylori*, prevention.

**Contributions:** Tsukanov, V.V. — review of critically important material, manuscript editing, approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search for and analysis of references.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern Aspects of Stomach Cancer Prevention. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 37–40. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-37-40

Онкологические заболевания являются глобальной проблемой здравоохранения. В 2018 г. зафиксированы 18 млн новых случаев рака различной локализации, которые привели к 10 млн смертельных исходов [1]. У пациентов старше 65 лет в 2012 г. отмечены 6,7 млн новых

случаев новообразований, а в 2035 г. ожидается 14 млн новых случаев рака [2].

Рак желудка занимает третье место среди причин онкологической смертности [3]. Наиболее эффективные методы его профилактики — диагностика и лечение предраковых

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@impn.ru](mailto:gastro@impn.ru)

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: [alexander@krsan.ru](mailto:alexander@krsan.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)



изменений в желудке [4]. В связи с этим в последние годы появился целый ряд международных консенсусов по ведению пациентов с атрофическим гастритом и метаплазией, среди которых следует выделить Киотский консенсус [5], Маастрихт V [6], Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach II (MAPS II) [7], рекомендации Британской гастроэнтерологической ассоциации [8] и современные обзоры по ведению пациентов с метаплазией желудка в США [9, 10]. Следует также отметить традиционно высокую активность японских исследователей [11].

Целесообразно проведение аналитических обзоров, позволяющих ориентироваться в большом количестве новых разработок.

### ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ЖЕЛУДКА

В последние годы появились новые данные, которые указывают на умеренный рост заболеваемости раком желудка в США у жителей младше 50 лет. В одной из работ были проанализированы результаты американского регистра, охватывавшего 13 000 случаев некардиального рака желудка. Показано, что частота патологии возрастает у белых людей неиспанского происхождения младше 50 лет [12].

В другом большом исследовании, рассмотревшем статистику из 50 штатов США с 1999 по 2013 г., эти выводы подтверждаются [13]. Положение о росте заболеваемости некардиальным раком в молодых популяциях отстает еще в одной работе из США, опубликованной в 2020 г. [2].

Авторы современного европейского клинического обзора полагают, что изменение заболеваемости раком желудка является установленным фактом [14].

Увеличение распространенности рака желудка в молодых популяциях сопровождается аналогичной динамикой предраковых изменений в желудке. В Швеции 5284 человека наблюдались в течение 20 лет. Авторы зафиксировали увеличение частоты атрофического гастрита у пациентов в возрасте от 35 до 44 лет [15]. Естественно, что рост заболеваемости некардиальным раком желудка обуславливает пересмотр взглядов на структуру факторов риска, в которой возрастает доля неинфекционных причин [12].

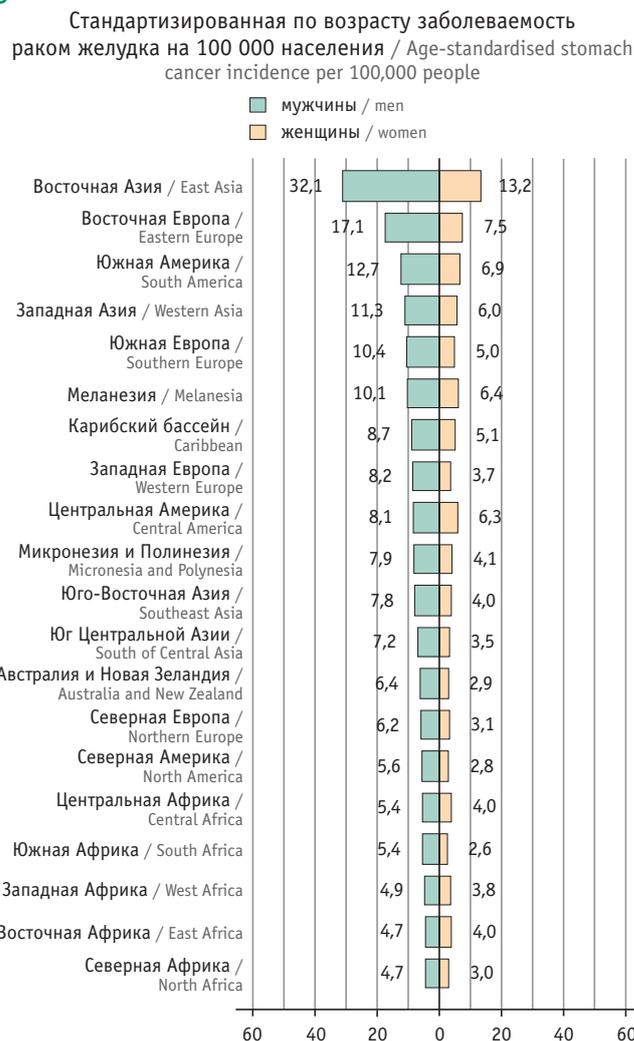
Одной из интересных особенностей являются резкие географические и этнические различия заболеваемости раком желудка. Самая высокая распространенность этой патологии наблюдается в Восточной Азии, где она достигает 30 случаев на 100 000 населения, самые низкие показатели фиксируются у жителей Северной Америки и Африки (рис.) [1].

В большинстве регионов России частота рака желудка колеблется от 20 до 25 случаев на 100 000 населения [16].

В современной работе из США проанализированы 77 881 случай рака желудка. Установлено, что заболеваемость некардиальным раком желудка была наиболее высокой среди чернокожих жителей, лиц испанского, азиатского происхождения и коренного населения Америки [17]. У нас есть большой собственный опыт изучения этнических особенностей гастродуоденальной патологии в различных регионах Сибири [16, 18–21] и в кооперации с северо-американскими и скандинавскими коллегами в приполярных регионах планеты [22]. Эти исследования верифицируют наличие выраженных этнических различий распространенности и патогенеза заболеваний.

Рис. Заболеваемость раком желудка в различных регионах мира в 2018 г. [1]

Fig. Stomach cancer incidence in the world in 2018 [1]



### ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДРАКОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЖЕЛУДКЕ

Большое значение имеют опубликованные в 2019 г. вторые рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (MAPS II) [7]. Следует отметить, что эти рекомендации были созданы тремя группами специалистов: Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии, Европейской группой по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты и Европейским обществом патологоанатомов, что особенно важно для комплексной диагностики патологии желудка. Мы позволим себе процитировать некоторые положения этих рекомендаций.

Положение 1 MAPS II. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией находятся в группе риска развития аденокарциномы желудка.

Это известное положение было подтверждено также Маастрихтским консенсусом V в 2017 г. [6] и Киотским консенсусом по гастриту [5].

Положение 2 MAPS II. Гистологически подтвержденная кишечная метаплазия является наиболее надежным маркером атрофии слизистой оболочки желудка.

Хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия — это предраковые изменения, потому что они создают независимый риск развития аденокарциномы желудка [23].

Положение 10 MAPS II. Системы для гистологического определения стадии гастрита, например Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) и Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM), могут использоваться для идентификации пациентов с поздними стадиями атрофического гастрита.

В 2008 г. международной группой гастроэнтерологов и морфологов предложена новая система стадирования атрофического гастрита OLGA. Эта система суммирует показатели атрофии в теле и антральном отделе желудка с определением баллов в каждом биоптате; III, IV стадии выраженности атрофического гастрита по системе OLGA свидетельствуют о высокой вероятности развития рака желудка [24]. На базе классификации OLGA разработана модификация OLGIM, основанная на оценке кишечной метаплазии [25].

Положение 11 MAPS II. Низкие уровни пепсиногена 1 в сыворотке и/или низкое соотношение пепсиногенов 1/2 выявляют пациентов с продвинутыми стадиями атрофического гастрита, и им рекомендуется эндоскопия, особенно если серологический тест на *H. pylori* отрицательный.

Как указано в MAPS I [26], низкий уровень пепсиногена 1 в сыворотке, низкое соотношение пепсиногенов 1/2 или оба эти фактора являются надежными показателями атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Работы, опубликованные после MAPS I, подтверждают, что низкие уровни пепсиногенов — предикторы атрофического гастрита и риска развития рака желудка. Метаанализ 2015 г. по тестам на пепсиноген при раке желудка и атрофическом гастрите позволил получить высокую корреляцию между снижением уровня пепсиногена в сыворотке и атрофией.

Суммарная чувствительность и суммарная специфичность диагностики рака желудка составили 0,69 (95%-ный ДИ: 0,60–0,76) и 0,73 (95%-ный ДИ: 0,62–0,82) соответственно. Значения для диагностики атрофического гастрита были 0,69 (95%-ный ДИ: 0,55–0,80) и 0,88 (95%-ный ДИ: 0,77–0,94) соответственно. График Фагана показал, что использование уровней пепсиногена в сыворотке крови может улучшить выявляемость рака желудка и атрофического гастрита [27].

Положение 20 MAPS II. Эрадикация *H. pylori* лечит хронический неатрофический гастрит, может привести к регрессии атрофического гастрита, снижает риск рака желудка у больных неатрофическим и атрофическим гастритом и, следовательно, рекомендуется пациентам с этими состояниями.

Положение 21 MAPS II. У пациентов с кишечной метаплазией эрадикация *H. pylori*, по-видимому, не дает обратного развития метаплазии, но уменьшает воспаление и атрофию. В связи с этим таким больным тоже рекомендуется эрадикация *H. pylori*.

Два метаанализа, которые фокусировались на риске рака желудка после эрадикации *H. pylori*, показали, что она значительно снижает риск рака у больных хроническим атрофическим или неатрофическим гастритом (OR = 0,64; 95%-ный ДИ: 0,48–0,85), но не у лиц с кишечной метаплазией или дисплазией (OR = 0,88, 95%-ный ДИ: 0,59–1,31) [28, 29]. Тем не менее у пациентов с кишечной метаплазией эрадикация *H. pylori* оказывает благотворное гистологическое действие.

Поэтому авторы MAPS II считают, что эрадикацию *H. pylori* следует проводить и у пациентов с кишечной метаплазией [7]. Важно отметить, что инфекция *H. pylori* вызывает и другие заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, поэтому эрадикация рекомендована в большинстве случаев, помимо наличия предраковых состояний [6, 21].

Консенсус Британской гастроэнтерологической ассоциации, опубликованный в конце 2019 г., является более подробным и содержит детальный регламент, описывающий действия эндоскопистов при предраковых изменениях в желудке. Для терапевтов и гастроэнтерологов можно выделить следующие положения.

Положение 1. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется для уменьшения риска рака желудка у пациентов, которые имеют атрофический гастрит.

Положение 2. Эрадикация *H. pylori* может применяться для уменьшения риска развития рака желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной кишечной метаплазией и дисплазией.

Положение 22. Эндоскопический скрининг может проводиться у пациентов старше 50 лет с множественными факторами риска рака желудка (мужской пол, курение табака, пернициозная анемия, семейный анамнез рака) [8].

Следует заметить, что в американских обзорах по ведению пациентов с метаплазией в желудке разрешается выполнять морфологическое исследование не только по системе OLGA, но и по модифицированной Сиднейской системе [9, 10, 30].

## ПРОФИЛАКТИКА РАКА ЖЕЛУДКА

Как известно, профилактика может быть первичной и вторичной. Первичная профилактика заключается в предупреждении действия факторов риска. Вторичная профилактика представляет собой лечение осложнений заболевания.

Ведущими факторами риска рака желудка являются мужской пол, возраст старше 50 лет, *H. pylori*, курение табака, семейный онкологический анамнез, дефицит в пище овощей и фруктов [2]. *H. pylori* относится к модифицируемым факторам риска, он находится в сфере деятельности гастроэнтерологов и терапевтов.

Все современные международные рекомендации, включая Киотский консенсус [5], Маастрихт V [6], MAPS II [7], рекомендации Британской гастроэнтерологической ассоциации [8], работы по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке в США [9, 10], Японии [11] и России [31], утверждают, что эрадикация *H. pylori* снижает риск рака желудка, то есть представляет собой метод первичной профилактики этой патологии.

В последнее время накоплен большой материал по начавшемуся в 2013 г. Европейскому регистру *H. pylori* (HP-Eu-Reg), представляющему собой мультицентровое наблюдательное исследование реальной клинической практики. Всего в рамках работы эрадикационная терапия была выполнена 2769 взрослым пациентам.

Анализ данных показал, что эффективность эрадикации по схеме «висмут + тройная терапия» была значительно более высокой в сравнении с таковой у только тройной терапии [32].

Аналогичные результаты получены в мультицентровом исследовании, объединившем ученых из Испании, России, Украины, Франции и Ирландии [33]. Эти данные позволяют считать, что в настоящее время наиболее обоснованным методом эрадикационной терапии в России является следующая схема: препарат висмута (висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день) + плюс ингибитор протонной помпы (эзомепразол или рабепразол 20 мг 2 раза в день с возможным увеличением дозы при необходимости) + плюс амоксициллин 1 г 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор современных данных показал, что наиболее эффективные методы профилактики рака желудка — эрадикация *Helicobacter pylori*, отказ от курения табака, рациональное

питание с достаточным содержанием овощей и фруктов. Вторичная профилактика заключается в оптимизации диагностики, наблюдения и лечения предраковых изменений в желудке.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Thrift A.P., El-Serag H.B. Burden of gastric cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(3): 534–42. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045
- Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M. et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. *Int. J. Cancer.* 2019; 144(1): 49–58. DOI: 10.1002/ijc.31664
- Цуканов В.В., Амел'чугова О.С., Каспаров Э.В. и др. Роль эрадикации *Helicobacter pylori* в профилактике рака желудка. *Терапевтический архив.* 2014; 86(8): 124–7. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V. et al. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive.* 2014; 86(8): 124–7. (in Russian)]
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64(9): 1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51(4): 365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
- Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126
- Trieu J.A., Bilal M., Sarairoh H. et al. Update on the diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia in the USA. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64(5): 1079–88. DOI: 10.1007/s10620-019-05526-5
- Huang R.J., Choi A.Y., Truong C.D. et al. Diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia: current status and future directions. *Gut Liver.* 2019; 13(6): 596–603. DOI: 10.5009/gnl19181
- Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019; 22(3): 435–45. DOI: 10.1007/s10120-018-0876-0
- Anderson W.F., Rabkin C.S., Turner N. et al. The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non-hispanic whites. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110(6): 608–15. DOI: 10.1093/jnci/djx262
- Wang Z., Graham D.Y., Khan A. et al. Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47(3): 966–75. DOI: 10.1093/ije/dyy055
- Venerito M., Link A., Rokkas T. et al. Review: gastric cancer — clinical aspects. *Helicobacter.* 2019; 24(suppl.1): e12643. DOI: 10.1111/hel.12643
- Song H., Held M., Sandin S. et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(9): 1592–600. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.001
- Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter.* 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x
- Gupta S., Tao L., Murphy J.D. et al. Race/ethnicity, socioeconomic status, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. *Gastroenterology.* 2019; 156(1): 59–62. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.09.045
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. и др. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология.* 2009; 30(3): 162–4. [Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. et al. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunology.* 2009; 30(3): 162–4. (in Russian)]
- Агеева Е.С., Штыгашева О.В., Рязанцева Н.В. и др. Молекулярно-генетические факторы, влияющие на исход инфицирования *Helicobacter pylori* у жителей Республики Хакасия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 20(4): 16–21. [Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Ryazantseva N.V. et al. Molecular and genetic factors affecting *Helicobacter pylori* infection outcome in the Republic of Khakassia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2010; 20(4): 16–21. (in Russian)]
- Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Ассоциация Cag A и Vac A штаммов *Helicobacter pylori* и язвенной болезни в организованной популяции г. Абакана. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2004; 14(2): 84–7. [Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. Association of *Helicobacter pylori* spp. Cag A and Vac A and peptic ulcer in an organised population in Abakan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2004; 14(2): 84–7. (in Russian)]
- Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in different Siberian ethnicities. *Helicobacter.* 2017; 22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322
- McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: expert commentary. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(2): 225–33. DOI: 10.1017/S0950268815001181
- Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: a clinical perspective. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 36(5 suppl.): S29–36. DOI: 10.1097/00004836-200305001-00006
- Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40(8): 650–8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
- Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71(7): 1150–8. DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.029
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012; 44(1): 74–94. DOI: 10.1055/s-0031-1291491
- Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0142080. DOI: 10.1371/journal.pone.0142080
- Chen H.N., Wang Z., Li X. et al. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016; 19(1): 166–75. DOI: 10.1007/s10120-015-0462-7
- Rokkas T., Rokka A., Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann. Gastroenterol.* 2017; 30(4): 414–23. DOI: 10.20524/aog.2017.0144
- Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The international workshop on the histopathology of gastritis. *Helicobacter.* 1997; 2(suppl.1): S17–24. DOI: 10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(1): 55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(1): 55–70. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Бордин Д.С., Эмбунтнекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019; 91(2): 16–24. [Bordin D.S., Embutniyeks Yu.V., Vologzhanina L.G. et al. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive.* 2019; 91(2): 16–24. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000156
- McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A. et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(1): 89–98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048

Поступила / Received: 13.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.04.2020

# Показатели сывороточных пепсиногенов и сопоставление их с эндоскопической и гистологической оценкой слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка

О.В. Карпенко, Н.П. Митьковская

УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Республика Беларусь, г. Минск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить возможности серологических маркеров пепсиногена 1 (ПГ-1), пепсиногена 2 (ПГ-2) и их соотношения для скрининга предраковых состояний с учетом наследственности, отягощенной по раку желудка (РЖ), — у родственников лиц, страдающих РЖ (РЛРЖ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 114 РЛРЖ (основная группа) и 117 пациентов без семейного анамнеза РЖ, проходивших обследование по поводу диспепсии (группа сравнения). Все участники прошли клинический осмотр, анкетирование и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, при которой оценивали состояние слизистой оболочки желудка в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, системами OLGA и OLGIM, а также диагностировали инфекцию *Helicobacter pylori*. Концентрации ПГ-1, ПГ-2 и их соотношение определяли в сыворотке крови.

На основании результатов пепсиногенового теста (ПТ) исследуемые (226 человек, 5 исключены) были разделены на три группы: группа отрицательного ПТ (ОПТ) (уровень ПГ-1 > 70 нг/мл и ПГ-1/2 > 3,0); сомнительного ПТ (СПТ) (содержание ПГ-1 ≤ 70 нг/мл или ПГ-1/2 ≤ 3,0); положительного ПТ (ППТ) (уровень ПГ-1 ≤ 70 нг/мл и ПГ-1/2 ≤ 3,0).

**Результаты.** У РЛРЖ значимо чаще, чем в группе сравнения, обнаруживались атрофия любой локализации (49,1 против 23,9% соответственно,  $p = 0,000$ ), антральный атрофический гастрит (43,9% против 23,1%,  $p = 0,000$ ). Метаплазия (без учета локализации) у РЛРЖ тоже обнаруживалась чаще, чем в группе сравнения (22,8% против 12,8%;  $p = 0,047$ ). Распространенность *H. pylori* в основной группе составила 57,9%, в группе сравнения — 53,9%. У РЛРЖ атрофия развивалась в более молодом возрасте (45,9 года против 54,7 года в группе сравнения;  $p < 0,001$ ).

При изучении данных ПТ выявлена связь ППТ с избыточной массой тела (85,2% против 57,7% в группе СПТ и 55,2% в группе ОПТ;  $p = 0,024$ ), с возрастом (37,3 года в группе ППТ против 39,1 года в СПТ и 49 лет в группе ОПТ;  $p = 0,002$ ) и с наследственностью, отягощенной по РЖ (66,7% против 51,3% в группе СМП и 44,6% в группе ОПТ;  $p = 0,043$ ). Результаты ПТ зависели также от атрофии независимо от локализации (ОПТ — 28,9%, СМП — 41,0%, ППТ — 62,9%;  $p = 0,001$ ), в частности локализованной в антральном отделе (ОПТ — 28,1%, СМП — 37,2%, ППТ — 51,9%;  $p = 0,015$ ). Стадии гастрита I–IV по OLGA определялись у 28,9% пациентов в группе ОПТ, у 41,0% участников группы СПТ и у 63,0% в группе ППТ. При оценке гастрита по тяжести развития метаплазии по OLGIM наблюдалось значимое увеличение количества больных с I–II стадией в группах СПТ (19,2%) и ППТ (37,0%) по сравнению с таковым в группе ОПТ (9,1%) ( $p = 0,003$ ).

По результатам многофакторного анализа установлены следующие факторы риска атрофии (по данным серологических исследований ПТ): наследственность, отягощенная по раку желудка (ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,0–2,8;  $p = 0,037$ ), избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м<sup>2</sup>) (ОШ = 2,1; 95%-ный ДИ: 1,3–3,7;  $p = 0,003$ ), выраженная активность воспаления в теле желудка (2–3-я стадия) (ОШ = 1,8; 95%-ный ДИ: 1,1–3,0;  $p = 0,018$ ), а также наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) (ОШ = 2,3; 95%-ный ДИ: 1,2–4,5;  $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Неинвазивный метод оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *H. pylori* и уровня ПГ-1 в крови считается в настоящее время перспективным. Однако применение серологических ПТ должно быть изучено в разных популяциях и регионах.

**Ключевые слова:** скрининг, семейный анамнез, рак желудка, хронический атрофический гастрит, метаплазия, пепсиноген.

**Вклад авторов:** Карпенко О.В. — разработка концепции, дизайна исследования, сбор, обработка материала, анализ данных, написание текста рукописи; Митьковская Н.П. — разработка концепции, дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Карпенко О.В., Митьковская Н.П. Показатели сывороточных пепсиногенов и сопоставление их с эндоскопической и гистологической оценкой слизистой оболочки желудка у родственников лиц, страдающих раком желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 41–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48

## Serum Pepsinogens and Their Comparison with Endoscopic and Histologic Results for Gastric Mucosa in Relatives of Gastric Cancer Patients

O.V. Karpenko, N.P. Mitkovskaya

Belarusian State Medical University; 83 Dzerzhinsky Pros., Minsk, Republic of Belarus 220116

Карпенко Ольга Васильевна — ассистент кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. E-mail: [bsmu@bsmu.by](mailto:bsmu@bsmu.by)  
Митьковская Наталья Павловна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет». 220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X>. E-mail: [mitkovskaya1@mail.ru](mailto:mitkovskaya1@mail.ru)



## ABSTRACT

**Study Objective:** to study the possibility of using serological markers pepsinogen 1 (PG-1), pepsinogen 2 (PG-2) and their ratio in pre-cancer screening in genetic heredity of gastric cancer (GC), in relatives of GC patients.

**Materials and Methods.** The study included 114 relatives of GC patients (study group) and 117 patients without family history of GC who were examined for dyspepsia (controls). All subjects underwent clinical examination, questionnaire survey and esophagogastroduodenoscopy with biopsy to assess the gastric mucosa status in accordance with the modified Sydney System, OLGA and OLGIM systems, and had *Helicobacter pylori* infection assessed. PG-1, PG-2 and their ratio were measured in blood serum.

Pepsinogen test (PT) results were used to distribute the subjects (226 individuals, 5 were excluded) into three groups: negative PT (nPT) (PG-1 > 70 ng/mL and PG-1/2 > 3.0); controversial PT (cPT) (PG-1 ≤ 70 ng/mL or PG-1/2 ≤ 3.0); positive PT (pPT) (PG-1 ≤ 70 ng/mL and PG-1/2 ≤ 3.0).

**Study Results.** Relatives of GC patients vs. controls had more frequent atrophy of any location (49.1 vs. 23.9%,  $p = 0.000$ ), antral gastratrophia (43.9% vs. 23.1%,  $p = 0.000$ ). Metaplasia (any location) in relatives of GC patients was also more common vs. controls (22.8% vs. 12.8%;  $p = 0.047$ ). Incidence of *H. pylori* in test group was 57.9%, in controls it was 53.9%. In relatives of GC patients, atrophy had earlier onset (45.9 vs. 54.7 years old in controls;  $p < 0.001$ ).

Analysis of PT results revealed the association between pPT and overweight (85.2% vs. 57.7% in cPT and 55.2% in nPT;  $p = 0.024$ ), age (37.3 years in pPT vs. 39.1 years in cPT and 49 years in nPT;  $p = 0.002$ ), and family history of GC (66.7% vs. 51.3% in cPT and 44.6% in nPT;  $p = 0.043$ ). Also, PT results depended on any atrophy (nPT — 28.9%, cPT — 41.0%, pPT — 62.9%;  $p = 0.001$ ), particularly on antral atrophy (nPT — 28.1%, cPT — 37.2%, pPT — 51.9%;  $p = 0.015$ ). Gastritis stages I–IV as per OLGA were found in 28.9% of nPT subjects, in 41.0% of cPT subjects, and 63.0% in pPT subjects. When gastritis metaplasia severity as per OLGIM was assessed, we found significant increase in the number of I-II stage cases in cPT (19.2%) and pPT (37.0%) groups vs. nPT group (9.1%) ( $p = 0.003$ ).

Multivariate analysis demonstrated the following atrophy risk factors (serological PT results): family history of gastric cancer (RR = 1.6; 95% CI: 1.0–2.8;  $p = 0.037$ ), overweight (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) (RR = 2.1; 95% CI: 1.3–3.7;  $p = 0.003$ ), marked gastric inflammation (stage 2–3) (RR = 1.8; 95% CI: 1.1–3.0;  $p = 0.018$ ), and metaplasia (of any location) (RR = 2.3; 95% CI: 1.2–4.5;  $p = 0.008$ ).

**Conclusion.** A non-invasive assessment of gastric mucosa changes using *H. pylori* antibody and blood PG-1 tests is a promising method. However, serological PTs should be studied across various populations and regions.

**Keywords:** screening, family history, gastric cancer, chronic gastratrophia, metaplasia, pepsinogen.

**Contributions:** Karpenko, O.V. — study concept, design, data analysis, data collection, processing and analysis, manuscript preparation; Mitkovskaya, N.P. — study concept, design, data analysis, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Karpenko O.V., Mitkovskaya N.P. Serum Pepsinogens and Their Comparison with Endoscopic and Histologic Results for Gastric Mucosa in Relatives of Gastric Cancer Patients. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 41–48. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-41-48

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой современной медицины, занимая пятое место в мире среди всех форм рака по частоте и распространенности и третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований<sup>1</sup> [1]. Канцерогенез в желудке рассматривается как мультистадийный и многофакторный процесс от нормального состояния слизистой оболочки желудка через последовательность предраковых состояний, известных как каскад Корреа (атрофия, кишечная метаплазия и дисплазия)<sup>1</sup> [1–7].

Наиболее эффективные мероприятия по снижению распространенности РЖ и улучшению прогноза — своевременная диагностика и адекватная терапия предопухоловой патологии (хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии)<sup>1</sup> [1–9]. В соответствии с этим принципом в некоторых странах с высокой распространенностью РЖ, таких как Япония и Южная Корея, введены программы скрининга, позволяющие значительно улучшить диагностику заболевания на ранних стадиях и увеличить выживаемость пациентов [4–12]. Так, проведение скрининга в Японии позволило снизить смертность от РЖ в течение 30 лет в 3 раза [7].

В настоящее время в качестве методов скрининга используют рентгенологический метод, эндоскопическое исследование и серологические исследования сыворотки крови на уровни пепсиногенов (ПГ). Эндоскопический скрининг наиболее чувствителен, однако имеет такие недостатки, как высокая стоимость, инвазивный характер, делающий процедуру непривлекательной для пациента, возможность развития осложнений, ограниченная доступность [5–7, 12].

Поскольку 5-летняя выживаемость пациентов с установленным РЖ чрезвычайно низка, ведется обсуждение возможности предварительного определения группы высокого риска для последующего направления на эндоскопическое исследование. Необходимо разработать усовершенствованные инструменты скрининга для ранней диагностики и выявления людей с высоким риском развития РЖ.

В последнее время широко обсуждаются возможности диагностики атрофических гастритов и предопухоловых изменений с применением сывороточных биомаркеров: пепсиногена 1 (ПГ-1), пепсиногена 2 (ПГ-2) и их соотношения (ПГ-1/2). Атрофия слизистой оболочки желудка приводит к прогрессивному снижению в сыворотке крови как уровня ПГ-1, так и ПГ-1/2. Низкое содержание сывороточных ПГ (уровень ПГ-1 ≤ 70 нг/мл и ПГ-1/2 ≤ 3,0) может служить предиктором предраковых состояний и РЖ [5, 6, 8–11, 13–15].

Тем не менее данные различаются по странам и расам, существуют противоречия в отношении достоверности этого теста для идентификации пациентов со средним и низким риском развития РЖ.

Поскольку чувствительность (65–85%) и специфичность (20–98%) теста ПГ различны в каждой стране, необходима дальнейшая работа для повышения эффективности серологического исследования при практическом использовании для скрининга предопухоловых состояний и РЖ [8, 10, 11]. Это предполагает последовательное исследование: серологическую диагностику с дальнейшим отбором для проведения ЭГДС.

Мы предположили, что, поскольку наследственность является признанным фактором риска возникновения РЖ,

<sup>1</sup> New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Paris; 2018. URL: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018> (дата обращения — 15.09.2020).

отягощенный наследственный анамнез может рассматриваться как потенциальный критерий стратификации популяции при формировании групп для прицельного скрининга. С позиции оценки целесообразности такого подхода представляют интерес данные о состоянии слизистой оболочки желудка у пациентов с отягощенным по раку желудка наследственным анамнезом.

**Цель данного исследования:** изучить возможности серологических маркеров ПГ-1, ПГ-2 и их соотношения для скрининга предраковых состояний с учетом наследственности, отягощенной по РЖ, — у родственников лиц, страдающих РЖ (РЛРЖ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для формирования основной группы, включавшей РЛРЖ, в период с августа 2013 г. по июль 2018 г. проводили анкетирование 107 пациентов с установленным диагнозом РЖ, проходивших лечение в учреждениях здравоохранения УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» и УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер». Все взрослые родственники первой и второй степени родства (братья, сестры, родители, дети, внуки), указанные пациентами в анкете, рассматривались как потенциальные участники основной группы. Из них 114 человек выразили согласие на включение в исследование и были обследованы на базе поликлинического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ РНПЦ РМиЭЧ) г. Гомеля (n = 54) и УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» (УЗ МККДЦ) (n = 60).

Группа сравнения состояла из 117 пациентов с симптомами диспепсии, не имевших в анамнезе ни онкологических либо предопухолевых заболеваний желудка, ни указаний на отягощенный по РЖ наследственный анамнез.

В обе группы включались лица в возрасте от 18 до 75 лет. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия или наличие противопоказаний для проведения плановой ЭГДС (тяжелая коморбидная патология: АГ 3-й стадии, ХСН (стадия IIb по New York Heart Association), дыхательная недостаточность 2–3 ст., инфаркт миокарда или ОНМК, перенесенные менее года назад, аневризма аорты, судорожный симптом в анамнезе и др.).

Все участники исследования подписали форму информированного согласия, одобренную комитетами по этике ГУ РНПЦ РМиЭЧ г. Гомеля и УЗ МККДЦ.

Все больные прошли клиническое собеседование на основе структурированной анкеты. Анкета включала вопросы, касающиеся демографических данных, наличия и характеристики симптомов диспепсии, сопутствующих заболеваний, анамнеза эрадикации *Helicobacter pylori*, особенностей образа жизни, предположительно влияющих на риск развития РЖ (употребление алкоголя, курение, потребление фруктов/овощей и соли), а также наследственного анамнеза (наличие родственников с установленным РЖ).

Всем участникам исследования назначалась ЭГДС, проводившаяся по стандартной методике аппаратом Olympus GIF-XQ40. ЭГДС сопровождалась биопсией слизистой оболочки из пяти точек желудка:

- 1) антрального отдела по малой кривизне в 2 см от пилоруса;
- 2) антрального отдела по большой кривизне в 2 см от пилоруса;
- 3) угла желудка;

4) тела желудка по малой кривизне примерно в 8 см от кардии;

5) тела желудка по большой кривизне области, противоположной точке 4.

Кроме того, при обнаружении очаговых изменений проводилась биопсия из измененных участков.

Биоптаты из каждого отдела желудка помещались в отдельные флаконы. Биопсийный материал сопровождался разработанной биопсийной картой, содержащей краткие клинико-анамнестические сведения о пациенте и формализованное описание эндоскопической картины слизистой оболочки желудка.

Состояние слизистой оболочки желудка оценивалось по модифицированной Сиднейской системе, а также по системам гистопатологического стадирования OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment — оперативная система оценки гастрита) и OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment — оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии) [13].

Гистологические исследования проводились на базе группы патолого-анатомических исследований лаборатории клеточных технологий ГУ РНПЦ РМиЭЧ и лаборатории клинической патогистологии УЗ МККДЦ и выполнялись опытными патологоанатомами. Образцы для гистологического исследования фиксировали в 10%-ном формалине и заливали в парафин. Из блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, а для определения *H. pylori* — также и по методу Гимзы (с последующей микроскопией препаратов под иммерсионным 1000-кратным увеличением).

Гастрит оценивали в соответствии с модифицированной Сиднейской системой по шкале от 0 (отсутствует/нормальный) до 3 (максимальная интенсивность) баллов. Определялись следующие характеристики слизистой оболочки желудка: активность воспаления (инфильтрация нейтрофилами), выраженность воспаления (инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками), атрофия (потеря нормальных желез), кишечная метаплазия, дисплазия, наличие *H. pylori*. Стадию гастрита, характеризующую риск развития РЖ, оценивали по системам OLGA и OLGIM от 0 до IV.

Образцы крови брали непосредственно перед эндоскопией. Сыворотку немедленно отделяли центрифугированием и хранили при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведения серологического анализа на ПГ-1 и ПГ-2 и расчета соотношения ПГ-1/2. Концентрации ПГ-1 и ПГ-2 в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного определения методом твердофазного анализа («Вектор-Бест», РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Мы использовали значения отсечения ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $\leq 3,0$  [3–6, 8, 10, 15].

На основании результатов теста на сывороточные ПГ исследуемые были разделены на три группы: группа отрицательного пепсиногенового теста (ОПТ): уровень ПГ-1  $> 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $> 3,0$ ; группа сомнительного пепсиногенового теста (СПТ): концентрация ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл или ПГ-1/2  $\leq 3,0$ ; группа положительного пепсиногенового теста (ППТ): уровень ПГ-1  $\leq 70$  нг/мл и ПГ-1/2  $\leq 3,0$ .

Возраст пациентов в исследовании представлен медианой и квартилями. Сравнение возраста в группах осуществлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Все остальные факторы представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался

критерий  $\chi^2$ , а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия  $\chi^2$ , — точный критерий Фишера.

При исследовании факторов, ассоциированных с возрастом вероятности ППТ, при однофакторном анализе применялся критерий трендов, а после — многофакторная порядковая регрессия с логистической функцией связи. В качестве зависимой переменной выступала порядковая переменная, характеризующая результаты ПТ, в качестве независимых переменных — факторы, которые проявили статистическую значимость при однофакторном анализе.

Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на базе критерия АИС [16]. Для окончательной модели рассчитывалось ОШ как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. ДИ для ОШ рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R (версия 3.6) и Statistica 8. Результаты анализа считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст РЛРЖ — 40,5 (33,5–54,3) года, больных группы сравнения — 37,6 (31,6–49,7) года. В группе РЛРЖ было 38 (33,3%) мужчин и 76 (66,7%) женщин, в группе сравнения — 84 (71,8%) женщины и 33 (28,2%) мужчины.

Демографические и поведенческие факторы в исследуемых группах на момент постановки диагноза, такие как возраст, пол, образ жизни (курение и употребление алкоголя), значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

По основным изменениям, выявленным визуально в процессе ЭГДС, различий между группами также не было ( $p > 0,05$ ). У всех пациентов при гистологическом исследо-

вании установлено наличие хронического гастрита, выраженного в разной степени. В таблице 1 представлены изменения слизистой оболочки желудка, выявленные при ЭГДС у РЛРЖ и лиц группы сравнения.

По степени активности и выраженности воспаления в антральном отделе и теле желудка значимые различия не выявлены. Распространенность инфекции *H. pylori* в основной группе составила 57,9% (95%-ный ДИ: 48,8–66,7%), в группе сравнения — 53,9% (95%-ный ДИ: 45,1–63,6%) ( $p = 0,536$ ). Атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации, а также атрофия антральной слизистой оболочки значимо чаще наблюдались в группе РЛРЖ ( $p = 0,000$ ).

Метаплазия слизистой оболочки желудка любой локализации существенно чаще определялась у РЛРЖ ( $p = 0,047$ ). Частота изолированной метаплазии в антральном отделе в группах не различалась ( $p > 0,05$ ). Дисплазия была выявлена у 3 человек (1 из основной и 2 из группы сравнения) и во всех случаях имела легкий характер.

Средний возраст пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка в группе РЛРЖ — 45,9 года (95%-ный ДИ: 44,8–52,2 года), в группе сравнения — 54,7 года (95%-ный ДИ: 48,5–57,6 года) ( $p < 0,001$ ). Гастрит в стадиях низкого риска (I–II стадия) диагностировали в возрасте 44,1 года (95%-ный ДИ: 42,9–51,0 года) в основной группе и в 53,5 года (95%-ный ДИ: 48,2–57,7 года) в группе сравнения ( $p = 0,002$ ), что отражает более раннее развитие атрофии у РЛРЖ. Пациентов с гастритом высокого риска (III–IV стадии) в группе РЛРЖ было восемь, а в группе сравнения — только один, что не позволяет равнозначно оценить возраст лиц с данными изменениями.

У всех участников ( $n = 231$ ) проводилось исследование на уровни ПГ, в результате которого были исключены 5 человек из-за отсутствия результатов (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

### Гистологические изменения слизистой оболочки желудка, выявленные при эзофагогастродуоденоскопии у участников исследования, n (%)

#### Histological changes in gastric mucosa demonstrated with esophagogastroduodenoscopy results in subjects, n (%)

Гистологические изменения слизистой оболочки желудка / Histological changes in gastric mucosa	Основная группа / Main group (n = 114)	Группа сравнения / Comparison group (n = 117)	P
Наличие <i>Helicobacter pylori</i> / Presence of <i>Helicobacter pylori</i>	66 (57,9)	63 (53,9)	0,536
Активность воспаления 2–3-й степени / Stage 2–3 inflammation activity:			
• в антральном отделе / antral	57 (50,0)	65 (55,6)	0,397
• в теле желудка / gastric corpus	49 (43,0)	48 (41,0)	0,763
Выраженность воспаления 2–3-й степени / Stage 2–3 inflammation severity:			
• в антральном отделе / antral	70 (61,4)	75 (64,1)	0,671
• в теле желудка / gastric corpus	67 (58,8)	59 (50,4)	0,202
Атрофия / Atrophy:			
• всего / total	56 (49,1)	28 (23,9)	0,000
• в антральном отделе / antral	50 (43,9)	27 (23,1)	0,000
• в теле желудка / gastric corpus	23 (20,2)	13 (11,1)	0,057
Метаплазия / Metaplasia:			
• всего / total	26 (22,8)	15 (12,8)	0,047
• в антральном отделе / antral	16 (14,0)	11 (9,4)	0,273
• в теле желудка / gastric corpus	16 (14,0)	8 (6,8)	0,073
Дисплазия / Dysplasia:			
• в антральном отделе / antral	1 (0,9)	2 (1,7)	0,576
• в теле желудка / gastric corpus	0	1 (0,9)	0,322

По концентрациям ПГ и их соотношению значимых различий между группами не было.

Затем пациенты (n = 226) были разделены на три группы по результатам ПТ: ОПТ, СПТ и ППТ. Распространенность ОПТ среди участников исследования составила 53,5% (121 из 226; 95%-ный ДИ: 46,6–60,0%), СПТ — 34,5% (78 из 226; 95%-ный ДИ: 28,4–41,0%), ППТ — 12,0% (27 из 226; 95%-ный ДИ: 7,7–16,3%).

Результаты ПТ в зависимости от наличия факторов риска, выявленных при однофакторном анализе, представлены в таблице 3. Они не зависели от пола (p = 0,73), курения (p = 0,646), факта употребления крепких алкогольных напитков и частоты употребления любого алкоголя (p = 0,925 и p = 0,862 соответственно), ограничения соли в рационе (p = 0,350), частоты употребления овощей и фруктов (p = 0,636), эрадикации *H. pylori* в анамнезе (p = 0,730), наличия гиперхолестеринемии (p = 0,870) или гипергликемии (p = 0,351). Во всех группах большинство участников ранее проходили ЭГДС.

Найдена связь результатов ПТ с возрастом (p = 0,002) и избыточной массой тела (p = 0,024), наследственностью, отягощенной по РЖ (p = 0,043).

У всех пациентов проводилось исследование ЭГДС с биопсией. Визуально установлено наличие гастропатии разной степени выраженности без значимого различия по частоте встречаемости между группами.

У всех больных независимо от результатов ПТ при гистологическом исследовании диагностирован хронический гастрит, выраженный в различной степени (табл. 4). По наличию на момент обследования *H. pylori* и по эрадикации в анамнезе группы существенно не отличались (p > 0,05). Сравнение групп по степени активности воспаления показало, что активность в теле желудка значимо выше при СПТ и ППТ (p = 0,031 при 0–1 ст. и p = 0,025 при 2–3 ст.).

Атрофию, кишечную метаплазию и дисплазию рассматривают как предраковые изменения желудка [3–9].

Атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации существенно чаще определялась в группе ППТ (p < 0,001), преимущественно за счет атрофии в антруме (p = 0,015).

Частота выявления метаплазии в целом также значительно различалась между группами (p < 0,001). Показана значимая связь результатов ПТ с локализацией метаплазии в теле желудка (p = 0,013), но не в антральном отделе (p = 0,123), несмотря на тенденцию к увеличению ее распространенности в антральном отделе в группе ППТ.

Эти данные позволяют говорить о взаимосвязи ППТ и наличия атрофии, в частности в антральном отделе, и метаплазии, особенно локализованной в теле желудка. В нашем исследовании не выявлена связь дисплазии и ППТ (p = 0,665).

Результаты стадирования гастрита по системам OLGA и OLGIM представлены в таблице 5. Стадии I–IV по OLGA определялись у 28,9% пациентов в группе ОПТ, у 41,0% участников группы СПТ и у 63,0% в группе ППТ, что соответствует частоте выявления атрофии слизистой оболочки желудка. Стадии низкого риска (I–II) в группе ОПТ выявлялись значимо реже (25,6%), чем при СПТ (37,2%) и ППТ (59,3%). Распространенность стадий высокого (III–IV) риска имела тенденцию к повышению в группах СПТ и ППТ.

При оценке гастрита по тяжести развития метаплазии по OLGIM наблюдалось значимое увеличение количества больных с I–II стадией в группах СПТ (19,2%) и ППТ (37,0%) по сравнению с таковым в группе ОПТ (9,1%) (p = 0,001).

Для проведения многофакторного анализа использованы факторы риска, установленные в ходе однофакторного анализа. По данным многофакторного анализа, значимыми независимыми факторами риска ППТ оказались наследственность, отягощенная по РЖ (p = 0,037), избыток массы тела (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>) (p = 0,003), выраженная активность в теле желудка (2–3-я степени) (p = 0,018), а также наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) (p = 0,008) (табл. 6).

Таблица 2 / Table 2

**Уровни пепсиногенов (ПГ) у участников исследования, Me (95%-ный доверительный интервал)  
Pepsinogens (PG) in subjects, Me (95% confidence interval)**

ПГ / PG	Основная группа / Main group	Группа сравнения / Comparison group	P
ПГ-1, нг/мл / PG-1, ng/mL	91,7 (84,7–98,5)	92,5 (83,6–101,3)	0,07
ПГ-2, нг/мл / PG-2, ng/mL	15,3 (12,7–17,9)	19,7 (16,7–22,8)	0,19
ПГ-1/2 / PG-1/2	5,1 (3,8–6,4)	4,7 (1,3–8,1)	0,68

Таблица 3 / Table 3

**Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от наличия факторов риска, выявленных при однофакторном анализе  
Pepsinogen test (PT) results depending on risk factors identified by one-factor analysis**

Факторы риска / Risk factors	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Возраст, годы, медиана (25-й и 75-й квартили) / Age, years, median (25-th and 75-th quartiles)	37,3 (31,8; 49,4)	39,1 (32,3; 52,8)	49,0 (37,3; 59,4)	0,002
Избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (body weight index > 25 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	68 (56,2)	45 (57,7)	23 (85,2)	0,017
Наследственность, отягощенная по раку желудка / Family history of gastric cancer, n (%)	54 (44,6)	40 (51,3)	18 (66,7)	0,043

Таблица 4 / Table 4

Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от гистологических параметров, выявленных при эзофагогастродуоденоскопии, n (%)  
 Pepsinogen test (PT) results depending on histological parameters found by esophagogastroduodenoscopy, n (%)

Гистологические изменения слизистой оболочки желудка / Histological changes in gastric mucosa	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Активность воспаления в антральном отделе / Antral inflammation activity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	62 (51,2) 59 (48,8)	30 (38,5) 48 (61,5)	16 (59,3) 11 (40,7)	0,094 0,836
Активность воспаления в теле желудка / Gastric corpus inflammation activity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	80 (66,1) 41 (33,9)	37 (47,4) 41 (52,6)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,031 0,025
Выраженность воспаления в антральном отделе / Antral inflammation severity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	52 (43,0) 69 (57,0)	21 (26,9) 57 (73,1)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,938 0,156
Выраженность воспаления в теле желудка / Gastric corpus inflammation severity: • 0–1-й степени / stage 0–1 • 2–3-й степени / stage 2–3	63 (52,1) 58 (47,9)	28 (35,9) 50 (64,1)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,117 0,211
Атрофия / Atrophy: • всего / total • в антральном отделе / antral • в теле желудка / gastric corpus	35 (28,9) 34 (28,1) 15 (12,4)	32 (41,0) 29 (37,2) 16 (20,5)	17 (63,0) 14 (51,9) 5 (18,5)	< 0,001 0,015 0,194
Метаплазия / Metaplasia: • всего / total • в антральном отделе / antral • в теле желудка / gastric corpus	13 (10,7) 11 (9,1) 8 (6,6)	18 (23,1) 11 (14,1) 10 (12,8)	10 (37,0) 5 (18,5) 6 (22,2)	< 0,001 0,123 0,013
Дисплазия / Dysplasia	2 (1,7)	2 (2,6)	0	0,665

Таблица 5 / Table 5

Результаты пепсиногенового теста (ПТ) в зависимости от стадирования гастрита по OLGA и OLGIM, n (%)  
 Pepsinogen test (PT) results depending on gastritis stage as per OLGA and OLGIM, n (%)

Стадии гастрита / Gastritis stage	Отрицательный ПТ / Negative PT (n = 121)	Сомнительный ПТ / Controversial PT (n = 78)	Положительный ПТ / Positive PT (n = 27)	P
Стадии по OLGA / As per OLGA: • I–II стадия / Stage I–II • III–IV стадия / Stage III–IV	31 (25,6) 4 (3,3)	29 (37,2) 4 (5,1)	16 (59,3) 1 (3,7)	0,013 0,811
Стадии по OLGIM / As per OLGIM: • I–II стадия / Stage I–II • III–IV стадия / Stage III–IV	11 (9,1) 2 (1,7)	15 (19,2) 3 (3,9)	10 (37,0) 0	0,001 0,417

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В данном исследовании мы оценивали результаты ПТ в зависимости от состояния слизистой оболочки желудка у РЛРЖ и лиц группы сравнения, не имевших отягощенного по РЖ наследственного анамнеза.

По результатам макроскопической оценки слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (наличие гастропатии, полипов, язв, эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) значимых различий между группами не было.

В нашем исследовании не обнаружено влияние колонизации слизистой оболочки желудка *H. pylori* на результаты

ПТ. *H. pylori* выявлен у 62 человек (51,2%; 95%-ный ДИ: 44,3–57,7%) в группе ОПТ, у 13 (48,1%; 95%-ный ДИ: 41,3–54,7%) в группе ППТ и у 49 (62,8%; 95%-ный ДИ: 55,5–68,5%) в группе СПТ. Возможно, установленная в нашем исследовании частота инфицированности относительно невелика, поскольку более 25% участников уже подвергались эрадикационной терапии.

Сходные данные о том, что ППТ может служить предиктором РЖ и предопухоловой патологии желудка независимо от наличия инфекции *H. pylori*, получены и другими авторами [16]. По результатам ряда исследований, *H. pylori* влияет

**Значимые независимые факторы риска, влияющие на результаты пепсиногенового теста**  
**Significant independent risk factors affecting pepsinogen test results**

Факторы риска / Risk factors	Отношение шансов / Odds ratios	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	P
Наследственность, отягощенная по раку желудка / Family history of gastric cancer	1,6	1,0–2,8	0,037
Избыток массы тела (индекс массы тела > 25 кг/м <sup>2</sup> ) / Overweight (body weight index > 25 kg/m <sup>2</sup> )	2,1	1,3–3,7	0,003
Выраженная активность воспаления в теле желудка (2–3-я степени) / Marked gastric corpus inflammation (stage 2–3)	1,8	1,05–3,0	0,018
Наличие метаплазии (вне зависимости от локализации) / Presence of metaplasia (irrespective of location)	2,3	1,2–4,5	0,008

на уровне ПГ, а также на желудочную секрецию, преимущественно за счет действия на концентрацию ПГ-2 [5, 6, 8–11].

В нашем исследовании результаты ПТ ассоциированы с активностью воспаления умеренной и выраженной степени в теле желудка: 33,9% (95%-ный ДИ: 27,2–39,8%) в группе ОПТ против 52,6% (95%-ный ДИ: 45,9–59,3%) в группе СПТ и 44,4% (95%-ный ДИ: 37,8–51,0%) в группе ППТ.

Мы обнаружили, что у РЛРЖ чаще, чем в группе сравнения, наблюдается атрофия слизистой оболочки желудка любой локализации (49,1% против 23,9%), а также атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка (43,9% против 23,1%).

При проведении серологического исследования у всех участников наличие атрофии значимо взаимосвязано с результатами ПТ (28,9% при ОПТ, 41,0% при СПТ и 63,0% при ППТ) ( $p < 0,001$ ). По локализации атрофия в антральном отделе взаимосвязана с уровнями ПГ, а для атрофии в теле желудка такая связь не выявлена. Эти данные дают основание предполагать, что атрофия встречается у РЛРЖ значимо чаще, а результаты ПТ являются неинвазивным биомаркером для диагностики и прогнозирования течения хронического атрофического гастрита, преимущественно локализованного в антральном отделе.

Сходные данные получены и другими авторами. В португальском исследовании хронический атрофический гастрит у РЛРЖ был диагностирован в 70% случаев и у 32% участников группы сравнения ( $p < 0,001$ ) [17–19].

Существуют сведения о том, что уровень сывороточного ПГ отражает морфологический и функциональный статус слизистой оболочки желудка и служит маркером хронического атрофического гастрита и кишечной метаплазии [8, 9, 11, 16].

В нашем исследовании кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка любой локализации значительно чаще определялась в группе РЛРЖ ( $p = 0,047$ ). Однако по локализации метаплазии в антральном отделе и теле желудка различий между группами исследования не было. Эти данные позволяют думать о возможной тенденции к более частому и выраженному развитию метаплазии у лиц с отягощенной наследственностью по РЖ.

По результатам однофакторного анализа частота метаплазии значимо коррелировала с ППТ (37,0% против 23,1% в группе СПТ и 10,7% в группе ОПТ) ( $p < 0,001$ ). Найдена взаимосвязь между ППТ и ее локализацией в теле желудка ( $p = 0,013$ ), но не в антральном отделе ( $p = 0,123$ ).

Существуют работы, в которых показана связь наследственного анамнеза РЖ и развития кишечной метаплазии.

Имеются также данные о том, что уровень сывороточного ПГ отражает морфологический и функциональный статус слизистой оболочки желудка и служит маркером метаплазии [9].

Для стадирования гастрита мы использовали классификационную систему OLGA, предназначенную для оценки риска возникновения РЖ. Мы выявили, что у лиц с ППТ чаще, чем при ОПТ и СПТ, имел место гастрит ( $p < 0,001$ ), в частности I–II стадии ( $p = 0,013$ ).

При использовании системы OLGIM отмечалась значимая взаимосвязь наличия I–II стадии с серологическими маркерами: 9,1% при ОПТ против 19,2% при СПТ и 37,0% при ППТ ( $p = 0,003$ ).

В отношении применения классификаций OLGA и OLGIM при проведении ПТ существуют лишь единичные исследования. Например, по данным M. Rugge и соавт., установлена значительная обратная корреляция соотношения ПГ-1/2 и стадии гастрита по OLGA ( $p < 0,001$ ) [13]. Анализ связи стадии гастрита по OLGIM с уровнем ПГ-1 в сыворотке продемонстрировал существенное его снижение с увеличением стадии по OLGIM ( $p < 0,001$ ) [20].

В нашем исследовании число лиц со стадией высокого риска незначительно, и необходимо дополнительно изучить влияние указанной патологии на результаты ПТ. Но можно предположить взаимосвязь результатов ПТ и наличия рисков развития атрофии и метаплазии еще на стадии гастрита низкого риска (I–II), но мы не можем уточнить степень указанных рисков у конкретного пациента.

По нашим данным, результаты ПТ не зависели от пола, курения, факта и частоты употребления крепких алкогольных напитков, ограничения соли в рационе, частоты употребления овощей и фруктов, эрадикации *H. pylori* в анамнезе, наличия гиперхолестеринемии или гипергликемии. При однофакторном анализе нами выявлена взаимосвязь ППТ с возрастом, избыточной массой тела и наследственностью, отягощенной по РЖ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наши данные еще раз подтверждают известную связь между возрастом и риском развития предопухолевых изменений слизистой оболочки желудка, а также наличие неблагоприятного влияния избыточной массы тела на риск рака желудка (РЖ).

Неинвазивный метод оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *Helicobacter pylori* и уровня пепсиногена 1 в крови считается в настоящее время перспективным. Однако применение серологических

пепсиногеновых тестов (ПТ) должно быть изучено в разных популяциях и регионах. В исследованиях, проводимых в Азии и Европе, используются разные тест-системы и методы. В большинстве азиатских исследований применяется метод агглютинации латекса, в то время как в Европе в основном пользуются тестами ELISA, поэтому результаты не могут быть сопоставимы.

Таким образом, необходимо проведение региональных исследований для дальнейшего изучения использования уровней пепсиногенов для скрининга предраковых состояний. В то же время чувствительность и специфичность ПТ значительно выше для обнаружения атрофии, чем РЖ: 66,7–84,6% и 73,5–87,1% против 36,8% и 62,3% соответственно [2].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 4(7): 156–69. DOI: 10.4251/wjgo.v4.i7.156
- Pasechnikov V., Chukov S., Fedorov E. et al. Gastric cancer: prevention, screening and early diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(38): 13842–62. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13842
- Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51(4): 365–88. DOI: 10.1055/a-0859-188
- Динис-Рибейро М., Иваников И.О., Исаков В.А. и др. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка. Проект Рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов. 2012. URL: [https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt\\_rosrekomentatsiy\\_predrak\\_zheludka.pdf](https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt_rosrekomentatsiy_predrak_zheludka.pdf) (дата обращения — 15.09.2020). [Dinis-Rebeiro M., Ivanikov I.O., Isakov V.A. et al. Approaches in diagnosis, management and follow-up of gastric precancer patients. Draft recommendations of the Russian Endoscopy Society for endoscopists, gastroenterologists, general practitioners, oncologists, and surgeons. 2012. URL: [https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt\\_rosrekomentatsiy\\_predrak\\_zheludka.pdf](https://endoexpert.ru/upload/iblock/ede/Proekt_rosrekomentatsiy_predrak_zheludka.pdf) (Accessed September 15, 2020) (in Russian)]
- Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R. et al. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels — the ABC method. *Digestion.* 2016; 93(1): 13–18. DOI: 10.1159/000441742
- Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А. Современная стратегия ведения пациентов с предраковыми заболеваниями желудка: диагностические подходы и терапевтические возможности. *Лечащий врач.* 2019; 8: 7–13. [Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A. Modern strategy of patient management in pre-cancer stomach diseases: diagnostic approaches and therapeutic possibilities. *Lechaschi Vrach.* 2019; 8: 7–13. (in Russian)]. DOI: 10.26295/OS.2019.75.41.001
- Hamashima C., Ogoshi K., Narisawa R. et al. Impact of endoscopic screening on mortality reduction from gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(8): 2460–6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2460
- Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Diagnostic performance of serum pepsinogen assay for the prediction of atrophic gastritis and gastric neoplasms: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019, 98(4): e14240. DOI: 10.1097/MD.00000000000014240
- Jencks D.S., Adam J.D., Borum M.L. et al. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. *Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 14(2): 92–101.
- Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J. Clin. Med.* 2019; 8(5): 657. DOI: 10.3390/jcm8050657
- Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0142080. DOI: 10.1371/journal.pone.0142080
- Hamashima C., Okamoto M., Shabana M. et al. Sensitivity of endoscopic screening for gastric cancer by the incidence method. *Int. J. Cancer.* 2013; 133(3): 653–9. DOI: 10.1002/ijc.28065
- Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31(10): 1104–11. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x
- Leja M., Camargo M.C., Polaka I. et al. Detection of gastric atrophy by circulating pepsinogens: a comparison of three assays. *Helicobacter.* 2017; 22(4): 10.1111/hel.12393. DOI: 10.1111/hel.12393
- Venables W.N., Ripley B.D. *Modern applied statistics with S.* New York; 2002.
- Mizuno S., Miki I., Ishida T. et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55(11): 3132–7. DOI: 10.1007/s10620-010-1154-0
- Marcos-Pinto R., Carneiro F., Dinis-Ribeiro M. et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35(12): 1451–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05111.x
- Zuleta M.G., Garzón Nossa D., Otero W.R. First-degree relatives of patients with gastric cancer have high frequencies of achlorhydria and premalignant gastric lesions. *Rev. Col. Gastroenterol.* 2014; 29(1): 3–9.
- Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Baghaei S.M. et al. Gastric precancerous lesions in first degree relatives of patients with known gastric cancer: a cross-sectional prospective study in Guilan Province, north of Iran. *Asian Pac. J. Canc. Prev.* 2012; 13(5): 1779–82. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.5.1779
- De Re V., Orzes E., Canzonieri V. et al. Pepsinogens to distinguish patients with gastric intestinal metaplasia and Helicobacter pylori infection among populations at risk for gastric cancer. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016; 7(7): e183. DOI: 10.1038/ctg.2016.42

Поступила / Received: 15.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 19.06.2020

# Роль микробиома в развитии рака желудка

А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** проанализировать новую информацию о влиянии микробиома на канцерогенез в желудке.

**Основные положения.** Исследование микробиома у больных раком желудка является одним из бурно развивающихся направлений в современной медицине. Результаты исследований несколько неоднородны и вызывают дискуссию. Метод секвенирования 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты позволил исследовать микроорганизмы, населяющие желудок, которые были недоступны для изучения другими методами. Благодаря этому появилась возможность обнаружить целый ряд бактерий в желудке и изучить их роль в развитии патологии.

**Заключение.** Следует ожидать, что в ближайшие годы мы получим новые данные, подтверждающие влияние развития дисбиоза на процесс канцерогенеза в желудке.

**Ключевые слова:** микробиом, дисбиоз, рак желудка, гастрит, *Helicobacter pylori*.

**Вклад авторов:** Васютин А.В. — написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — литературный поиск; Цуканов В.В. — разработка концепции обзора, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Цуканов В.В. Роль микробиома в развитии рака желудка. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 49–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-49-51

## Role of Microbiome in Stomach Cancer Development

A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, V.V. Tsukanov

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** to analyse new information on the role of microbiome in stomach cancer development.

**Key Points.** Study of microbiome in stomach cancer patients is one of the actively developing areas of modern medicine. Study results are very ambiguous and disputable. Sequencing of 16S ribosomal ribonucleic acid made it possible to study microorganisms that colonise the stomach, which could not be studied with other methods. It allowed identifying a number of gastric bacteria and study their role in pathology.

**Conclusion.** Most likely there will appear new information confirming the role of dysbiosis in gastric carcinogenesis.

**Keywords:** microbiome, dysbiosis, stomach cancer, gastritis, *Helicobacter pylori*.

**Contributions:** Vasyutin, A.V. — text of the article; Tonkikh, Yu.L. — search for references; Tsukanov, V.V. — review concept, article editing, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Tsukanov V.V. Role of Microbiome in Stomach Cancer Development. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 49–51. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-49-51

Длительное время предполагалось, что желудок является стерильным органом. Но после работ J.R. Warren и В.В. Marshall, доказавших влияние *Campylobacter pyloridis* на развитие гастрита и язвенной болезни, возникла инфекционная парадигма возникновения этой патологии [1]. Следует заметить, что в 1981 году, за несколько месяцев до открытия *Helicobacter pylori*, в журнале Lancet появилось сообщение о большом количестве кислотоустойчивых штаммов бактерий в желудке, среди которых преобладали

*Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus* [2]. В Советском Союзе в это время также были опубликованы аналогичные работы [3, 4].

Изучение желудочной микробиоты происходило медленно из-за отсутствия простых и надежных диагностических тестов и известных факторов, к которым относятся низкий уровень pH, протеолитическая активность желудочного сока, рефлюкс желчных кислот в желудок, защищающих от проникновения микробов в верхний отдел ЖКТ [5].

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@impn.ru



Ситуацию изменило развитие молекулярных методов, основанных на определении генов 16S рибосомной РНК (рРНК), например флуоресцентной гибридизации, дот-блот-гибридизации с рРНК-целевыми пробами, клонирования и секвенирования рибосомной ДНК (рДНК), которые способствовали появлению новых данных о наличии бактерий в желудке [6, 7].

Большое значение имело изучение микробиоты у здоровых лиц. Е.М. Вик и соавт. проанализировали слизистую оболочку желудка у 23 здоровых взрослых с использованием клонирования 16S рДНК. Авторы идентифицировали 1056 нехеликобактерных клонов, 127 флотипов и 5 доминирующих родов бактерий (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia*, *Fusobacterium* и *Veillonella*) [8].

Несколько лет спустя Х.Х. Ли и соавт. изучили желудочную микробиоту у 10 здоровых лиц путем клонирования и секвенирования 16S рРНК и определили 1223 нехеликобактерных клона, 133 флотипа и 5 доминирующих родов (*Streptococcus*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus* и *Porphyromonas*) [9].

В 2013 году L. Engstrand и M. Lindberg исследовали желудочную микрофлору у 13 здоровых людей с помощью пиросеквенирования и идентифицировали в желудке 200 флотипов и 5 доминирующих родов (*Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Pasteurellaceae*) [10].

S. Delgado и соавт. анализировали желудочный сок и образцы биопсии слизистой оболочки желудка у 12 здоровых лиц, используя культуральный метод и пиросеквенирование, и обнаружили, что наиболее распространенными были роды *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Lactobacillus* [11]. У различных групп населения (афроамериканцев, латиноамериканцев, китайцев и европейцев) желудочная микрофлора имела очевидное сходство. При этом общее количество родов бактерий в желудке достигает 85 [12].

В настоящее время уделяется большое внимание процессам канцерогенеза в желудке [13]. Доминирующая модель патогенеза постулирует, что инфекция *H. pylori* стимулирует развитие хронического активного гастрита, атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии и, в конечном счете, рака желудка [14].

Большое новое исследование в США, в ходе которого авторы наблюдали когорту из 371 813 ветеранов (средний возраст — 62 года) в течение 20 лет, показало, что ведущими факторами риска рака желудка являлись *H. pylori* ( $p < 0,001$ ) и курение табака ( $p < 0,001$ ) [15].

Сейчас принято считать, что хроническое воспаление, индуцируемое *H. pylori* в эпителии желудка, значительно увеличивает продукцию цитокинов и иммунных клеток, которые генерируют окислительные радикалы, повреждающие ДНК организма хозяина [16]. Эрадикация *H. pylori* оказывает выраженное профилактическое воздействие, предотвращает развитие патологических изменений в слизистой желудка [17].

Вместе с тем патофизиология канцерогенеза в желудке сложна [18, 19]. Известно, что 20% пациентов с хроническим гастритом не имеют инфекции *H. pylori*, что позволяет предполагать влияние других микроорганизмов на канцерогенез в желудке [20].

В последние годы появляется много исследований, посвященных состоянию микробиоты у больных раком желудка. Американскими авторами изучена микробиота желудка в популяциях с высоким и низким риском рака желудка в Колумбии. Жители горного г. Тукуеррес имели в 25 раз более высокий риск рака желудка, чем жители прибреж-

ного г. Тумако, несмотря на сходную распространенность *H. pylori*. Были обследованы по 20 человек из каждого города. Микробиота желудка изучалась с помощью глубокого секвенирования амплифицированной 16S рДНК. Обнаружены выраженные различия в микробиоте желудка в исследованных популяциях. *Leptotrichia wadei* и *Veillonella* spp. значительно более распространены в Тукуерресе, а *Staphylococcus* spp. чаще определялись в Тумако [21].

Авторы из Китая изучили микробиоту желудка при помощи секвенирования 16S рРНК у 212 пациентов с хроническим гастритом и у 43 больных раком желудка. Выявлено повышение бактериальной нагрузки ( $p = 0,001$ ) и изменчивости у лиц с раком желудка в сравнении с таковыми у пациентов с гастритом. С раком желудка ассоциировалось увеличение доли *Lactobacillus*, *Escherichia-Shigella*, *Nitrospirae*, *Burkholderia fungorum* и *Lachnospiraceae* [22].

В португальской работе обследованы 54 пациента с раком желудка и 81 человек с хроническим гастритом при помощи секвенирования 16S рРНК. Зарегистрировано снижение частоты встречаемости *H. pylori* и *Neisseria* и увеличение доли *Achromobacter*, *Citrobacter*, *Phyllobacterium*, *Clostridium*, *Rhodococcus* и *Lactobacillus*, что позволяло определить этот процесс как наличие дисбиоза у больных раком желудка [23].

В еще одном китайском исследовании авторы изучили микробиом желудка при помощи секвенирования 16S рРНК у 81 пациента с гастритом и раком желудка. Найден выраженный микробный дисбиоз у больных раком желудка, который определялся наличием *Peptostreptococcus stomatis*, *Streptococcus anginosus*, *Parvimonas micra*, *Slackia exigua* и *Dialister pneumosintes* [24].

В работе из Сингапура и Малайзии у больных раком желудка, в отличие от пациентов с диспепсией, преобладали *Lactococcus*, *Veillonella* и *Fusobacteriaceae* [25].

Несмотря на столь очевидную активность, известные авторы большого систематического обзора, опубликованного в 2020 году, не пришли к конкретному выводу о роли микробиома в развитии рака желудка. Они заключили, что пока только влияние *H. pylori* в канцерогенезе установлено достоверно. Гетерогенность результатов исследований микробиома у пациентов с раком желудка они объясняют недостаточной стандартизацией и действием этнических и географических факторов [26].

В целом ряде наших работ, выполненных у представителей различных этнических групп Восточной Сибири, а также в совместном исследовании с коллегами из Канады, США и Скандинавии мы обнаружили выраженное влияние этнических факторов на взаимодействие микро- и макроорганизма [27–29].

С нашей точки зрения, важным является исследование из Гонконга, опубликованное в журнале Gut в 2020 году. Авторы отобрали 587 *H. pylori*-позитивных пациентов, которые были рандомизированы на две группы, в одной из которых провели эрадикацию *H. pylori*, а участники другой принимали плацебо. Микробиом желудка исследовался при помощи секвенирования 16S рРНК в обеих группах до и через 1 год после эрадикации *H. pylori*.

Ученые пришли к заключению, что у пациентов, не имевших *H. pylori*, ответственность за персистенцию воспаления несут *Acinetobacter lwoffii*, *Streptococcus anginosus* и *Ralstonia*; атрофию и кишечную метаплазию вызывают *Granulicatella*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Abiotrophia* и *Parvimonas* [30].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Изучение микробиома у больных раком желудка является одним из бурно развивающихся направлений в современной медицине. Результаты исследований несколько неоднозначны и вызывают дискуссию. С нашей точки зрения, влияние других, помимо *Helicobacter pylori*, микроорганизмов на канцерогенез не только не противоречит каскаду Корреа,

но верифицирует его рациональность. Действительно, развитие атрофического гастрита должно сопровождаться снижением кислотопродукции в желудке, которое, в свою очередь, приводит к изменению микробиома. Следует ожидать, что в ближайшие годы мы получим новые данные, подтверждающие влияние развития дисбиоза на процесс канцерогенеза в желудке.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984; 323(8390): 1311–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6
2. Bacteria in the stomach. *Lancet*. 1981; 318(8252): 906–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)91396-9
3. Сытник С.И. Микробиота слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью. *Клиническая хирургия*. 1980; 8: 48–50. [Sytnik S.I. Microflora of the gastric and duodenal mucosa in peptic ulcer. *Clinical Surgery*. 1980; 8: 48–50. (in Russian)]
4. Рычагов Г.П. Микробная флора язвы и ее значение при хирургическом лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1983; 131(9): 36–40. [Rychagov G.P. Microbial flora of ulcer and its significance in the surgical treatment of the ulcer of the stomach and duodenum. *I.I. Grekov Surgery Bulletin*. 1983; 131(9): 36–40. (in Russian)]
5. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol. J*. 2015; 3(3): 255–60. DOI: 10.1177/2050640614566846
6. Kazar C.E., Mitchell P.M., Lee A.M. et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41(2): 558–63. DOI: 10.1128/jcm.41.2.558-563.2003
7. Fraher M.H., O'Toole P.W., Quigley E.M. Techniques used to characterize the gut microbiota: a guide for the clinician. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 9(6): 312–22. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.44
8. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2006; 103(3): 732–7. DOI: 10.1073/pnas.0506655103
9. Li X.X., Wong G.L., To K.F. et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*. 2009; 4(11): e7985. DOI: 10.1371/journal.pone.0007985
10. Engstrand L., Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2013; 27(1): 39–45. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016
11. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A. et al. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb. Ecol*. 2013; 65(3): 763–72. DOI: 10.1007/s00248-013-0192-5
12. Cao L., Yu J. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the composition of gastric microbiota in the development of gastric cancer. *Gastrointest. Tumors*. 2015; 2(1): 14–25. DOI: 10.1159/000380893
13. Ruge M., Genta R.M., Graham D.Y. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016; 65(5): 721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
14. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol*. 1995; 19(suppl.1): S37–43.
15. Kumar S., Metz D.C., Ellenberg S. et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study. *Gastroenterology*. 2020; 158(3): 527–36. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.019
16. Diaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J. et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005
17. Doorakkers E., Lagergren J., Engstrand L. et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut*. 2018; 67(12): 2092–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315363
18. Азеева Е.С., Штыгашева О.В., Цуканов В.В. и др. Иммунологические особенности течения гастроудоденальной патологии у жителей Хакасии. *Иммунология*. 2009; 30(3): 162–4. [Ageeva E.S., Shtygasheva O.V., Tsukanov V.V. et al. Immunological aspects of the clinical course of gastroduodenal diseases in residents of Khakassia. *Immunology*. 2009; 30(3): 162–4. (in Russian)]
19. Cappellesso R., Fassan M., Hanspeter E. et al. HER2 status in gastroesophageal cancer: a tissue microarray study of 1040 cases. *Hum. Pathol*. 2015; 46(5): 665–72. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.02.007
20. Zavros Y., Rieder G., Ferguson A. et al. Gastritis and hypergastrinemia due to *Acinetobacter lwoffii* in mice. *Infect. Immun*. 2002; 70(5): 2630–9. DOI: 10.1128/iai.70.5.2630-2639.2002
21. Yang I., Woltemate S., Piazuolo M.B. et al. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Sci. Rep*. 2016; 6: 18594. DOI: 10.1038/srep18594
22. Wang L., Zhou J., Xin Y. et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 28(3): 261–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000542
23. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018; 67(2): 226–36. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205
24. Coker O.O., Dai Z., Nie Y. et al. Mucosal microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut*. 2018; 67(6): 1024–32. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314281
25. Castaño-Rodríguez N., Goh K.L., Fock K.M. et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 15957. DOI: 10.1038/s41598-017-16289-2
26. Rajlic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A. et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020; 51(6): 582–602. DOI: 10.1111/apt.15650
27. Tsukanov V.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L. et al. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in different Siberian ethnicities. *Helicobacter*. 2017; 22(1): e12322. DOI: 10.1111/hel.12322
28. McMahon B.J., Bruce M.G., Koch A. et al. The diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Arctic regions with a high prevalence of infection: expert commentary. *Epidemiol. Infect*. 2016; 144(2): 225–33. DOI: 10.1017/S0950268815001181
29. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x
30. Sung J.J.Y., Coker O.O., Chu E. et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319826

Поступила / Received: 08.05.2020

Принята к публикации / Accepted: 19.05.2020



# Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции

Л.С. Орешко<sup>1</sup>, З.М. Цховребова<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, М.И. Сафоев<sup>2</sup>, Е.А. Семенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить ведущие клинко-диагностические маркеры коморбидности, отражающие риск развития билиарной патологии при целиакии.

**Дизайн:** скрининговое наблюдение.

**Материалы и методы.** В исследование включены 133 пациента с установленным диагнозом целиакии и билиарной дисфункцией. Показатели субъективной клинической симптоматики оценивали по данным опроса и анкетирования пациентов, объективную клиническую симптоматику — по данным физикального обследования. При характеристике клинической симптоматики определяли наличие у больных субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди.

**Результаты.** Установлены специфические маркеры билиарной дисфункции у больных целиакией. У ряда пациентов на основании IV Римских критериев (2016) субъективная клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии: боль в правом подреберье (45,1%), горечь во рту (36,1%), тошнота (36,1%). У участников выявлены ультразвуковые признаки аномалии ЖП в виде перегибов в области тела (31,6%), шейки (35,3%) и в области шейки и тела (33,1%).

У пациентов с целиакией найдена значимая корреляция между степенью активности воспаления двенадцатиперстной кишки (ДПК) и морфологической характеристикой большого дуоденального сосочка (БДС). Воспалительный процесс БДС характеризуется лимфоплазмоцитарной (44,4%) и лейкоцитарной инфильтрацией (22,6%), дистрофическими изменениями железистого эпителия, гиперплазией желез (62,9%) ( $\chi^2_{(3)} = 48,53$ ;  $p < 0,001$ ;  $C = 0,75$ ), что оказывает влияние на пассаж желчи. Повышение шансов формирования билиарного сладжа в ЖП у больных целиакией связано с наличием аномалий ЖП и признаков воспаления и атрофии слизистой оболочки ДПК и ее взаимосвязи с БДС. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что у пациентов с целиакией коморбидность сопряжена с синдромом билиарной дисфункции. Маркеры билиарной дисфункции — врожденные аномалии анатомического строения ЖП, которые определяются его деформацией и дисхолией; выраженной степенью активности хронического воспаления слизистой оболочки ДПК и БДС; 3-й стадией, по M.N. Marsh, атрофических изменений слизистой оболочки ДПК.

**Ключевые слова:** целиакия, билиарная дисфункция, аномалии желчного пузыря, коморбидная патология.

**Вклад авторов:** Орешко Л.С. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Бакулин И.Г., Семенова Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Цховребова З.М. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Сафоев М.И. — сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Орешко Л.С., Цховребова З.М., Бакулин И.Г., Сафоев М.И., Семенова Е.А. Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 52–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-52-58



## Contemporary Perspective of Comorbidity in Celiac Syndrome: Connection Between Morphological Changes in Duodenum Mucosa and Biliary Dysfunction

L.S. Oreshko<sup>1</sup>, Z.M. Tshovrebova<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>1</sup>, M.I. Safoev<sup>2</sup>, E.A. Semenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Russian Ministry of Health; 41 Kirochnaya St. Petersburg, Russian Federation 191015

<sup>2</sup> St. Petersburg Scientific and Research Institute of Ambulance named after I.I. Dzhanelidze; 3A Budapeshtskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 192242

Орешко Людмила Саварбековна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3158-7425. <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. E-mail: oreshkol@yandex.ru (Окончание на с. 53.)

ABSTRACT

**Study Objective:** to identify the key clinical and diagnostic markers of comorbidity presenting the risk of biliary pathology in celiac syndrome patients.

**Study Design:** screening observation.

**Materials and Methods.** The study included 133 patients with confirmed celiac syndrome and biliary dysfunction. Subjective clinical symptoms were analysed on the basis of reviews and questionnaires, while objective clinical symptoms were assessed following physical examination. When clinical symptoms were characterised, presence of subjective clinical criteria of functional disorders of gall bladder (GB) and Oddi's sphincter were assessed.

**Study Results.** Specific markers of biliary dysfunction in patients with celiac syndrome were identified. Following IV Rome criteria (2016), it was determined that subjective symptoms in some patients were signs of biliary indigestion syndrome: aches in right hypochondrium (45.1%), bitter taste in mouth (36.1%), nausea (36.1%). Subject had ultrasound signs on GB pathologies: bends in GB body (31.6%), GB neck (35.3%) and both (33.1%).

Celiac syndrome patients had significant correlation between duodenitis severity and morphological characteristic of the major duodenal papilla. Major duodenal papilla inflammation is associated with lymphocytoplasmodic (44.4%) and leucocytal infiltration (22.6%), dystrophic changes in glandular epithelium, gland hyperplasia (62.9%) ( $\chi^2_{(3)} = 48.53$ ;  $p < 0.001$ ;  $C = 0.75$ ), demonstrating impact on bile passage. A higher risk of biliary sludge in gall bladder in patients with celiac syndrome is due to GB abnormalities and signs of inflammation and atrophy in major duodenal papilla mucosa and its relation to major duodenal papilla.

**Conclusion.** Our analysis demonstrated that comorbidity in patients with celiac syndrome is associated with biliary dysfunction syndrome. Biliary dysfunction markers are congenital abnormalities in GB structure, that are a result of GB deformation and dyscholia; marked chronic inflammation of major duodenal papilla and duodenum mucosa; stage 3 atrophic changes in duodenum mucosa, according M.N. Marsh.

**Keywords:** celiac syndrome, biliary dysfunction, gall bladder abnormalities, comorbid pathology.

**Contributions:** Oreshko, L.S. — patient selection, examination and management, thematic publications reviewing, study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.; Bakulin, I.G. and Semenova, E.A. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Tskhovrebova, Z.M. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Safoev, M.I. — clinical material collection, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Bakulin I.G., Safoev M.I., Semenova E.A. Contemporary Perspective of Comorbidity in Celiac Syndrome: Connection Between Morphological Changes in Duodenum Mucosa and Biliary Dysfunction. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 52–58. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-52-58

ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях преобладают заболевания, отличающиеся системностью поражения, мультифакториальностью и развитием коморбидности. Актуальность проблемы коморбидных состояний обусловлена четко наметившейся тенденцией к дальнейшему росту их числа в популяции, что вызывает определенные трудности лечебно-диагностического процесса и снижение качества жизни пациентов [1].

Клиническое значение в медицинской практике этого понятия не может рассматриваться как результат суммации количества болезней и утяжеления состояния больного, оно определяется маркерностью отдельных сочетаний болезней. Согласно современным рекомендациям, коморбидность — сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически связанных между собой [2].

Механизмы коморбидности многообразны, особое место среди них занимают висцеральные состояния с генетической детерминированностью и наследственными аномалиями [3, 4]. В формировании коморбидности важнейшую роль играют универсальные патофизиологические механизмы, имеющие общепатологическое значение, такие как хроническое системное воспаление, тканевая гипоксия, генотоксический эффект, развитие эндотелиальной дисфункции.

В основе коморбидности лежит закономерно частое сочетание определенных болезней с общностью этиологических факторов или патогенетических механизмов — синтропия (вид полипатологии).

Гены, обуславливающие развитие синтропий, локализованные во всем пространстве генома человека, определяют биохимический метаболизм. В настоящее время установлено, что ассоциации болезней на уровне клинических фенотипов имеют молекулярно-генетическую основу — общие гены и перекрывающиеся метаболические пути [5, 6]. Следовательно, изучение патологического состояния на уровне генетических и фенотипических признаков имеет большое практическое значение для выявления болезней, имеющих определенные маркеры коморбидности.

В настоящее время для исследования связи всех заболеваний человека («феном» болезней) с полным списком генов, контролирующих заболевание («геном» болезней), разработана концептуальная основа, что создает картину известных ассоциаций «ген — болезнь» [7]. Фенотипическая информация о сочетании болезней человека

Цховребова Зарина Мерабовна (автор для переписки) — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 1683-4575. E-mail: ms.zarina.84@mail.ru  
 Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 3158-7425. <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. E-mail: igor.bakulin@szgmu.ru  
 Сафоев Муса (Абдулмусаяб) Искандарович — к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением отдела неотложной хирургии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джanelидзе». 192242, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3А. E-mail: info@emergency.spb.ru  
 Семенова Елена Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARU.RU SPIN: 6424-8321. E-mail: kynardy@yandex.ru  
 (Окончание. Начало см. на с. 52.)

по мере совершенствования технологий генотипирования дополняется построением генных сетей с последующим анализом «ген-феном» ассоциаций. Примером концептуальной основы ассоциации «феном» болезней и «ген — болезнь» являются целиакия и многочисленные дисплазии соединительной ткани, сопровождающиеся аномалиями желчного пузыря (ЖП). Наличие аномалий тканевой структуры ЖП становится базой для формирования клинико-функциональных нарушений органов пищеварения при целиакии [8].

На основе собственных клинических наблюдений нами ранее описана коморбидность целиакии с синдромом билиарной дисфункции, расцененная нами как природно-видовое сочетание патологических состояний [9]. В настоящее время, согласно новым Римским критериям IV (2016), функциональные билиарные расстройства диагностируются при наличии болей в правом подреберье, вызванных моторно-тонической дисфункцией ЖП и сфинктера Одди (СО) и отсутствием структурных и биохимических изменений билиарного тракта [10].

При целиакии в происхождении первичной билиарной дисфункции имеет значение патология гладкомышечных клеток ЖП, сопровождающаяся нарушением сократительной способности ЖП, реологических свойств желчи, изменением дуоденальной зоны и большого дуоденального сосочка (БДС). Речь идет об анатомических изменениях строения ЖП и его различных аномалиях, которые влияют на функцию ЖП преимущественно по гипотоническому типу и создают условия для развития билиарной недостаточности [11].

Как известно, важным модулем в процессе пищеварения считается двенадцатиперстная кишка (ДПК), где происходит переход от желудочного переваривания к кишечному и регулирование секреторной, моторной и эвакуаторной деятельности органов пищеварения. Главной мишенью при глютеневой энтеропатии является ДПК с характерными признаками хронического воспаления и атрофического процесса ультраструктуры микроворсинок и снижения синтеза гастроинтестинальных гормонов пептидной природы, в частности холецистокинина [12].

К физиологическим эффектам холецистокинина относят регуляцию дуоденальной фазы пищеварения, а также регулирование билиарной функции, касающееся опорожнения ЖП и расслабления СО [13].

Причиной билиарной дисфункции у больных целиакией может являться длительное существование хронического дуоденита, характеризующееся структурными изменениями слизистой оболочки ДПК воспалительно-дистрофического, дисрегенераторного характера, приводящими к атрофии слизистой оболочки и нарушению основных функций ДПК.

Предположения о связи воспалительного процесса ДПК и синдрома билиарной дисфункции изложены ранее в отечественных работах. Патология желчевыводящих путей в 80–85% случаев сопровождается дуоденитом, а в 70–85% случаев — дискинетическими расстройствами ДПК [14]. При целиакии хроническое воспаление и атрофические изменения слизистой оболочки ДПК могут выступать в качестве единого патогенетического фактора вторичной билиарной дисфункции. С другой стороны, имеющиеся аномалии ЖП как висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани, сопровождающиеся снижением сократительной функции, можно рассматривать в качестве первичной причины билиарных нарушений при целиакии.

Итак, при целиакии билиарная дисфункция имеет смешанный этиопатогенез, а маркерами в формировании коморбидной патологии могут служить топические билиарные факторы: патоморфологические изменения ДПК и БДС, анатомические особенности строения ЖП, снижение сократительной функции < 40%.

С учетом вышеперечисленных аспектов коморбидности при целиакии в конечном механизме синдрома мальабсорбции решающее значение следует придавать билиарной дисфункции: аномалиям, застою желчи на фоне гипокинезии ЖП и нарушению реологии желчи, хроническому воспалению стенки при одновременном снижении поступления желчных кислот в ДПК.

Следовательно, развитие синдрома мальабсорбции у больных целиакией — полиэтиологический симптомокомплекс. Атрофические изменения слизистой оболочки ДПК не могут рассматриваться как единственная причина нарушенного всасывания, важным патогенетическим звеном в развитии мальабсорбции является также недостаточное поступление желчи в ДПК на фоне билиарной дисфункции. Поэтому улучшение реологии желчи играет существенную роль в коррекции билиарной дисфункции у больных целиакией на фоне исключения глютена.

В целом патогенетическая связь сосуществующих заболеваний билиарной системы и целиакии еще нуждается в дальнейшем изучении.

**Цель настоящего исследования:** определить ведущие клинико-диагностические маркеры коморбидности, отражающие риск развития билиарной патологии при целиакии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 133 больных целиакией с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, которые находились на амбулаторном и стационарном обследовании в гастроэнтерологическом отделении ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в период с 2016 по 2018 г. Средний возраст участников составил  $31,6 \pm 11,5$  года (от 18 до 44 лет). Соотношение мужчин и женщин — 1 : 1,1 (62 (46,6%) и 71 (53,4%) соответственно).

Диагноз целиакии устанавливался на основании данных клинической картины, анамнеза, генетического профиля крови с выявлением HLA-DQ2 и HLA-DQ8 и антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG, чьи уровни превышали 10 ед/мл, на основании результатов эндоскопического исследования и гистоморфологического исследования биопсии слизистой оболочки ДПК у пациентов, не соблюдавших безглютеновую диету [15].

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивали по данным опроса и анкетирования пациентов, объективную клиническую симптоматику — по данным физического обследования. При характеристике клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО (Римские критерии IV) при отсутствии данных о другой гепатобилиарной патологии [10].

Билиарную дисфункцию и желчнокаменную болезнь (ЖКБ) верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений сократительной функции и выявления конкрементов в просвете ЖП по данным УЗИ. Дифференциальную диагностику патологии БДС осуществляли путем выполнения дуоденоскопии в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) в эндоскопическом отделении.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Анализ субъективных расстройств показал, что пациенты предъявляли разнообразные жалобы, обусловленные патологией верхних отделов пищеварительной и билиарной систем. Клиническая картина патологии верхних отделов органов пищеварения характеризовалась наличием боли в эпигастральной области — 68 (51,1%), отрыжки — 69 (51,9%), изжоги — 70 (52,6%).

Со стороны нижних отделов наблюдались следующие симптомы кишечной диспепсии: боль в левом подреберье — 24 (18,0%), абдоминальная боль — 48 (36,1%), вздутие, урчание в животе — 93 (69,9%), нарушение стула по типу запора — 52 (39,1%), диарея — 36 (27,1%), неустойчивый стул — 40 (30,1%). Проявлениями билиарной патологии были ощущение горечи — 48 (36,1%), боли в правом подреберье — 60 (45,1%), тошнота в утреннее время — 48 (36,1%). Кроме гастроэнтерологических симптомов пациенты отмечали различные внекишечные проявления — 35 (26,3%), слабость — 21 (15,8%).

Полученные данные (рис. 1) наглядно свидетельствуют о том, что наряду с синдромом желудочной и кишечной диспепсии у 48,1% пациентов обнаружен синдром билиарной боли, диспепсия.

**Анализ эндоскопических признаков**

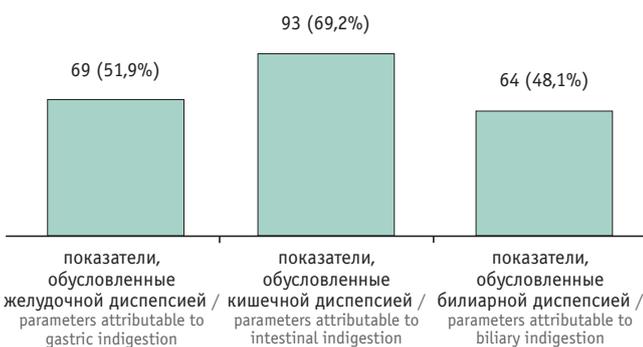
При эндоскопическом исследовании у всех пациентов с целиакией выявлены признаки воспалительных изменений пищевода, желудка и ДПК. Признаки неэрозивного поражения слизистой оболочки пищевода в виде катарального дистального эзофагита найдены у 62 (46,6%) обследованных, признаки эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода — у 28 (21,0%). У 20 (15,1%) больных наблюдали степень А эрозивного эзофагита, у 8 (6,1%) — степень В, согласно Лос-Анджелесской классификации (1-я и 2-я степень Savary — Miller).

Признаки воспаления слизистой оболочки желудка были у 99 (74,4%) человек, эрозивные изменения антрального отдела желудка — у 48 (36,1%), отек и гиперемия слизистой оболочки луковицы ДПК — у 102 (76,7%). Эрозивный бульбит диагностирован у 25 (18,8%) обследованных, у 14 (10,5%) пациентов — парапапиллярный дивертикул, что стало впервые обнаруженной находкой.

Признаками функциональных нарушений в верхних отделах пищеварительного тракта и дискинезии желчевыводящих путей служили изменения в виде недостаточности

**Рис. 1. Клинические показатели больных целиакией**

**Fig. 1. Clinical parameters of patients with celiac syndrome**



кардии — 63 (47,4%), дуодено-гастрального рефлюкса — 55 (41,4%), отсутствие желчи в просвете ДПК — 32 (24,1%). Наличие вышеперечисленных признаков можно отнести к висцеральным стигмам дисплазии соединительной ткани.

**Гистоморфологическое исследование пациентов**

Как видно на рисунке 2, результаты гистоморфологического исследования свидетельствуют, что у больных наблюдались все стадии гистологических изменений слизистой оболочки ДПК по классификации M.N. Marsh.

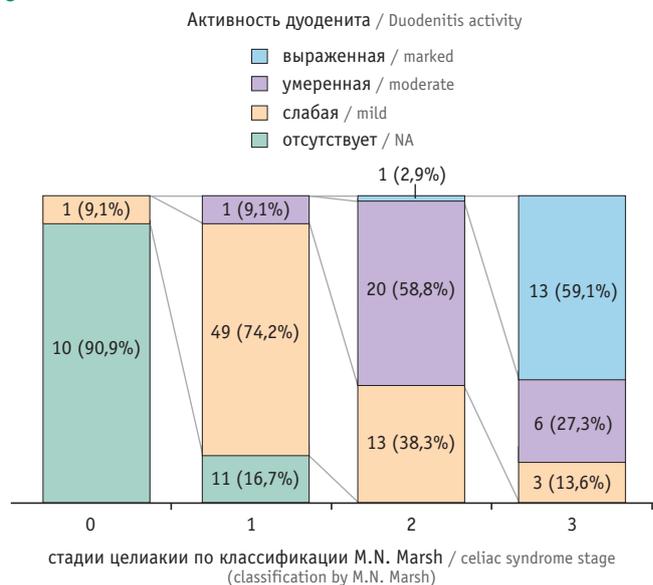
В соответствии с критериями классификации R. Whitehead, у больных целиакией определяли три степени выраженности хронического дуоденита. У лиц с хроническим дуоденитом разной степени были признаки воспаления (отек стромы и полнокровие сосудов), но при этом они различались по распространенности. У 21 (15,8%) человека отсутствовали признаки активности воспалительного процесса, среди них 10 пациентов имели нормальную гистологическую картину, у 11 гистологическая картина соответствовала 1-й стадии целиакии. У 66 (49,6%) больных диагностирован хронический дуоденит I степени, среди них у 74,2% гистологическая картина соответствовала 1-й стадии целиакии, у 38,3% — 2-й стадии.

У 32 (24,1%) участников определяли хронический дуоденит II степени, среди них преобладали лица с гистологической картиной 2-й (58,8%) и 3-й (27,3%) стадии. Хронический дуоденит III степени наблюдали у 14 (10,5%) пациентов, из них у 13 была гистологическая картина 3-й стадии целиакии (по M.N. Marsh).

Из вышеизложенного следует, что по мере нарастания выраженности гистологических изменений от 0 до 3-й стадии значительно снижалась доля пациентов с отсутствием активности дуоденита (от 90,9% до 0,  $p < 0,001$ ), а доля больных с умеренной (от 0 до 58,8%,  $p < 0,001$ ) и выраженной (от 0 до 59,1%,  $p < 0,001$ ) активностью дуоденита, напротив, закономерно увеличивалась.

**Рис. 2. Распределение активности дуоденита в зависимости от стадии целиакии, согласно классификации M.N. Marsh**

**Fig. 2. Duodenitis activity distribution depending on celiac syndrome stage (classification by M.N. Marsh)**



**Эндоскопическое исследование  
большого дуоденального сосочка**

С целью изучения характера морфологических изменений БДС и оценки степени воспаления у 32 пациентов с выраженным болевым синдромом проводилась биопсия для морфологического исследования. Забор материала из неизменной слизистой БДС осуществлялся во время проведения дуоденоскопии для гистоморфологического исследования.

При изучении биоптатов, взятых из БДС, получены следующие варианты гистологической картины: у 22 (68,7%) пациентов встречалась гиперпластическая форма, у 7 (21,8%) — атрофическая и у 3 (9,5%) — аденоматозная форма БДС. На основании полученных результатов биопсии БДС выявлены нижеследующие изменения: лимфоплазматическая инфильтрация (44,4%), лейкоцитарная инфильтрация (22,6%), дистрофические изменения железистого эпителия, гиперплазия желез (62,9%) ( $\chi^2_{(3)} = 48,53$ ;  $p < 0,001$ ;  $C = 0,75$ ), что позволяет рассматривать указанные изменения как одну из причин влияния на пассаж желчи.

Для уточнения влияния воспалительного процесса ДПК на морфологические изменения БДС оценивали активность дуоденита и характер клеточной инфильтрации слизистой оболочки БДС.

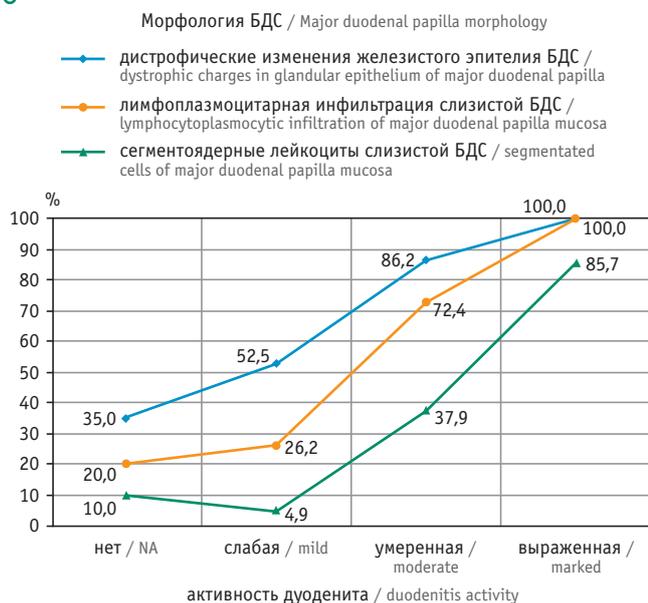
По результатам анализа активности дуоденита и морфологических изменений БДС установлена их высокозначимая сопряженность (коэффициент взаимной сопряженности  $C = 0,75$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 3).

**Ультрасонографическое исследование**

По результатам инструментального исследования у больных целиакией диагностированы аномалии, связанные с изменением формы ЖП. У 44 (33,1%) пациентов выявлена S-образная форма ЖП, у 42 (31,6%) — перегиб в области тела ЖП и у 47 (35,3%) — перегиб в области шейки ЖП. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи аномалий и сократительной функции ЖП.

Рис. 3. Взаимосвязь активности дуоденита и морфологических показателей большого дуоденального сосочка (БДС)

Fig. 3. Dependence between duodenitis activity and major duodenal papilla morphology



Установлено, что у пациентов с перегибом в области тела и S-образной формой сократительная функция ЖП понижена, а у больных с перегибом в области шейки — повышена. Таким образом, становится очевидным, что тип дискинетических расстройств у больных целиакией зависит от вида аномалий ЖП (рис. 4).

Для оценки влияния аномалий ЖП на реологию желчи изучалась их взаимосвязь со стадией ЖКБ. По результатам наблюдения у 51 пациента выявлена ЖКБ. Итак, среди участников с перегибом в области тела, сопровождающимся пониженной сократительной функцией, по данным УЗИ, нарушение реологии желчи в виде билиарного сладжа визуализируется у 17 (40,5%), в виде конкрементов — у 3 (7,1%). При перегибе в области шейки билиарный сладж и конкременты наблюдали у 13 (27,6%) и у 2 (4,3%) человек соответственно. Среди лиц с S-образным перегибом ЖП отмечено увеличение доли пациентов с конкрементами ЖП — 7 (15,9%), билиарный сладж был у 9 (20,5%) больных.

Наличие нарушения реологии желчи по типу билиарного сладжа и конкрементов в ЖП, согласно классификации, разработанной в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (г. Москва) и рекомендованной III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2003) [16], соответствует ЖКБ 1-й и 2-й стадии. Обращает на себя внимание, что наибольшая доля больных с ЖКБ 2-й стадии отмечена при S-образном перегибе ЖП (рис. 5).

С целью уточнения влияния патоморфологической картины слизистой оболочки ДПК на функцию ЖП проводилась сравнительная оценка сократительной функции ЖП при различных стадиях по M.N. Marsh. Оказалось, что у больных целиакией по мере нарастания выраженности атрофических изменений слизистой оболочки ДПК снижается функция ЖП. Так, у пациентов со стадиями 1–3 по M.N. Marsh сократительная функция была ниже в 1,2–1,3 раза, чем у участников со стадией 0. Однако между

Рис. 4. Показатели сократительной функции желчного пузыря (ЖП) при различных аномалиях

Fig. 4. Contractile function parameters of gall bladder (GB) in various abnormalities

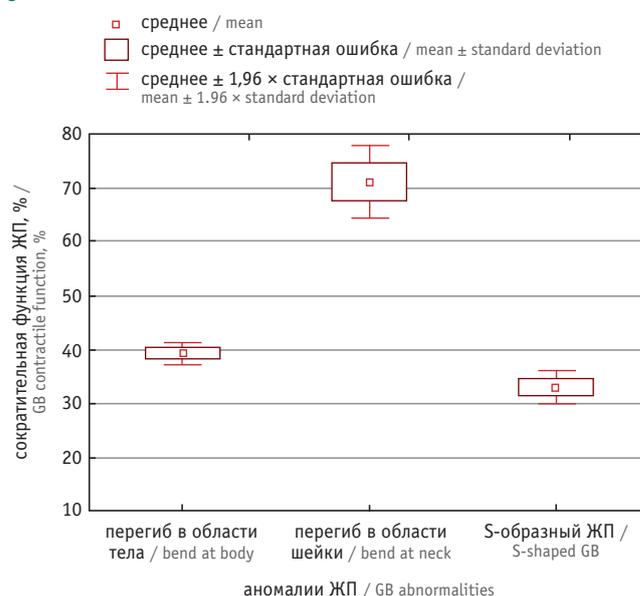
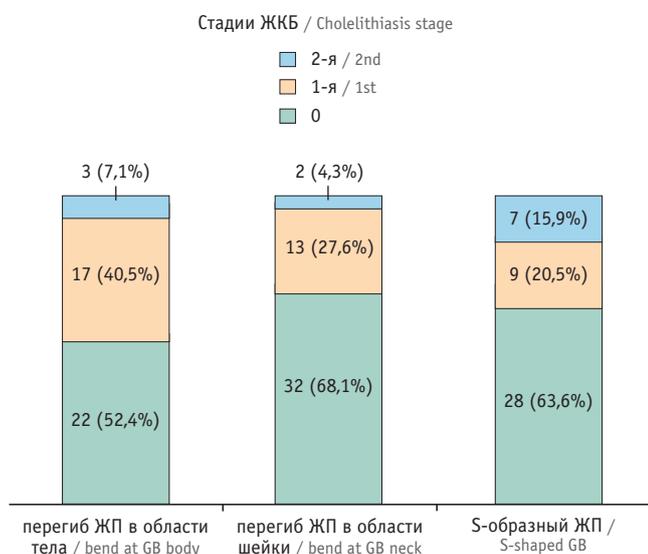


Рис. 5. Взаимосвязь аномалий желчного пузыря (ЖП) и стадии желчнокаменной болезни (ЖКБ)

Fig. 5. Correlation of gall bladder (GB) abnormalities and cholelithiasis stage



пациентами со стадиями 1, 2 и 3 различий по сократительной функции ЖП не было (рис. 6).

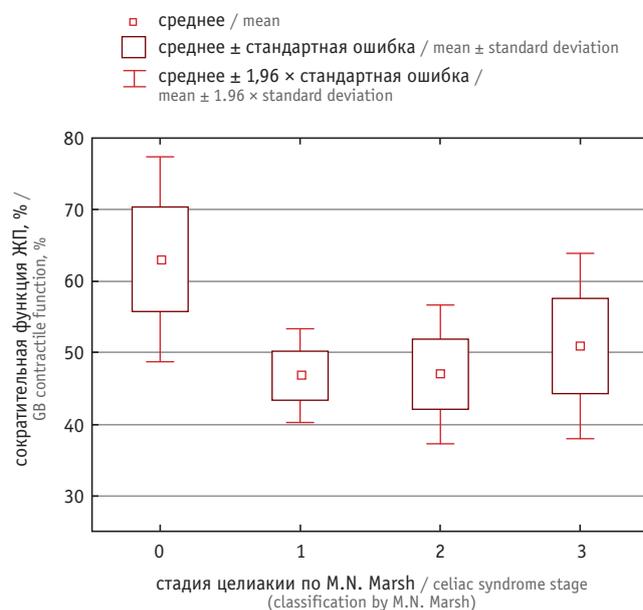
### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установлено, что у больных целиакией наблюдается высокая частота сочетанной гастроэнтерологической патологии и заболеваний желчевыводящих путей, что определяет их общие патогенетические механизмы и, как следствие, формирование коморбидности. При целиакии как генетически детерминированном заболевании причина первичной билиарной дисфункции — врожденные аномалии ЖП, являющиеся висцеральным признаком дисплазии соединительной ткани, отражающим наследственные нарушения соединительной ткани с мультифакториальной природой, согласно Национальным российским рекомендациям по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012) [17].

Описанные анатомо-физиологические особенности пищеварительной системы, воспалительно-дистрофические изменения слизистой оболочки ДПК приводят к воспалению слизистой оболочки БДС и, как следствие, к нарушению функции СО, пассажа желчи и ее реологии. Кроме того, структурная перестройка слизистой оболочки ДПК в виде атрофических

Рис. 6. Показатели сократительной функции желчного пузыря (ЖП) при различных морфологических стадиях целиакии

Fig. 6. Gall bladder (GB) contractile function in various morphological celiac syndrome stage



процессов оказывает негативное влияние на сократительную функцию ЖП, являясь фактором риска развития билиарной дисфункции.

Таким образом, связь синдрома билиарной дисфункции и целиакии — это установленный факт. В данной работе впервые уточнена значимость аномалий ЖП в развитии билиарной патологии. К факторам, влияющим на формирование синдрома билиарной диспепсии у больных целиакией, относятся выраженность хронического воспаления, стадия атрофических изменений слизистой оболочки ДПК и БДС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что у пациентов с целиакией коморбидность сопряжена с синдромом билиарной дисфункции. Маркеры билиарной дисфункции — врожденные аномалии анатомического строения желчного пузыря, которые определяются его деформацией и дисхолией; выраженной степенью активности хронического воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) и большого дуоденального сосочка; 3-й стадией, по М.Н. Marsh, атрофических изменений слизистой оболочки ДПК.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность — современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. *Кардиология*. 2018; 58(suppl.9): S29–38. [Tarlovskaya E.I. Comorbidity and polymorbidity — a modern interpretation and urgent tasks facing the therapeutic community. *Cardiology*. 2018; 58(suppl.9): S29–38. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2562
2. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18(1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al., Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms

- for diagnosis and treatment. *Clinical recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1): 5–66. (in Russian)]
3. Klimek P., Aichberger S., Thurner S. Disentangling genetic and environmental risk factors for individual diseases from multiplex comorbidity networks. *Sci. Rep.* 2016; 6: 39658. DOI: 10.1038/srep39658
4. Hu J.X., Thomas C.E., Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat. Rev. Genet.* 2016; 17(10): 615–29. DOI: 10.1038/nrg.2016.87
5. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015; 51(4): 491–502. [Puzyrev V.P. Genetic foundations of comorbidity in humans. *Genetics*. 2015; 51(4): 491–502. (in Russian)]

6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 154(6): 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018; 154(6): 4–9. (in Russian)]
7. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: как ее понимать? *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017; 2(32): 57–63. [Naumova L.A., Osipova O.N. Comorbidity: how to understand it? *Bulletin of Surgut State University. Medicine*. 2017; 2(32): 57–63. (in Russian)]
8. Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Соловьева Е.А. и др. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушения адаптационных резервов организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 2(114): 4–10. [Tkachenko E.I., Oreshko L.S., Solovieva E.A. et al. Connective tissue dysplasia in celiac patients as a problem of violation of adaptive reserves of the body. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; 2(114): 4–10. (in Russian)]
9. Орешко Л.С., Цховребова З.М., Леденцова С.С. Метабиотики последнего поколения в лечении синдрома нарушенного пищеварения у больных целиакией. *Фарматека*. 2017; 2: 50–4. [Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Ledentsova S.S. Metabiotics of the last generation in the treatment of impaired digestion syndrome in patients with celiac disease. *Pharmateca*. 2017; 2: 50–4. (in Russian)]
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
11. Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г., Новоженова Е.В. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2018; 14: 90–6. [Minushkin O.N., Burdina E.G., Novozhenova E.V. Biliary sludge: resolved and unsolved issues. *Medical Council*. 2018; 14: 90–6. (in Russian)]
12. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017; 89(3): 94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A. et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(3): 94–107. (in Russian)]
13. Wang H.H., Liu M., Li X., Portincasa P., Wang D.Q. Impaired intestinal cholecystokinin secretion, a fascinating but overlooked link between coeliac disease and cholesterol gallstone disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2017; 47(4): 328–33. DOI: 10.1111/eci.12734
14. Орешко Л.С., Цховребова З.М., Ситкин С.И. Клинико-диагностические аспекты билиарной патологии у больных целиакией. *Доктор.Ру*. 2018; 7(151): 11–13. [Oreshko L.S., Tshovrebova Z.M., Sitkin S.I. Clinical and diagnostic aspects of biliary pathology in patients with celiac disease. *Doctor.Ru*. 2018; 7(151): 11–13. (in Russian)]
15. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol. J*. 2019; 7(5): 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
16. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни. *Терапевтический архив*. 2004; 2: 75–9. [Ilchenko A.A. Cholelithiasis classification. *Therapeutic Archives*. 2004; 2: 75–9. (in Russian)]
17. Наследственные нарушения соединительной ткани. *Российские рекомендации ВНОК*. 2012. 78 с. [Hereditary connective tissue disorders. *Russian recommendations of GFCF*. 2012. 78 p. (in Russian)] 

Поступила / Received: 26.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.04.2020

# Синдром резецированного кишечника — термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности

И.Е. Хатьков, Т.Н. Кузьмина, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** разработать схемы лечения нутриционной недостаточности при синдроме резецированного кишечника.

**Дизайн:** наблюдательное исследование.

**Материалы и методы.** Нами обследованы и пролечены 239 пациентов (143 женщины, средний возраст — 49,4 ± 6,5 года; 96 мужчин, средний возраст — 52,1 ± 15,6 года) после резекции кишки различного объема и уровня по поводу разнообразных причин. Резекция тонкой кишки выполнена у 96 больных, сочетанная резекция тонкой и правой половины толстой кишки — у 97, правосторонняя гемиколэктомия/колэктомия — у 46. Все пациенты через месяц и более от момента операции подвергались скринингу для выявления нутриционного риска по опроснику Screening of Nutritional Risk 2002.

**Результаты.** Установлено, что в нутриционной поддержке нуждались 85,7% пациентов, из которых у 51% отмечен умеренный, а у 34,7% — высокий риск развития нутриционных расстройств. При различных объемах и уровнях резекции кишечника наблюдаются аналогичные типы нутриционной недостаточности, чаще всего встречался смешанный тип с признаками дегидратации и белково-энергетической недостаточности.

На основании комплексной оценки нутриционной недостаточности у наблюдаемых нами больных с учетом уровня и объема резекции кишечника, а также ее причины и сопутствующей патологии мы предлагаем новый термин «синдром резецированного кишечника» и классификацию. Дополнительные обследования на основании предложенной классификации позволили скорректировать традиционную нутриционную терапию и модифицировать лечение.

**Заключение.** Обобщение полученных данных привело к потребности ввести новый термин «синдром резецированного кишечника» и создать классификацию, позволяющую применять дифференцированную коррекцию при данном состоянии и определить дальнейший прогноз. Предлагаемый нами термин «синдром резецированного кишечника» и новая классификация нутриционной недостаточности помогут определить потенциальную угрозу ее развития, а также выделить пациентов, нуждающихся в нутриционной коррекции и наблюдении.

**Ключевые слова:** нутриционная недостаточность, синдром резецированного кишечника, терапия.

**Вклад авторов:** Хатьков И.Е. — разработка концепции и структуры статьи; Кузьмина Т.Н. — сбор материала и обработка, анализ полученных данных; Сабельникова Е.А. — анализ полученных данных; Парфенов А.И. — редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Кузьмина Т.Н., Сабельникова Е.А., Парфенов А.И. Синдром резецированного кишечника — термин, определяющий стратегию терапии нутриционной недостаточности. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 59–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-59-67

## Resected Intestine Syndrome: Term Defining the Strategy for Nutritional Deficiency Management

I.E. Khatkov, T.N. Kuzmina, E.A. Sabelnikova, A.I. Parfenov

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of the Moscow Healthcare Department; 12 Enthusiasts shosse, Moscow, Russian Federation 111123

## ABSTRACT

**Study Objective:** to develop nutritional deficiency management approaches in patients with resected intestine syndrome.

**Study Design:** observational study.

Хатьков Игорь Евгеньевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 5128-5820. <https://orcid.org/0000-0003-3107-3731>. E-mail: i.hatkov@mknc.ru

Кузьмина Татьяна Николаевна (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник лаборатории нутрицевтики ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 3726-7602. <https://orcid.org/0000-0003-2800-6503>. E-mail: t.kuzmina@mknc.ru

Сабельникова Елена Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 5387-7552. <https://orcid.org/0000-0001-7519-2041>. E-mail: e.sabelnicova@mknc.ru

Парфенов Асфольд Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 5142-3632. <https://orcid.org/0000-0002-9782-4860>. E-mail: asfold@mail.ru



**Materials and Methods.** We examined and treated 239 patients (143 women, mean age:  $49.4 \pm 6.5$  years old; 96 men, mean age:  $52.1 \pm 15.6$  years old) who underwent intestine resection to a various extent and level caused by various conditions. Small intestine was resected in 96 patients; a combined resection of small intestine and right half of large intestine was performed in 97 patients; and right hemicolectomy/colectomy was indicated in 46 cases. At least one month after surgery all patients underwent a screening to identify the nutrition risk as per the Screening of Nutritional Risk 2002 questionnaire.

**Study Results.** It was found out that nutritional support was needed in 85.7% of cases, including 51% and 34.7% of cases with moderate and high risk of nutritional disorders, respectively. Various extent and levels of intestine resections are characterised by similar types of nutritional deficiency, most often it was a mixed type with signs on dehydration and protein-calorie deficiency.

Following the results of a comprehensive nutritional deficiency assessment in our patients and taking into account the level and extent of intestine resection, as well as its causes and concomitant pathology, we propose a new term “resected intestine syndrome” and classification. Additional examinations using the proposed classification allowed adjusting the conventional nutritional therapy and modifying management.

**Conclusion.** Data consolidation resulted in the need to introduce a new term “resected intestine syndrome” and to develop a classification which allows using differentiated correction of this condition and to make any forecasts. The term “resected intestine syndrome” we propose and a new classification of nutritional deficiency can help in identifying the potential risk as well as patients requiring nutritional correction and follow-up.

**Keywords:** nutritional deficiency, resected intestine syndrome, therapy.

**Contributions:** Khatkov, I.E. — article concept and design; Kuzmina, T.N. — collection and processing of materials; data analysis; Sabelnikova, E.A. — data analysis; Parfenov, A.I. — article editing, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Khatkov I.E., Kuzmina T.N., Sabelnikova E.A., Parfenov A.I. Resected Intestine Syndrome: Term Defining the Strategy for Nutritional Deficiency Management. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 59–67. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-59-67

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире проводятся более 10 тысяч операций, связанных с резекцией кишечника по поводу различной патологии, после чего, как правило, развивается нутриционная недостаточность разной степени тяжести. Коррекция ее на определенных этапах вызывает затруднение, обусловленное отсутствием единой терминологии и классификации, являющейся инструментом в тактике лечения.

В зарубежной литературе встречается термин short bowel syndrome — синдром короткой кишки (СКК), но при этом его же используют для обозначения врожденных дефектов, приводящих к потере функции поглощения, неспособности поддерживать белково-энергетический, водно-электролитный и микроэлементный балансы в условиях «нормального рациона» [1].

Термин СКК применяют в основном в случаях, когда пациенту требуется домашнее парентеральное питание. Для больных с резецированным кишечником без явных клинико-лабораторных признаков нарушения усвоения пищевых веществ, но с возможным их развитием в будущем, нет четкой диагностической концепции, определяющей стратегию терапии. Тем не менее она должна найти отражение в диагнозе и выписном эпикризе с обязательным уточнением объема и уровня резекции кишечника и с последующим определением тактики ведения больного.

В настоящее время учреждения системы здравоохранения РФ для формулировки диагноза у пациентов после резекции кишки используют код K91.2 «Нарушение всасывания после хирургического вмешательства», входящий в МКБ-10. Она характеризует состояние после резекции кишечника, но проявления последствий операции классификацией не уточняются и не систематизируются. Это выглядит как общее заключение, и если на момент обследования нет признаков нарушения всасывания, то сформулировать диагноз и определить дальнейшее наблюдение сложно.

Столкнувшись с этим вопросом, мы изучили различные источники для поиска наиболее подходящего термина и/или классификации для пациентов, перенесших резекцию

кишечника, но без потребности в постоянной парентеральной коррекции.

Анализ литературы выявил множество классификаций нарушений усвоения пищевых веществ, связанных с резекцией кишечника или другой патологией (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что в литературе присутствуют как более подробные классификации на основании тяжести клинико-лабораторных проявлений, так и укороченные варианты, связанные с каким-либо одним фактом или стадией, что отражено и в зарубежных, и в отечественных источниках [1–16]. Однако ни одну из перечисленных классификаций невозможно использовать для определения стратегии терапии и дальнейшего прогноза.

Нутриционная недостаточность, развивающаяся после резекции кишечника, как правило, связана не только с ухудшением функций кишечника (за счет уменьшения его длины) и других систем организма, но и с возможной причиной, приведшей к операции, при этом рецидив причины будет изменять терапию. По нашему мнению, оптимальная классификация синдрома резецированного кишечника должна отражать тип нутриционной недостаточности и ее фазу, при этом специалисту будет понятна тактика ведения пациента, особенно первоочередное возмещение преобладающего дефицита.

В нашем понимании пострезекционная нутриционная недостаточность — понятие более широкое, чем нарушение ассимиляции, связанное с отсутствием части кишечника, однако при рецидиве причины резекции это состояние не будет относиться к синдрому резецированного кишечника, до тех пор пока ее не устранят. На основании длительного наблюдения за пациентами мы считаем, что для определения дальнейшей тактики лечения у данных больных необходимо учитывать функциональное состояние оставшейся части кишечника, причину оперативного вмешательства, а также состояние микробиоты оставшейся части кишки.

**Цель данного исследования:** разработать схемы лечения нутриционной недостаточности при синдроме резецированного кишечника.

**Понятия и классификации, связанные с резекцией кишечника**  
**Terms and classifications associated with intestine resection**

Синдромы (понятия) / Syndromes (terms)	Классификации / Classifications
<p>Энтеральная недостаточность / Enteral deficiency [2]</p>	<p><i>По этиологии и характеру / Etiology and character</i>                      Врожденная; приобретенная (синдром мальдигестии и мальабсорбции) / Congenital; acquired (maldigestion and malabsorption syndrome):                      1) энтерогенная / enterogenous;                      2) гастрогенная / gastrogenous;                      3) панкреатогенная / pancreatogenous;                      4) гепатогенная / hepatogenous;                      5) пострезекционная / post-resection;                      6) эндокринная / endocrinous;                      7) медикаментозная / drug-induced;                      8) лучевая / radiation-induced.  <i>По клиническому течению / Clinical progression</i>                      Латентная; явная (начальные клинические проявления, выраженные клинические проявления, терминальная) / Latent; apparent (early clinical presentations, marked clinical presentations, end stage)</p>
<p>Синдром короткой кишки, состояние, возникшее после резекции кишечника либо при другой патологии кишечника, приводящее к нарушению всасывания, невозможности поддерживать гомеостаз / Short bowel syndrome, a condition after intestine resection or associated with any other bowel pathology, resulting in impaired absorption, insufficient homeostasis [3, 4]</p>	<p><i>По уровню резекции / Extent of resection</i>                      1) Резекция подвздошной кишки с удалением илеоцекального перехода, клапана и формированием еюноколоноанастомоза / Ileum resection with resection of the ileocecal junction, valve and jejunocoloanastomosis formation;                      2) резекция части тощей кишки с полным удалением подвздошной и толстой кишки и с формированием еюностомы / Resection of a jejunum section with complete resection of ileum and large intestine with jejunostomy;                      3) резекция тощей и подвздошной кишки с сохранением 10 см терминального отдела подвздошной кишки и полностью толстой кишки с формированием энтероэнтероанастомоза / Resection of jejunum and ileum with a 10cm terminal portion of ileum and complete large intestine being preserved, with enteroenteroanastomosis</p>
<p>Обширные резекции кишечника / Extensive intestine resection [5]</p>	<p><i>По типу резекции / Resection type</i>                      А — изолированная резекция тонкой кишки с остаточной культей более 2 м / isolated small intestine resection with residual stump of over 2 m;                      В — изолированная резекция тонкой кишки с остаточной культей от 2 м до 50 см / isolated small intestine resection with residual stump of over 2 m to 50 cm;                      В1 — изолированная резекция тощей кишки / isolated jejunum resection;                      В2 — изолированная резекция подвздошной кишки / isolated ileum resection;                      В1 + В2 — резекция тощей и подвздошной кишки / jejunum and ileum resection;                      С — суперкороткая кишка (менее 50 см) / supershort intestine (&lt; 50 cm);                      D — сочетанная тонко-толстокишечная резекция / combined resection of small and large intestine;                      D1 — сочетанная тонко-толстокишечная резекция с сохранением илеоцекального клапана / combined resection of small and large intestine with ileocecal valve preservation;                      D2 — резекция тонкой кишки с обширной резекцией толстой кишки с удалением илеоцекального клапана / small intestine resection with extensive large intestine resection and ileocecal valve resection;                      D3 — резекция тонкой кишки с колэктомией (с резервуаром, без резервуара) / small intestine resection with colectomy (with/without chamber);                      F — колэктомия / colectomy;                      F1 — левосторонняя гемиколэктомия / left hemicolectomy;                      F2 — правосторонняя гемиколэктомия / right hemicolectomy</p>
<p>Синдром недостаточности кишечного всасывания, возникающий при патологии тонкой кишки, в том числе ее резекции более 1 м / Malabsorption syndrome associated with small intestine pathology, including small intestine resection of over 1 m [6]</p>	<p><i>По причине возникновения / Cause</i>                      Первичный (врожденный); вторичный (приобретенный) / Primary (congenital); secondary (acquired)</p>

Синдромы (понятия) / Syndromes (terms)	Классификации / Classifications
<p>Синдром нарушенного всасывания, возникающий при любой патологии тонкой кишки, в том числе ее резекции разного объема / Malabsorption syndrome associated with any pathology of small intestine, including any extent of resection [7, 8]</p>	<p><i>По степени тяжести отклонений в клинических, лабораторных, инструментальных данных / Severity of deviations in clinical, laboratory and instrumental data</i></p> <p><i>I степень.</i> Снижение индекса массы тела (ИМТ) менее 18 кг/м<sup>2</sup>, уменьшение работоспособности, симптомы витаминной недостаточности и трофические нарушения, положительный симптом «мышечного валика». При рентгенологическом исследовании — дискинезия. / <i>Stage I.</i> Body mass index (BMI) below 18 kg/m<sup>2</sup>, reduced performance, symptoms of vitamin deficiency and trophic disturbances, positive muscular embankment. X-ray presentation: dyskinesia.</p> <p><i>II степень.</i> Значительный дефицит массы тела (у 50% больных ИМТ менее 16 кг/м<sup>2</sup>). Многочисленные и более выраженные качественные нарушения питания: трофологические нарушения, гиповитаминозы, электролитные нарушения (дефицит калия, кальция), у некоторых больных — гипохромная анемия, гипофункция половых и других эндокринных желез. При рентгенологическом исследовании — дискинезия. / <i>Stage II.</i> Marked weight deficit (in 50% of patients, BMI is less than 16 kg/m<sup>2</sup>). Numerous and more pronounced nutritional disturbances: trophological disturbances, vitamin deficiency, electrolytic disturbances (potassium, calcium deficit); some patients have hypochromic anemia, diminished function of sex and other endocrine glands. X-ray presentation: dyskinesia.</p> <p><i>III степень.</i> Дефицит массы тела более 10 кг в большинстве случаев (ИМТ менее 15 кг/м<sup>2</sup>). У всех больных выраженные клинические качественные нарушения питания: симптомы витаминной недостаточности, трофические нарушения, расстройства водно-электролитного обмена, анемия; у некоторых пациентов — гипопроотеинемия, гипопроотеинемические отеки, плюригландулярная недостаточность. При рентгенологическом исследовании — изменения рельефа слизистой оболочки тонкой кишки, выраженные нарушения моторной функции и тонуса кишечника (преобладает дистония, кишечная гиперсекреция) / <i>Stage III.</i> Weight deficit of over 10 kg in the majority of cases (BMI is less than 15 kg/m<sup>2</sup>). All patients have pronounced nutritional disturbances: signs of vitamin deficiency, trophological disturbances, water and electrolytic exchange disturbances, anemia; some patients have hypoproteinemia, hypoproteinemic oedema, multiglandular deficiency. X-ray presentation: modified pattern of small intestine mucosa, markedly impaired motor functions and tone of intestine (prevailing dystonia, intestinal hypersecretion)</p>
<p>Клиническое течение после формирования еюно-/илеостомы / Clinical progression after jejunostomy / ileostomy [4]</p>	<p><i>По состоянию кишечных функций / Intestine function status</i></p> <p>1) Преобладание процессов поглощения над секрецией, парентеральное введение жидкости лишь при декомпенсации состояния / Absorption prevailing over secretion, parenteral fluid injection only in decompensation;</p> <p>2) преобладание процессов секреции над поглощением, полное парентеральное питание / Secretion prevailing over absorption, fully parenteral feeding</p>
<p>Синдром короткой кишки, синдром короткой кишки IF (intestinal failure) / Short bowel syndrome, short bowel syndrome with IF (intestinal failure) [1, 9]</p>	<p><i>По наличию кишечной недостаточности (intestinal failure) / Intestinal failure present</i></p> <p>Кишечная недостаточность: редукция функций кишки ниже минимально необходимых для абсорбции нутриентов, воды и электролитов / Intestinal failure: intestine functions below the level required for absorption of nutrients, water and electrolytes</p>
<p>Кишечная недостаточность типа 1, 2, 3 / Intestinal failure, type 1, 2, 3 [10–12]</p>	<p><i>По характеру течения кишечной недостаточности и стратегии терапии / Intestinal failure progression and therapy strategy</i></p> <p>Тип 1 является временным состоянием, развивающимся после хирургических вмешательств, как правило, требующим дополнительной коррекции в течение короткого периода. / Type 1 is a temporary condition resulting from surgery; usually it requires short-term additional correction.</p> <p>Тип 2 возникает в результате перенесенной обширной операции, осложненной септическим состоянием и нарушением обмена веществ, что требует длительного ухода и многокомпонентного специализированного питания, включая парентеральное. / Type 2 results from an extensive surgery complicated with sepsis and disturbed metabolism and requires additional care and polycomponent special food, including parenteral feeding.</p> <p>Тип 3 кишечной недостаточности представляет собой хроническое состояние и требует долгосрочной поддерживающей терапии, как правило, в виде постоянного парентерального питания. Тип 3 кишечной недостаточности может быть преходящим или постоянным (необратимым) / Intestinal failure, type 3, is a chronic condition which requires long-term supportive therapy, usually in the form of permanent parenteral feeding. Intestinal failure, type 3, can be both temporary and permanent (irreversible)</p>

Синдромы (понятия) / Syndromes (terms)	Классификации / Classifications
<p>Степени кишечной недостаточности (при различной патологии) / Extent of intestinal failure (in various pathologies) [13]</p>	<p><i>По функциональному состоянию кишки / Intestine functional status</i>                      1-я степень — угнетение моторики без нарушения всасывания / Stage 1: impaired motility without absorption disturbances.                      2-я степень — резкое нарушение всасывания жидкости и газов, растяжение кишки, венозный стаз, размножение микрофлоры с колонизацией проксимальных участков / Stage 2: acute impairment of liquid and gas absorption, distended intestine, venous stasis, microflora proliferation with proximal colonisation.                      3-я степень — нарушение микроциркуляции и отек стенки кишки, транслокация токсинов и микробов в кровь, лимфу, брюшную полость, метаболические расстройства / Stage 3: impaired microcirculation and intestine wall oedema, toxin and microbe translocation to blood, lymph, abdominal cavity, metabolic disorders</p>
<p>Постколэктомический синдром (ПКЭС) / Post-colectomy syndrome (PCES) [14]</p>	<p><i>По степени тяжести последствий ПКЭС / Severity of PCES consequences</i>                      I степень — новые анатомические соотношения между различными отделами пищевого канала, изменение его эвакуаторной функции. Стойкая компенсация обменных процессов. Достаточно полная реабилитация больных и восстановление их трудоспособности / Stage I: modified anatomical arrangements between various food pipe sections, changed evacuation function. Stable metabolic compensation. Relatively good patient recovery and rehabilitation.                      II степень — анатомо-функциональные изменения со стороны пищевого канала в сочетании с корригируемыми нарушениями обмена веществ. Возможно полное или частичное восстановление трудоспособности / Stage II: changes in anatomy and functions of food pipe coupled with correlating metabolic disorders. Possible complete or partial rehabilitation.                      III степень — анатомо-функциональные изменения со стороны пищевого канала в сочетании с некорригируемыми нарушениями обмена веществ. Больные нетрудоспособны / Stage III: changes in anatomy and functions of food pipe coupled with non-correlating metabolic disorders. Patients are disabled</p>
<p>Левосторонний и правосторонний постгемиколэктомический синдром / Left and right post-hemicolectomy syndrome [15]</p>	<p>Классифицируется по клинико-лабораторным параметрам (клинической картине, характеру печеночного метаболизма, составу микрофлоры сохранных отделов) / Classification based on clinical and laboratory parameters (clinical presentation, hepatic metabolism, microflora composition in remaining sections)</p>
<p>Полнота адаптации у пациентов после резекции кишки по отношению к типу питания / Extent of adaptation in post-resection patients vs. good type [16]</p>	<p><i>По типу питания / Nutrition type</i>                      1) Естественное нормальное или близкое к нормальному питание / Natural normal or close to normal nutrition;                      2) естественное питание с использованием индивидуально подобранных деполимеризованных сред для перорального введения / Natural nutrition with individualised depolymerised substances for parenteral administration;                      3) естественное питание с частичной парентеральной поддержкой / Natural nutrition with partial parenteral support;                      4) полное парентеральное питание / Complete parenteral feeding</p>
<p>Сроки послеоперационного периода после резекции кишки / Period after intestine resection [5]</p>	<p><i>По периодам / Periods</i>                      I период — декомпенсация (2–3 недели после операции) / Period I: recompensation (2–3 after surgery).                      II период — восстановление (6 месяцев — 1 год после операции) / Period II: recovery (6 months — 1 years after surgery).                      III период — компенсация (более 1 года после операции) / Period III: compensation (over 1 year after surgery)</p>

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В МКНЦ им. А.С. Логинова (ЦНИИГ) за период 2002–2018 гг. обследованы и пролечены 239 пациентов (143 женщины, средний возраст —  $49,4 \pm 6,5$  года; 96 мужчин, средний возраст —  $52,1 \pm 15,6$  года). Из них резекция тонкой кишки выполнена у 96 больных, сочетанная резекция тонкой и правой половины толстой кишки — у 97, правосторонняя гемиколэктомия/колэктомия — у 46. Причины резекции кишечника приведены на рисунке.

Наиболее частой причиной резекции кишки была спаечная непроходимость с некрозом части кишечника (38,5%), второй

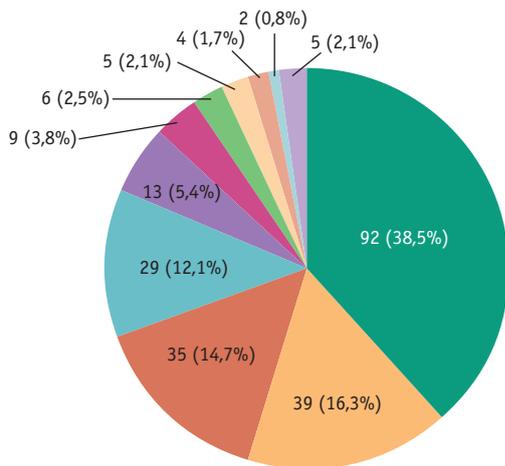
причиной — тромбоз брыжеечных сосудов (16,3%), а третьей — осложненное течение болезни Крона (14,7%). Данные состояния являлись жизнеугрожающими, в связи с чем оперативное вмешательство выполнялось по жизненным показаниям.

Все пациенты через месяц и более от момента операции подвергались скринингу для выявления нутриционного риска по опроснику Screening of Nutritional Risk (2002), предложенному Европейской ассоциацией парентерального и энтерального питания [17].

С целью выявления статистической значимости различий в работе использованы критерий z и точный критерий

Рис. Причины резекции кишечника у 239 больных  
Fig. Reasons for intestine resection in 239 patients

- спаечная кишечная непроходимость / adhesive intestinal obstruction
- тромбоз верхней брыжеечной артерии / superior mesenteric artery thrombosis
- болезнь Крона кишечника / Crohn's disease
- опухоли кишечника / intestine tumours
- ранения кишки / wounds of intestine
- язвенный колит / ulcerative colitis
- дивертикул Меккеля / Meckel's diverticulum
- инвагинация тонкой кишки / small intestine invagination
- семейный полипоз / family polyposis
- болезнь Гиршпрунга / Hirschsprung disease
- другие причины / other causes



Фишера для сравнения долей. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты скрининга представлены в *таблице 2*. Установлено, что в нутриционной поддержке нуждались 85,7% пациентов, из которых у 51% отмечен умеренный, а у 34,7% — высокий риск развития нутриционных расстройств. В связи с этим больные данной группы подвергались повторному скринингу через 7 дней.

В последующем для выявления скрытой нутриционной недостаточности все пациенты обследовались по представленному ниже плану.

### План выявления нутриционной недостаточности

1. Оценка клинических проявлений резекции кишечника.
2. Стандартные лабораторные и биохимические исследования крови, мочи, кала.
3. Инструментальные исследования (ЭГДС с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки).
4. Методы, необходимые для модификации лечения:
  - исследование спектра и концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) кала: С2-уксусной, С3-пропионовой кислоты, С4-масляной, iС4-изо-масляной, iС5-изо-валериановой, С6-капроновой, iС6-изо-капроновой кислоты; общий уровень КЦЖК, анаэробный индекс;
  - оценка функционального состояния слизистой оболочки сохраненной тонкой кишки (по результатам исследования цитруллина в сыворотке крови);
  - оценка пищеварительной и моторной активности ЖКТ: копрограмма, рентгенологическое исследование ЖКТ с досмотром через 24 часа, биологическое тестирование смесей для энтерального питания на всасываемость и переносимость.

Таблица 2 / Table 2

## Необходимость нутриционной поддержки пациентов (риск нутриционных расстройств) (n = 239), n (%)

### Need in nutritional support of patients (risk of nutritional disorders) (n = 239), n (%)

Степень риска / Risk severity	Количество наблюдений / Observations
0 баллов (риск отсутствует) / 0 points (no risk)	34 (14,3)
1–2 балла (умеренный риск) / 1–2 points (moderate risk)	122 (51,0)
3 и более баллов (высокий риск) / ≥ 3 points (high risk)	83 (34,7)

В основе нутриционной недостаточности при резекции кишки лежат несколько механизмов, отражающих как дефицит нутриентов, так и «ложно» профицитные состояния, появляющиеся на фоне повышенных потерь жидкости и гемоконцентрации и искажающие представление об истинном состоянии пациента.

В *таблице 3* приведены данные о нутриционном статусе и типах нутриционной недостаточности, полученные в результате комплексного обследования по вышеуказанному плану.

Анализ данных *таблицы 3* показал, что при различных объемах и уровнях резекции кишечника наблюдаются аналогичные типы нутриционной недостаточности, при этом соотношение их в группах статистически значимо не различалось, чаще всего встречался смешанный тип с признаками дегидратации и белково-энергетической недостаточности.

На основании комплексной оценки нутриционной недостаточности у наблюдаемых нами больных с учетом уровня и объема резекции кишечника, а также ее причины и сопутствующей патологии мы предлагаем новый термин «синдром резецированного кишечника» и классификацию.

### Классификация нутриционной недостаточности при синдроме резецированного кишечника

1. По клинико-лабораторным признакам (тип нутриционной недостаточности): дегидратация (преобладание дефицитов жидкости, электролитов, витаминов, микроэлементов в т. ч. железа); белково-энергетическая недостаточность; смешанный тип.

2. По патофизиологическим признакам (фазам адаптации): полная, неполная, интермиттирующая, невозможная.

3. По прогнозу течения нутриционной недостаточности: благоприятный (не реже одной госпитализации в год), условно-благоприятный (2–4 госпитализации в год); неблагоприятный (практически постоянное лечение).

Поскольку вышеуказанные состояния могут развиваться и при других заболеваниях кишечника, мы дополнительно предлагаем понятие фазы нутриционной недостаточности, которая возникает непосредственно после резекции кишечника. Эти фазы отражают степень адаптации оставшейся части кишки.

Фаза неполной адаптации указывает на повышенные потери жидкости, т. е. дегидратацию, которая может сопровождаться гипергемоглобинемией, увеличением содержания эритроцитов, различными сдвигами в составе электролитов.

**Типы нутриционной недостаточности у пациентов, перенесших резекцию кишечника, n (%)\***  
**Types of nutritional deficiency in patients undergoing intestine resection, n (%)\***

Типы нутриционной недостаточности / Types of nutritional deficiency	Сочетание клинических и лабораторных показателей / Combination of clinical and laboratory parameters	Резекция тонкой кишки / Small intestine resection (n = 96)	Сочетанная резекция кишечника / Combined intestine resection (n = 97)	Резекция толстой кишки / Large intestine resection (n = 46)
С преобладанием дегидратации / Dehydration prevailing	Диарейный синдром, дисэлектролитемия / Diarrhoeal syndrome, dyselectrolytemia	5 (5,2)	9 (9,3)	5 (10,9)
	Диарейный синдром, гипергемоглобинемия и/или эритроцитоз / Diarrhoeal syndrome, polychrominemia and/or erythrocythaemia	13 (13,5)	8 (8,2)	5 (10,9)
	Диарейный синдром с гипергемоглобинемией и/или эритроцитозом и дисэлектролитемией / Diarrhoeal syndrome with polychrominemia and/or erythrocythaemia and dyselectrolytemia	0	0	2 (4,3)
	Изолированный диарейный синдром без сдвигов в составе крови, без дефицита веса / Isolated diarrhoeal syndrome without changes in blood composition or weight deficit	13 (13,5)	8 (8,2)	2 (4,3)
С преобладанием белково-энергетической недостаточности (БЭН) / Prevailing protein-calorie deficiency (PCD)	Дефицит веса без диарейного синдрома и без сдвигов в составе крови / Weight deficit without diarrhoeal syndrome and changes in blood composition	0	0	0
	Лейкоцитопения и/или лимфоцитопения / Leukocytopenia and/or lymphopenia	5 (5,2)	3 (3,1)	1 (2,2)
	Гипопротеинемия и/или гипоальбуминемия / Hypoproteinemia and/or hypoalbuminemia	1 (1,1)	0	0
	Сочетание нескольких признаков / Combination of several conditions	4 (4,2)	2 (2,1)	0
Смешанный тип (дегидратация + БЭН) / Mixed type (dehydration + PCD)	Сочетание более 3 вышеупомянутых признаков при синдроме дегидратации и БЭН / Combination of more than 3 of above conditions together with dehydration and PCD	52 (54,1)	65 (67,0)	27 (58,7)
Отсутствие нутриционной недостаточности / No nutritional deficiency	Отсутствие диареи, дефицита веса, сдвигов состава крови / Do diarrhoea, weight deficit, changes in blood composition	3 (3,2)	2 (2,1)	4 (8,7)

\* P > 0,05 при сравнении трех групп.

\* P > 0.05 when comparing three groups.

Фаза интермиттирующей адаптации, при которой сохранена функция кишки, проявляется белково-энергетическим дефицитом, снижением уровней лейкоцитов, лимфоцитов, недостаточностью массы тела.

Фаза невозможной адаптации характеризуется невозможными потерями нутриентов, часто сочетающимися с нарушением белково-синтетической функции печени.

Среди участников исследования в фазе полной адаптации находилось небольшое количество пациентов — от 2,1% (2 пациента после сочетанной резекции кишечника)

до 8,7% (4 пациента после резекции толстой кишки) в зависимости от объема и вида резекции кишечника.

Для выбора стратегии дальнейшего наблюдения в классификацию внесен пункт «прогноз течения нутриционной недостаточности».

Дополнительные обследования, проведенные после резекции кишечника на основании предложенной классификации, позволили скорректировать традиционную нутриционную терапию и модифицировать лечение с учетом состояния микробиоценоза (по показателям КЦЖК), особенностей

Программа модифицированной терапии в зависимости от типа нутриционных расстройств  
Modified therapy program depending on nutritional disorder type

Группы / Groups	Схемы лечения / Treatment regimen
Группа 1 (дегидратация) / Group 1 (dehydration) (n = 18)	Диета с исключением лактозы, грубой растительной клетчатки, содержание животного белка — 90 г / Lactose-free diet, no crude vegetable fibre; animal protein: 90 g. Оральная регидратация / Oral rehydration. Ферменты (без содержания желчных кислот). Полиэлектролитные растворы / Enzymes (without bile acids). Polyelectrolyte solutions. Дифференцированный подход к терапии диареи (по показателям короткоцепочечных жирных кислот) / Differentiated approach to diarrhoea management (based on short-chain fatty acids): <ul style="list-style-type: none"> <li>• повышенная активность кишечной микробиоты — метронидазол 250 мг 4 раза в сутки (7 дней) / Increased enteric microbiota activity — metronidazole 250 mg 4 times daily (7 days);</li> <li>• функциональная слабость кишечной микробиоты — <i>Bacillus cereus</i> IP 5832 70 мг 2 раза в день (14 дней) / Functional enteric microbiota insufficiency — <i>Bacillus cereus</i> IP 5832 70 mg twice daily (14 days)</li> </ul>
Группа 2 (белково-энергетическая недостаточность) / Group 2 (protein-calorie deficiency) (n = 10)	Диета с исключением лактозы, грубой растительной клетчатки, содержание животного белка не менее 1,5 г на кг фактического веса / Lactose-free diet, no crude vegetable fibre; animal protein: NLT 1.5 g/kg actual weight. Ферменты (без содержания желчных кислот) / Enzymes (without bile acids). Аминокислоты, глюкоза, витамины / Aminoacids, glucose, vitamins. Сипинг полимерными смесями в дозе 500 ккал/сутки / Sip feeding with polymer mixes, 500 kkal/day
Группа 3 (смешанный тип нутриционной недостаточности) / Group 3 (mixes nutritional deficiency) (n = 28)	Диета с исключением лактозы, грубой растительной клетчатки, содержание животного белка не менее 1,5 г на кг фактического веса / Lactose-free diet, no crude vegetable fibre; animal protein: NLT 1.5 g/kg actual weight. Оральная регидратация / Oral rehydration. Ферменты (без содержания желчных кислот) / Enzymes (without bile acids). Сипинг полуэлементными смесями в дозе 500 ккал/сутки (в зависимости от уровня цитрулина возможен переход на полное парентеральное питание) / Sip feeding with semi-element mixes 500 kkal/day (depending on citulline levels, complete parenteral feeding is possible). Гепатопротекторы / Hepatoprotectors. Протезирование функции печени (замещение альбумина) / Hepatic function substitution (albumin substitution)

функционального состояния оставшейся части кишечника (по уровню цитрулина сыворотки крови), а также наличия сопутствующей патологии (табл. 4).

Таким образом, многолетнее наблюдение за пациентами, перенесшими резекцию кишечника, позволило проследить различные типы течения нутриционной недостаточности в форме изолированной дегидратации или изолированной белково-энергетической недостаточности, а также их сочетания.

По нашему мнению, предложенная новая классификация поможет точнее сформулировать диагноз и выработать правильную стратегию лечения пациентов, перенесших резекцию кишечника.

*Примеры диагноза с расшифровкой нутриционной недостаточности*

1. Синдром резецированного кишечника (изолированная резекция 50 см тонкой кишки в 2007 г. с наложением энтероэнтероанастомоза по поводу сегментарного тромбоза брыжеечной артерии) с преобладанием дегидратации (с сохраненными электролитным, белковым, микроэлементным составом крови), неполная адаптация, условно-благоприятный прогноз.

2. Синдром резецированного кишечника (сочетанная резекция кишечника с остаточной частью тонкой кишки 80 см и левой половиной толстой в 2010 г. по поводу травмы

кишки и отрыва брыжейки в ДТП), смешанный тип течения (с нарушением белкового и микроэлементного обмена), невозможная адаптация, неблагоприятный прогноз.

В первом случае приведенный диагноз с расшифровкой нутриционной недостаточности указывает на имеющиеся ее признаки в виде дегидратации, что в соответствии с рекомендуемой классификацией требует дифференцированного подхода к терапии диарейного синдрома и регидратации.

Во втором примере отражены признаки смешанного типа нутриционной недостаточности, что является более тяжелой формой с длительным послеоперационным периодом (10 лет после травмы кишки). В данной ситуации адаптация невозможна, прогноз течения нутриционной недостаточности неблагоприятный, поэтому пациент нуждается в пожизненном лечении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемые нами понятие «синдром резецированного кишечника» и новая классификация нутриционной недостаточности помогут определить потенциальную угрозу ее развития и выделить пациентов, нуждающихся в нутриционной коррекции и наблюдении. Синдром резецированного кишечника также может протекать без признаков нутриционной недостаточности. Однако данным пациентам требуется динамическое наблюдение, так как фазы

с течением времени могут изменяться, кроме невозможной адаптации.

Таким образом, при включении в клинический диагноз термина «синдром резецированного кишечника» необходимо провести обследование по рекомендуемому плану,

что в соответствии с разработанной схемой лечения обеспечит дифференцированный подход и поможет избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов, аминокислот и других компонентов парентерального питания.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. O'Keefe S.J.D., Buchman A.L., Fishbein T.M. et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(1): 6–10. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.002
2. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука; 1989. 204 с. [Frolkis A.V. Enteral deficiency. L.: Nauka; 1989. 204 p. (in Russian)]
3. Nightingale J.M.D., Lennard J.J.E., Gertner D.J. et al. Colonic preservation reduces the need for parenteral therapy, increases the incidence of renal stones but does not change the high prevalence of gallstones in patients with a short bowel. *Gut.* 1992; 33(11): 1493–7. DOI: 10.1136/gut.33.11.1493
4. Шестопалов А.Е., Свиридов С.В., ред. Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) по парентеральному питанию взрослых. *Clinical Nutrition.* 2009; 28: 359–479. [Shestopalov A.E., Sviridov S.V., eds. Recommendations of the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) on parenteral feeding in adults. *Clinical Nutrition.* 2009; 28: 359–479. (in Russian)]
5. Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И., ред. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 800 с. [Khubutiya M.Sh., Popova T.S., Saltanov A.I., eds. Parenteral and enteral feeding: national guidance. M.: GEOTAR-Media; 2014. 800 p. (in Russian)]
6. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., ред. Руководство по гастроэнтерологии. Т. 3. М.: Медицина; 1996. 720 с. [Komarov F.I., Grebenev A.L., eds. A Guidebook in gastroenterology. Vol. 3. M.: Medicine; 1996. 720 p. (in Russian)]
7. Парфенов А.И. Синдром короткой тонкой кишки. В кн.: Энтерология: руководство для врачей. М.: МИА; 2009: 646–653. [Parfenov A.I. Short small intestine syndrome. In: *Enterology: a guidebook for medical professionals.* M.: MIA; 2009: 646–653. (in Russian)]
8. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Кузьмина Т.Н. Синдром короткой кишки. *Терапевтический архив.* 2017; 89(12): 144–9. [Parfenov A.I., Sabelnikova E.A., Kuzmina T.N. Short bowel syndrome. *Therapeutic Archive.* 2017; 89(12): 144–9. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh20178912144-149
9. Jeppesen P.B. Spectrum of short bowel syndrom in adults: intestinal insufficiency to Intestinal failure. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2014; 38(1 suppl.): S8–13. DOI: 10.1177/0148607114520994
10. Lal S., Teubner A., Shaffer J.L. Review article: intestinal failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24(1): 19–31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02941.x
11. Dibb M., Teubner A., Theis V. et al. Review article: the management of long-term parenteral nutrition. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37(6): 587–603. DOI: 10.1111/apt.12209
12. Pironi L., Arends J., Bozzetti F. et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin. Nutr.* 2016; 35(2): 247–307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020
13. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вест; 2002. 320 с. [Popova T.S., Shestopalov A.E., Tamazashvili T.Sh. et al. Nutritional support of critical patients. M.: M-Vesti; 2002. 320 p. (in Russian)]
14. Балтайтис Ю.В. Обширные резекции толстой кишки. Киев: Здоровья; 1990. 173 с. [Baltaytis Yu.V. Extensive large intestine resections. Kiev: Zdorovya; 1990. 173 p. (in Russian)]
15. Ли И.А. Нарушение микробиоценоза кишечника и метаболизма липидов после гемиколэктомии, их медикаментозная коррекция: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2011. 42 с. [Li I.A. Disturbed microbiocenosis and lipid metabolism after hemicolectomy and medicated correction: Abstract of Doctoral Thesis. M.; 2011. 42 p. (in Russian)]
16. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Левин Л.А. Лечебное питание больных после операций на органах пищеварения. СПб.: Диалект; 2006. 155 с. [Baranovskiy A.Yu., Kondrashina E.A., Levin L.A. Therapeutic nutrition of patients undergoing GIT surgery. SPb.: Dialekt; 2006. 155 p. (in Russian)]
17. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin. Nutr.* 2003; 22(4): 415–21. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0

Поступила / Received: 30.03.2020

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2020



# Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта?

И.Г. Пахомова<sup>1</sup>, Г.Ю. Кнорринг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты от применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обусловленные поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-эзофаго-, гастродуодено- и энтеропатии, а также возможную тактику ведения пациентов и использование различных терапевтических подходов с целью минимизации рисков развития данной патологии.

**Основные положения.** НПВП являются эффективными анальгетическими и противовоспалительными средствами, широко используемыми в клинической практике. В основном потребители НПВП — это больные с хронической патологией суставов и позвоночника. Поскольку немало пациентов, принимающих НПВП, имеют коморбидный фон, у них достаточно часто возникают нежелательные реакции на прием лекарств, в том числе НПВП, и необходим более тщательный контроль при назначении данной терапии с учетом индивидуальных особенностей. Применение селективных НПВП, в частности нимесулида, обладающего высокой биодоступностью, эффективностью обезболивания, выраженными противовоспалительными свойствами и относительной безопасностью, позволяет минимизировать частоту возникновения гастротоксических нежелательных реакций.

**Заключение.** Необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается актуальной и может усугубляться при наличии коморбидной патологии. Первостепенное значение имеют своевременная профилактика и диагностика НПВП-индуцированных повреждений слизистой гастроинтестинальной зоны, а также рациональный и индивидуальный подход к назначению НПВП.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, коморбидность, НПВП-гастродуоденопатия, НПВП-энтеропатия, нимесулид, Найз.

**Вклад авторов:** Пахомова И.Г. — разработка концепции статьи, обработка источников литературы, подготовка рукописи; Кнорринг Г.Ю. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Кнорринг Г.Ю. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов у коморбидных пациентов. Как минимизировать риски НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта? Доктор.Ру. 2020; 19(7): 68–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75



## Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications

I.G. Pakhomova<sup>1</sup>, G.Yu. Knorring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; St. Petersburg, Russian Federation 197341

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 20 Delegatskaya St., Bldg. 1, Moscow, Russian Federation 127473

Пахомова Инна Григорьевна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, доцент кафедры пропедевтики и сестринского дела ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7798-9476. <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>. E-mail: [pakhomova-inna@yandex.ru](mailto:pakhomova-inna@yandex.ru)

Кнорринг Герман Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

ABSTRACT

**Objective of the Review:** to discuss the most common adverse events from the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) for GIT: NSAID-induced esophago-, gastroduodeno- and enteropathy, possible management and the use of various therapies in order to minimise the risks of this pathology.

**Key Points.** NSAIDs are efficient analgetics and anti-inflammatory products widely used in clinical setting. NSAIDs are prescribed mostly to patients with chronic joint and spine conditions. As a lot of patients who take NSAIDs are comorbid, they have frequent adverse reactions to drugs, including NSAIDs, and need stricter control if this is a therapy of choice. Selective NSAIDs (nimesulide) are characterised by good bioavailability; they are efficient pain killers, possess marked anti-inflammatory properties and are relatively safe, thus making it possible to minimise the rate of adverse reactions for GIT.

**Conclusion.** It should be emphasised that the issue of NSAID-induced GIT disorders is still challenging and can be aggravated in comorbid patients. Of prime importance are timely prevention and diagnosis of NSAID-induced GIT disorders and sustainable and individualised NSAID prescription.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, comorbidity, NSAID-induced gastroduodenopathy, NSAID-induced enteropathy, nimesulide, Nise.

**Contributions:** Pakhomova, I.G. — article concept, review of references, manuscript preparation; Knorrning, G.Yu. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Pakhomova I.G., Knorrning G.Yu. Details of the Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Comorbid Patients. Ways to Minimise the Risks of NSAID-induced GIT Complications. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 68–75. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-68-75

Для коморбидных пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями, прежде всего с поражением опорно-двигательного аппарата, и нуждающихся в НПВП, ныне неуклонно растет. Боль, являющаяся основным клиническим проявлением наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника, значительно снижает качество жизни пациентов. Следовательно, максимально полное и быстрое купирование болевого синдрома — первоочередная задача терапии, в связи с чем больным рекомендуется прием НПВП. Вместе с тем около 75% пациентов предпочитают вообще не обращаться к врачу и решать проблему самостоятельно либо получить помощь в аптеке у фармацевта-провизора [1].

НПВП являются доступным и обоснованным средством не только анальгетической, но и патогенетической терапии острой или хронической боли. Общеизвестно, что в основе действия НПВП лежит угнетение синтеза простаноидов, которое обусловлено торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. НПВП не только обеспечивают значимый анальгетический эффект и способны влиять на периферический и центральный механизм ноцицепции, но и оказывают противовоспалительное действие.

Негативное влияние на верхние отделы ЖКТ объясняется способностью НПВП воздействовать на функцию слизистой оболочки пищеварительного тракта через блокаду ЦОГ-1, приводящую к уменьшению локального синтеза физиологических простагландинов, к стимуляции моторики ЖКТ и усилению секреции соляной кислоты и т. д., что существенно снижает защитный потенциал слизистой ЖКТ и ее устойчивости к повреждающему действию факторов агрессии.

При выборе любого лекарственного средства большое значение имеет не только его высокая эффективность, но и безопасность, которая чрезвычайно актуальна для коморбидных пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и зачастую длительно. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности и правильного использования препаратов из группы НПВП.

Наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты применения НПВП со стороны ЖКТ: НПВП-индуцированная диспепсия, НПВП-эзофагопатия, gastroduodeno- и энтеропатия [2].

**ДИСПЕПСИЯ, СВЯЗАННАЯ С ПРИЕМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны верхних отделов ЖКТ (чувство жжения и тяжести в эпигастральной области, тошнота и др.), часто при отсутствии определяемого при эндоскопическом исследовании повреждения слизистой оболочки [3]. По данным эпидемиологических исследований, НПВП вызывают диспепсию гораздо чаще, чем препараты иных фармакологических групп (ГКС, метилксантины, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ) [2, 3].

Патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным действием НПВП, способностью в определенной степени ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Влияние инфицированности слизистой оболочки желудка бактерией *Helicobacter pylori* на развитие НПВП-ассоциированной диспепсии не доказано.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, возникающие при приеме НПВП, носят неспецифический характер. Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК).

**НПВП-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭЗОФАГОПАТИЯ**

Известно, что прием НПВП (в т. ч. низких доз АСК) может существенно (примерно в 2 раза) увеличивать вероятность развития пептического эзофагита с риском образования язв, кровотечения или формированием стриктуры [4].

Патогенетические механизмы, опосредующие развитие НПВП-индуцированного поражения пищевода, включают:

- усиление желудочной секреции и снижение pH;
- контактное раздражающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода (локальную абсорбцию лекарственных препаратов слизистой оболочкой пищевода, внутрислизистое накопление в токсических концентрациях);
- снижение выработки бикарбонатов и изменение поверхностных свойств слизи;
- торможение перистальтики желудка, провоцирование гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение его частоты.

В целом повреждающее действие НПВП в большей мере обусловлено опосредованным снижением эффективности

защитных антирефлюксных механизмов и устойчивости слизистой пищевода к повреждающему действию данного класса препаратов.

Прием НПВП также может считаться независимым фактором риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

## НПВП-ГАСТРОДУОДЕНОПАТИИ

Механизмы возникновения НПВП-индуцированных побочных эффектов обусловлены ulcerогенным действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ. Механизм действия всех НПВП основывается на ингибировании фермента ЦОГ, что нарушает синтез простагландинов, которые являются важными физиологическими и патологическими медиаторами [5].

Известны две основные изоформы ЦОГ — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Выделение в экспериментальных условиях третьей изоформы ЦОГ-3 как варианта ЦОГ-1 остается дискуссионным.

Посредством ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обеспечиваются основные фармакодинамические свойства НПВП: обезболивающее, противовоспалительное, жаропонижающее. ЦОГ-1 («конститутивная» изоформа) постоянно присутствует в большинстве тканей, функционирует как постоянный клеточный фермент и регулирует физиологические эффекты простаноидов в тканях и органах (в первую очередь простагландина E1), контролирующей желудочную секрецию и защищающих слизистую оболочку ЖКТ. Следовательно, ингибирование данного фермента обуславливает развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ [6].

Существенная роль в патогенезе НПВП-гастропатии отводится индивидуальным особенностям пациента. У большинства людей через несколько часов после приема НПВП отмечается появление геморрагий и эрозий слизистой оболочки желудка. Дальнейшее зависит от индивидуальной реакции организма. Либо происходит заживление ранних повреждений, либо они сохраняются в виде эрозий, либо разрушение слизистой продолжается вплоть до появления истинной пептической язвы.

## НПВП-ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

В последние годы накоплены данные о том, что поражение тонкой кишки на фоне приема НПВП встречается достаточно часто. Так, у 44–70% пациентов, принимающих НПВП, развиваются те или иные поражения тонкой кишки, даже при кратковременном, в течение 7–14 дней, лечении НПВП [7, 8].

Выделяют три основных патогенетических механизма негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий:

1) местное контактное воздействие препарата на слизистую оболочку после его перорального приема (особо актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов, например АСК), повреждение митохондрий, нарушение связей между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот) и к нейтрофильной активации;

2) системные побочные эффекты НПВП после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1);

3) повторное местное проявление токсического влияния препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [9].

Важную роль играет нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника вследствие подавления синтеза не только простагландинов, но и оксида азота.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НПВП-ГАСТРОДУОДЕНО- И ЭНТЕРОПАТИИ

Побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ, среди которых можно назвать пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез (желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе), прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы (в том числе низких доз АСК), тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность и др.), сопутствующий прием ГКС, антикоагулянтов. К дополнительным факторам риска относят курение, употребление алкоголя, инфекцию *H. pylori*. Оценка факторов риска производится с учетом их градации для каждого пациента индивидуально [10]:

1) умеренный риск: пожилой возраст, язвенный анамнез (редкие рецидивы), прием ГКС, курение и употребление алкоголя, инфицированность *H. pylori*;

2) высокий риск: язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (антиагрегантов, антикоагулянтов);

3) максимальный риск: осложненные язвы (кровотечение, перфорация), часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные), комбинация двух и более факторов риска.

Среди факторов риска, ассоциированных с повышенной частотой НПВП-индуцированной патологии пищевода, выделяют пожилой возраст, мужской пол, прием ГКС, алендроната, низких доз АСК. Эрозивный эзофагит значительно чаще выявляется у больных с наличием язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при наличии грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [11].

В отличие от НПВП-гастропатии при поражении тонкой кишки факторы риска до конца не изучены. Вместе с тем к наиболее вероятным из них относят пожилой возраст, сопутствующий прием ГКС и антикоагулянтов, хронические заболевания кишечника (целиакию, болезнь Уиппла, болезнь Крона).

### НПВП-индуцированные эрозивно-язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки

Клинически НПВП-ассоциированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой ГЭРБ. При этом важно подчеркнуть значимость внепищеводных проявлений ГЭРБ у коморбидных пациентов, в том числе с избыточной массой тела или ожирением, когда, например, наряду с изжогой или регургитацией отмечаются возникновение приступов кашля и/или удушья, преимущественно в ночное или утреннее время, режес после еды, а также утренняя осиплость голоса, халитоз и др. [12]. Данный факт может быть обусловлен увеличением градиента давления нижнего пищеводного сфинктера на фоне приема НПВП.

Нельзя не отметить, что НПВП-ассоциированные эзофагиты зачастую сопровождаются выраженными клиническими симптомами и риском развития опасных осложнений: пептической язвы, кровотечения и стриктуры нижней трети пищевода.

НПВП-гастродуоденопатия может проявляться в разных клинических вариантах, таких как желудочная диспепсия (10–50% случаев), клиническая картина гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе острых язв,

кровотечений из эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, реже — перфорации язв [13].

Отмечается несоответствие симптоматики и эндоскопической картины поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, например, при наличии у пациента выраженных жалоб (боли или чувства тяжести в эпигастральной области, тошноты, рвоты, изжоги и других признаков диспепсии) эндоскопические проявления могут быть минимальными, а при наличии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка клиническая картина может быть стертой. Стертая клиническая картина у пациентов старших возрастных групп отмечается чаще, чем у лиц более молодого возраста, и обусловлена в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП.

При этом в пожилом возрасте может наблюдаться более тяжелое течение НПВП-гастродуоденопатий (ослабление защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны), которое проявляется прежде всего в более значительных размерах язвенного дефекта и высоком риске развития осложнений: кровотечения или перфорации [13].

### НПВП-энтеропатия

Клиническая симптоматика НПВП-ассоциированных энтеропатий неспецифична: признаки данной патологии могут быть мало выражены либо вовсе отсутствуют, однако наличие черного жидкого стула (пусть даже однократного) должно всегда настораживать. Чаще всего НПВП-энтеропатия манифестирует осложнениями: хронической железодефицитной анемией, не поддающейся коррекции препаратами железа, и потерей белка (альбумина) через поврежденную слизистую оболочку («протеинуряющая» энтеропатия), реже — тонкокишечной непроходимостью [9].

### ДИАГНОСТИКА НПВП-ЭЗОФАГО- И ГАСТРОДУОДЕНОПАТИЙ

Специфических лабораторных маркеров НПВП-эзофаго- и гастродуоденопатий нет. Однако из-за возможных осложнений (кровотечения, перфорации) необходима оценка общего анализа крови, анализа кала на скрытую кровь.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия является основным методом диагностики или исключения НПВП-гастропатии. Обязательна диагностика инфекции *H. pylori*. При необходимости выполняется суточная рН-импедансометрия пищевода и желудка.

Проведение диагностических мероприятий для выявления НПВП-энтеропатии показано больным, регулярно принимающим НПВП, в случае наличия у них клинических симптомов (диареи, метеоризма, абдоминальной боли), признаков кишечного кровотечения или железодефицитной анемии, гипоальбуминемии. Для диагностики поражения слизистой тонкой кишки используют эндоскопические методы, позволяющие визуализировать тощую и подвздошную кишку, — капсульную энтероскопию, для диагностики стриктур применяют энтерографию с контрастным веществом, для диагностики воспаления — анализ кала на кальпротектин. Обязательным является исследование кала на скрытую кровь.

### ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Поскольку НПВП отличаются по степени негативного действия на органы и системы организма, при назначении реко-

мендуется использовать более безопасные препараты при наличии факторов риска. В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, при наличии факторов риска ЖКТ-осложнений показано назначение селективных НПВП [2, 10]. Среди последних хорошо известен и активно применяется в клинической практике препарат нимесулид (Найз), имеющий заслуженную клиническую репутацию, фармакологические особенности которого хорошо изучены и известны [14–16]. Нимесулид оказывает меньшее влияние на ингибирование ЦОГ-1, поэтому его прием сопровождается более низким риском развития гастроинтестинальных осложнений, чем прием неселективных НПВП.

Показательными в отношении риска НПВП-индуцированных поражений на фоне приема нимесулида и некоторых других НПВП являются данные масштабного эпидемиологического исследования J. Laporte и соавт., в котором анализировались причины 2813 эпизодов ЖКТ-кровотечения (7193 пациента в качестве группы контроля). Нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП: ОР кровотечения для нимесулида составил 3,2, для диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7, рофекоксиба — 7,2 [17].

Нельзя не отметить и вклад отечественных ученых. Так, за период с 1995 по 2009 г. в России проведено 21 испытание, в которых нимесулид назначался в дозах от 200 до 400 мг/сут на срок от 7 дней до 12 мес (всего 1590 больных) при различных нозологических профилях: пациентам с ревматическими заболеваниями, острыми травмами, после стоматологических операций, страдающим урологической патологией. Группу контроля составляли больные, которые принимали другие НПВП (преимущественно диклофенак, парацетамол), трамадол и гомеопатический препарат Артрофоон (n = 526).

Полученные данные подтвердили как эффективность (не уступал или превосходил препараты группы контроля), так и безопасность нимесулида (количество больных с диспепсией при применении нимесулида составило 9,1%, препаратов сравнения — 10,8%; язвы ЖКТ развились у 1,6% и 10,6% соответственно,  $p < 0,001$ ) [18].

К преимуществам нимесулида (Найза) относятся высокая биодоступность, сильное и быстрое обезболивание, хорошее проникновение в синовиальную жидкость, мощный противовоспалительный эффект, низкая частота побочных эффектов. Высокая скорость реализации анальгетического воздействия при использовании Найза связана с так называемым 3D-эффектом, который заключается в быстрой дезинтеграции таблетки [19].

Интересно отметить, что существенную роль в быстром и продолжительном анальгетическом влиянии нимесулида играет широкий спектр свойств, не связанных с ингибированием ЦОГ-2. Так, нимесулид уменьшает синтез провоспалительных цитокинов, в их числе ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, и лейкотриена В<sub>4</sub>, уровень аллогенной субстанции Р, а за счет снижения синтеза фосфодиэстеразы IV он уменьшает активность макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе острой воспалительной реакции [16, 20, 21].

Кроме того, нимесулид ингибирует продукцию реактивных кислородных радикалов и лейкотриена С<sub>4</sub>, продуцируемого эозинофилами. Нимесулид ингибирует секрецию гистамина тучными клетками, связанную как с иммунными, так и с неиммунными стимулами, что облегчает болевой синдром и что важно для минимизации поражений ЖКТ.

В эксперименте показано, что нимесулид уменьшал стимулированную гистамином секрецию соляной кислоты в желудке опытных животных [22].

Для профилактики при наличии факторов риска развития НПВП-эзофаго- и гастродуоденопатии, а также их лечения в современной клинической практике наиболее действенными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [2, 10, 13]. При выявлении эрозивно-язвенных изменений прекращение приема НПВП само по себе не приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с НПВП-индуцированными поражениями пищевода аналогична терапии ГЭРБ. ИПП — это препараты выбора для лечения проявлений данной патологии, при этом предпочтение отдается ИПП, обладающему не только высокой эффективностью (выраженным антисекреторным и цитопротективным действием), но и безопасностью, например рабепразолу.

Среди ИПП с учетом коморбидного фона и возможной полипрагмазии предпочтение стоит отдавать препаратам с наименьшим риском межлекарственного взаимодействия, например пантопразолу или рабепразолу, в том числе и при совместном назначении с клопидогрелом [23]. Эффективность противоязвенной терапии может быть повышена комбинацией ИПП с препаратами висмута [24].

Важно подчеркнуть также, что, согласно консенсусу Маастрихт V, *H. pylori* и НПВП являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. Пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в том числе и низких доз АСК), необходимо обязательное обследование на *H. pylori* и, при наличии инфекции,

проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП [25].

## ЛЕЧЕНИЕ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Применение ИПП не уменьшает риск НПВП-энтеропатии. Использование селективных НПВП снижает вероятность развития или рецидива патологии тонкой кишки [9]. По некоторым данным, прием сульфасалазина и коллоидного субцитрата висмута может способствовать уменьшению кровопотери при приеме НПВП. Одновременное назначение НПВП и сульфасалазина в дозе 2 г/сут редуцирует увеличенную проницаемость кишечного эпителия (индуцированную приемом индометацина).

Дополнительное назначение метронидазола (с целью санации кишечника) способствует редукции изменений кишечной проницаемости, вызванной приемом индометацина. Могут быть также назначены препараты нитрофуранового ряда (нифурател) или невосасывающийся антибиотик рифаксимин. Кроме того, потенциальными энтеропротективными эффектами при НПВП-индуцированной энтеропатии обладает ребамипид. Ребамипид стимулирует продукцию простагландинов и гликопротеинов слизи, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [26]. Имеются данные об эффективности ребамипида при язвенной болезни, хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori* [27].

Возможная тактика ведения коморбидного пациента с целью профилактики ЖКТ-осложнений при приеме НПВП, а также терапевтические подходы к коррекции НПВП-эзофаго- и гастроэнтеропатии представлены в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1 / Table 1

### Возможная тактика ведения коморбидного пациента с целью профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов

Possible management strategy for comorbid patients in order to prevent GIT complications from non-steroidal anti-inflammatory drugs

Степени гастроинтестинального риска / Stage of GIT risk	Показания к назначению НПВП / Indications for NSAIDs
Риск гастропатий отсутствует / No risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Можно назначить любой НПВП / Any NSAID can be prescribed.</li> <li>Если длительность приема НПВП составляет более 4 недель, следует к нНПВП добавить ИПП либо назначить сНПВП (Найз) / If a NSAID is taken for over 4 weeks, PPI should be added to nNSAID or a sNSAID (Nise) should be prescribed.</li> <li>Контроль нежелательных эффектов: оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / AE monitoring: review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed</li> </ul>
Риск гастропатий умеренный / Moderate risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тест на <i>Helicobacter pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>Helicobacter pylori</i>, eradication therapy (if required).</li> <li>сНПВП или нНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / sNSAID or nNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration).</li> <li>Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation.</li> <li>Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed</li> </ul>

Степени гастроинтестинального риска / Stage of GIT risk	Показания к назначению НПВП / Indications for NSAIDs
Риск гастропатий высокий / High risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required).</li> <li>• сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП). НПВП нужно стремиться назначать в малых дозах, коротким курсом (не более 1 мес) / sNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration). The lowest NSAID doses should be prescribed and for a short period (max. 1 month).</li> <li>• Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation</li> <li>• Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>• При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed</li> </ul>
Риск гастропатий максимальный / Extreme risk of gastropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required).</li> <li>• Желательно ограничиться коротким курсом сНПВП (до 14 дней) в малых дозах / A short period of sNSAID (max. 14 days) is advisable.</li> <li>• сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / sNSAID + PPI (PPI for the entire NSAID duration).</li> <li>• Контроль нежелательных эффектов: ОАК и ФГДС через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count and FGDS a month after NSAID initiation.</li> <li>• Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>• При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed</li> </ul>
Риск развития эзофагопатии / Risk of esophagopathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• По возможности назначить сНПВП (Найз) / sNSAID (Nise) is possible.</li> <li>• Контроль нежелательных эффектов: оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / AE monitoring: review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>• При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, анализ кала на скрытую кровь / If signs of GIT pathology are seen, FGDS, full blood count, and faecal occult blood test should be performed</li> </ul>
Риск развития энтеропатии / Risk of enteropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нужно стремиться назначать сНПВП в малых дозах курсом до 1 мес / The lowest NSAID doses should be prescribed and no longer than 1 month.</li> <li>• ИПП не предотвращают развитие НПВП-энтеропатии / PPIs do not prevent NSAID-induced enteropathy.</li> <li>• Контроль нежелательных эффектов: ОАК, оценка уровней альбумина, железа в крови, анализ кала на скрытую кровь через месяц после начала приема НПВП / AE monitoring: full blood count, blood albumin and Fe tests, faecal occult blood test a month after NSAID initiation.</li> <li>• Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите / Review of patient's complaints of GIT at each visit.</li> <li>• При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо выполнить ОАК, оценку уровней альбумина, железа в крови, анализ кала на скрытую кровь, кала на кальпротектин, ФГДС, капсульную эндоскопию / If signs of GIT pathology are seen, full blood count, blood albumin and Fe tests, faecal occult blood test, faecal calprotectin test, FGDS, and capsule endoscopy should be performed</li> </ul>

Примечание. Здесь и в таблице 2: ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, нНПВП — неселективные нестероидные противовоспалительные препараты, ОАК — общий анализ крови, сНПВП — селективные нестероидные противовоспалительные препараты, ФГДС — фиброгастроэнтеродуоденоскопия.

Note. Legend for Table 1 and Table 2: PPI — proton pump inhibitors, GIT — gastrointestinal tract, nNSAID — non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, sNSAID — selective non-steroidal anti-inflammatory drugs, FGDS — fiberoptic gastroduodenoscopy.

**Возможная лечебная тактика у коморбидных пациентов при приеме  
нестероидных противовоспалительных препаратов**  
Possible therapy of comorbid patients in case of non-steroidal anti-inflammatory drugs

<b>НПВП-гастропатия / NSAID-induced gastropathy</b>	
Лечение диспепсии / Dyspepsia management	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на <i>Helicobacter pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>Helicobacter pylori</i>, eradication therapy (if required).</li> <li>• Перевод на сНПВП или, если необходим прием НПВП, дополнительно ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) / Transition to sNSAIDs or (if NSAIDs are required) PPI addition (PPI for the entire NSAID duration).</li> </ul>
Лечение эзофагопатии / Esophagopathy management	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение ИПП в стандартных терапевтических дозах курсом не менее 4–8 недель, в дальнейшем — длительная поддерживающая терапия ИПП в половинной дозе (до 6 месяцев) / Prescription of standard therapeutic doses of PPI for at least 4–8 weeks, then – long-term maintenance with a half PPI dose (up to 6 months).</li> <li>• При необходимости — добавление цитопротектора / Cytoprotective agent addition (if required)</li> </ul>
Лечение НПВП-индуцированных эрозий и язв / Management of NSAID-induced erosions and ulcers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости — эрадикационная терапия / Test for <i>H. pylori</i>, eradication therapy (if required).</li> <li>• Прекращение приема НПВП само по себе не всегда приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии / NSAID discontinuation will not necessarily result in ulcer scarring, but it can boost efficiency of anti-ulcer therapy.</li> <li>• Если прием НПВП необходим, перевод на сНПВП / If NSAIDs are required, transition to sNSAID.</li> <li>• Назначение ИПП в стандартных дозах: при локализации небольших язв в двенадцатиперстной кишке — курсом не менее 4–6 недель, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 недель / Standard PPI doses should be prescribed: for small duodenum ulcers – max. 4–6 weeks; for large ulcers and stomach ulcers – 8–12 weeks.</li> <li>• Для достижения аддитивного эффекта возможна комбинация ИПП с коллоидным субцитратом висмута (4–8 недель) или с ребамипидом / For additive effect, PPI can be combined with colloid bismuth subcitrate (4–8 weeks) or rebamipide.</li> <li>• В дальнейшем — ИПП в профилактической дозе на весь период приема НПВП / Then PPI maintenance for the entire NSAID duration</li> </ul>
<b>НПВП-энтеропатия / NSAID-induced enteropathy</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекращение приема НПВП либо, при необходимости, перевод на сНПВП / NSAID discontinuation or transition to sNSAIDs.</li> <li>• Санация кишечника: метронидазол или нифурател (400 мг 2 раза в сут) 7 дней либо рифаксимин (1200 мг/сут) 7 дней / Intestine sanitation: metronidazole or nifuratel (400mg bid) for 7 days or rifaximin (1,200 mg/day) for 7 days.</li> <li>• ИПП не уменьшают выраженность НПВП-энтеропатии / PPIs do not reduce the severity of NSAID-induced enteropathy.</li> <li>• Назначение ребамипида 100 мг 3 раза в сут (на 4–6 недель), сульфасалазина до 2 г/сут (не менее 8–12 недель) либо коллоидного субцитрата висмута (240 мг 2 раза в сут) (до 8 недель) / Rebamipide 100mg tid (4–6 weeks), sulfasalazine NMT 2 g/day (min. 8–12 weeks), or colloid bismuth subcitrate (240mg bid) (up to 8 weeks).</li> <li>• При необходимости — препараты железа длительно / Long-term iron therapy (if required)</li> </ul>	

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Резюмируя вышесказанное, необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается актуальной и может усугубляться при наличии комор-

бидной патологии. Первостепенное значение имеют своевременная профилактика и диагностика НПВП-индуцированных повреждений слизистой гастроинтестинальной зоны, а также рациональный и индивидуальный подход к назначению НПВП.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Звартау Э.Э., Макарьянц М.Л. Рациональное обезбоживание. В кн.: Вейн А.М., ред. Рациональное обезбоживание в общей практике: практическое руководство для врачей. М.; 1999: 3–5. [Zvartau E.E., Makaryants M.L. Rational anesthesia. In: Vein A.M., ed. Rational anesthesia in general practice: a practical guide for physicians. M.; 1999: 3–5. (in Russian)]
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 151(3): 4–18. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophagogastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "NSAID". Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; 151(3): 4–18. (in Russian)]
3. Пахомова И.Г., Кучмин А.Н. НПВП-ассоциированная диспепсия. Возможности терапевтической коррекции. Рус. мед. журн. Медицинское обозрение. 2018; 3: 35–8. [Pakhomova I.G., Kuchmin A.N. NSAID-associated

dyspepsia. Possibilities of therapeutic correction. Rus. Med. J. Medical Review. 2018; 3: 35–8. (in Russian)]

4. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. и др. Сравнение эндоскопической картины при осложнениях со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызванных приемом антитромботических средств и нестероидных противовоспалительных препаратов. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(5): 19–25. [Moroz E.V., Karateev A.E., Kryukov E.V. et al. Comparison of the endoscopic picture in case of complications of the upper gastrointestinal tract caused by the use of antithrombotic agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(5): 19–25. (in Russian)]
5. Пахомова И.Г., Хорошина Л.П. Вновь о проблеме безопасности НПВП. Рациональный выбор препарата. Consilium Medicum. 2015; 2(17): 22–6. [Pakhomova I.G., Khoroshina L.P. Again about the problem of NSAID safety. Rational choice of drug. Consilium Medicum. 2015; 2(17): 22–6. (in Russian)]
6. Chan F., Lanas A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010; 376(9736): 173–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3

7. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad. Med. J.* 2006; 82(965): 186–91. DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586

8. Watarai I., Oka S., Tanaka S. et al. Comparison of small-bowel mucosal injury between low-dose aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: a capsule endoscopy study. *Digestion.* 2014; 89(3): 225–31. DOI: 10.1159/000358287

9. Вахрушев Я.М., Загребина Е.А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). *Терапевтический архив.* 2012; 5: 74–9. [Vakhrushev Ya.M., Zagrebina E.A. Enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (pathogenesis, diagnosis, treatment). *Therapeutic Archive.* 2012; 5: 74–9. (in Russian)]

10. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология.* 2015; 1: 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern Rheumatology Journal.* 2015; 1: 4–23. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23

11. Ruszniewski P., Soufflet C., Barthelemy P. et al. NSAIDs intakes is a risk factor for gastroesophageal reflux. *Gut.* 2006; 55(suppl.5): A267.

12. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008; 3: 6–11. [Karateev A.E., Uspenskiy Yu.P., Pakhomova I.G. et al. Receiving NSAIDs and pathology of the esophagus: association with the main symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), the incidence of and risk factors for erosive esophagitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008; 3: 6–11. (in Russian)]

13. Шабров А.В., Успенский Ю.П., ред. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. СПб.: ИнформМед; 2013. 283 с. [Shabrov A.V., Uspenskiy Yu.P., eds. Lesions of the digestive system induced by the intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs. SPb.: InformMed; 2013. 283 p. (in Russian)]

14. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug Safety.* 2013; 22(4): 365–75. DOI: 10.1002/pds.3385

15. Rainsford K. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22(6): 1161–70. DOI: 10.1185/030079906X104849

16. Кнорринг Г.Ю., Пахомова И.Г. Современные представления о механизмах действия нимесулида. *Доктор.Ру.* 2020; 19(4): 18–22. [Knorrning G.Yu., Pakhomova I.G. Mechanisms of action of nimesulide: current understanding. *Doctor.Ru.* 2020; 19(4): 18–22. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-18-22

17. Laporte J., Ibañez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety.* 2004; 27(6): 411–20. DOI: 10.2165/00002018-200427060-00005

18. Каратеев А.Е. Почему российские врачи используют нимесулид? Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2015; 1–2: 61–7. [Karateev A.E. Why do russian physicians use nimesulide? *Ambulatory Surgery: Hospital-Replacing Technologies.* 2015; 1–2: 61–7. (in Russian)]

19. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру.* 2019; 10(165): 38–42. [Knorrning G.Yu., Vyortkin A.L. “Correct” nimesulide: a pharmacologist’s opinion. *Doctor.Ru.* 2019; 10(165): 38–42. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42

20. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. et al. Increased tumor necrosis factor- $\alpha$  and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth. Analg.* 2007; 104(4): 949–54. DOI: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27

21. Ottoneo L., Dapino P., Pastorino G. et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway. Focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs. Suppl.* 1993; 46(suppl.1): S29–33. DOI: 10.2165/00003495-19930461-00007

22. Tavares I.A., Borelli F., Welch N.J. Inhibition of gastric acid secretion by nimesulide: a possible factor in its gastric tolerability. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2001; 19(1 suppl.22): S13–15.

23. Niu Q., Wang Z., Zhang Y. et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2017; 22(2): 142–52. DOI: 10.1177/10742484166663647

24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(1): 55–70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(1): 55–70. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70

25. Malferteiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288

26. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58(7): 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0

27. Haruma K., Ito M., Kido S. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* 2002; 47(4): 862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702

Поступила / Received: 07.10.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.10.2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АТФ	— аденозинтрифосфат	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ОШ	— отношение шансов
ГКС	— глюкокортикостероиды	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФН	— интерферон	НbA1c	— гликированный гемоглобин
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	Ig	— иммуноглобулин
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности		
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности		