# ВЫНУЖДЕННОЕ ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ: НАСКОЛЬКО ПАЦИЕНТЫ ГОТОВЫ СЛЕДОВАТЬ НАШИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ?

Скирденко Ю. П.[1], Николаев Н. А.[1], Ливзан М. А.[1], Крайцер А. П.[2], Васильева Е. О.[1], Землянов А. В.[3], Оруджова Л. А. К.[1], Ульбашев Д. С.[3]
[1] Омский Государственный медицинский университет (Омск, Россия)
[2] Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта (Калининград, Россия)
[3] Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

# COMPELLED FEEDING BEHAVIOR: ARE PATIENTS READY TO FOLLOW OUR RECOMMENDATIONS?

Skirdenko Yu.P.[1], Nikolayev N. A.[1], Livzan M. A.[1], Krajcer A. P.[2], Vasil'eva E.O.[1], Zemljanov A. V.[3], Orudzhova L. A.K.[1], Ul'bashev D.S.[3]
[1] Omsk State Medical University (Omsk, Russia)
[2] Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia)
[3] Federal state budgetary institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Для цитирования**: Скирденко Ю. П., Николаев Н. А., Ливзан М. А., Крайцер А. П., Васильева Е. О., Землянов А. В., Оруджова Л. А.К., Ульбашев Д. С. Вынужденное пищевое поведение: насколько пациенты готовы следовать нашим рекомендациям? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 25–29.

**For citation**: Skirdenko Yu.P., Nikolayev N. A., Livzan M. A., Krajcer A. P., Vasil'eva E.O., Zemljanov A. V., Orudzhova L. A. K., Ul'bashev D. S. Compelled feeding behavior: are patients ready to follow our recommendations? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 25–29.

**Скирденко Юлия Петровна** — ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней
**Николаев Николай Анатольевич** — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней
**Ливзан Мария Анатольевна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней
**Крайцер Александр Павлович** — преподаватель отделения по программам среднего профессионального образования
**Васильева Елена Олеговна** — врач-ординатор
**Землянов Артём Валерьевич** — врач-ординатор
**Оруджова Лале Адалат кызы** — врач-терапевт
**Ульбашев Даниил Сергеевич** — врач-ординатор

**Skirdenko Yu. P.**— Assistant of the of the Faculty Therapy, Occupational Diseases
**Nikolayev N. A.**— MD, the associate professor, professor of the Faculty Therapy, Occupational Diseases.
**Livzan M. A.**— MD, the associate professor, managing chair of the Faculty Therapy, Occupational Diseases
**Krajcer A. P.**— teacher of office of programs of secondary professional education
**Vasil'eva E. O.**— doctor resident
**Zemljanov A. V.**— doctor resident
**Orudzhova L. A. K.**— doctor-therapist
**Ul'bashev D. S.**— doctor resident

**Николаев Николай Анатольевич**
Nikolayev Nikolay A.
niknik.67@mail.ru

## Резюме

**Целью исследования** было изучить пищевое поведение и готовность к его модификации респондентов, принимающих или потенциально нуждающихся в приёме ингибиторов витамин-К-редуктазы, в сравнении со здоровыми добровольцами и с учётом географической специфики рационов.

**Материал и методы**. В открытом многоцентровом исследовании у 196 респондентов (88 мужчин, 108 женщин) методом анкетирования с использованием авторского опросника оценивали пищевые предпочтения. Количественную оценку приверженности к модификации образа жизни изучали по Н. А. Николаеву (2015). Для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии (Wald-Wolfowitz, Mann-Withney, Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Pierson), в каждом конкретном случае отдавая предпочтение наиболее чувствительному.

**Результаты**. Между изучаемыми категориями респондентов выявлено отсутствие статистически значимых различий в рационах продуктов, как повышающих (37,0 ± 19,5 балла против 37,3 ± 17,98 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,16), так и снижающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (62,2 ± 26,3 балла против 63,4 ± 23,8 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,95). Отсутствие различий сохранялось и при оценке, с учётом региональных особенностей питания (104,9 ± 45,6 балла против 100,7 ± 43,9 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,78). У потребителей ингибиторов витамин-К-редуктазы отсутствует связь между уровнем их приверженности к модификации образа жизни и фактической модификацией диеты.

**Выводы**. Показано, что врачебные рекомендации, направленные на коррекцию пищевого поведения потребителей ингибиторов витамин-К-редуктазы, не эффективны. Это может являться самостоятельным фактором риска осложнений как собственно терапии этими препаратами, так и основного заболевания. Необходимо дальнейшее изучение готовности пациентов к вынужденному пищевому поведению в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова**: диета, пищевое поведение, ингибиторы витамин-К-редуктазы, готовность к модификации, приверженность

## Summary

**The objective of this study** was to determine whether feeding behavior and compliance with its modification are different between healthy respondents and those taking or potentially requiring of inhibitors of vitamin-K-epoxide reductase, considering the geographical specificity of diet.

**Material and methods**. In open multicenter studies 196 respondents' (88 men, 108 women) food preferences were assessed using questionnaires by NA Nikolaev (2015). Quantitative evaluation of compliance with lifestyle modification was studied with questionnaire.

**Results**. There were no significant differences in consuming food either increasing (37,0 ± 19,5 points against 37,3 ± 17,98 points; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0.16) or decreasing (62,2 ± 26,3 points against 63,4 ± 23,8 points; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0.95) the efficiency of inhibitors of vitamin-K-epoxide reductase between the studied categories of respondents. The absence of differences persisted considering the geographical specificity of diet (104,9 ± 45,6 points vs. 100,7 ± 43,9 points; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0.78). There was no connection between compliance with lifestyle modification and the actual diet modification in patients taking inhibitors of vitamin-K-epoxide reductase.

**Conclusions**. Doctors' recommendations of modifying feeding behavior are shown to be ineffective for patients taking inhibitors of vitamin-K-epoxide reductase. This may be an independent risk factor for complications either of proper treatment with these drugs or of underlying disease. Further clinical studies of patients' compliance with feeding behavior modification are required.

**Keywords**: diet, food behavior, inhibitors of vitamin-K-epoxide reductase, readiness for modification, commitment

## Введение

Наряду с адекватной лекарственной терапией, одним из важнейших факторов успешного лечения больных с хронической соматической патологией является коррекция диеты. Наибольшее значение это приобретает у пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварительной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, когда диетологические ограничения наиболее значительны, а отклонения от них могут привести к тяжелым последствиям, способствуя неконтролируемому прогрессированию заболевания, или развитию осложнений, в том числе связанных с проводимой лекарственной терапией. Одним из ярких примеров необходимости коррекции диеты является терапия ингибиторами витамин-К-редуктазы, приобретающими на фоне лекарственных и пищевых взаимодействий непредсказуемость фармакокинетики и фармакодинамики. Наиболее часто они применяются при состояниях, требующих контроля коагуляции с целью её снижения и последующего поддержания в заданных параметрах. Этот эффект достигается за счёт блокирования в печени синтеза витамин К – зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X) и, соответственно, снижения их концентрации в плазме. Из двух существующих в природе производных 2-метил-1,4 нафтохинона витаминов $К_1$ и $К_2$, в этом случае наибольшее значение приобретает витамин $К_1$ (филлохинон) – жирорастворимый нафтохинон растительного происхождения, поступление которого в организм зависит от характера и количества съеденной пищи [3]. Неконтролируемое потребление продуктов, содержащих большое количество филлохинона, может уменьшать антикоагулянтный эффект ингибиторов витамин-К-редуктазы, тогда как резкое снижение потребления – напротив, способно усиливать действие препаратов [6]. При этом в различных продуктах питания и растительных добавках содержится большое количество веществ, способных, преимущественно при участии изоферментов 2C9, 2C19, 2C8, 3A4 и 1A2 цитохрома P450, подавлять собственную активность антагонистов витамина К, либо, напротив, неконтролируемо её усиливать, в обоих случаях вызывая реакции и осложнения вплоть до потенциально смертельных [5, 7]. Следует учесть, что информированность врачебного сообщества о такой роли алиментарных факторов в терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы крайне низка [2, 4]. Как следствие – уровень контроля над рационами питания пациентов, их получающих, оставляет желать много лучшего. Это привело нас к необходимости организации и выполнения многоуровневого проспективного эпидемиологического исследования, способного с одной

стороны – сформировать ограниченный список наиболее значимых продуктов питания, подлежащих количественной коррекции при терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы, а с другой стороны – оценить степень достижимости выполнения пациентами лимитирующих диетологических врачебных рекомендаций в условиях реальной клинической практики. Одним из шагов в этом направлении стало пилотное исследование, посвященное оценке качества вынужденного пищевого поведения пациентов, получающих ингибиторы витамин-К-редуктазы, с целью: оценить пищевое поведение и готовность к его модификации респондентов, принимающих или потенциально нуждающихся в приёме ингибиторов витамин-К-редуктазы, в сравнении со здоровыми добровольцами, с учётом географической специфики рационов.

## Материалы и методы

В открытое пилотное многоцентровое исследование включено 196 респондентов – 88 мужчин (44,9%) 53,7 ± 17,1 лет и 108 женщин (55,1%) 56,1 ± 16,4 лет, представляющих западную (Калининградская область, Калининград – 31 респондент), сибирскую (Омская область, Омск – 89 респондентов; Кемеровская область, Прокопьевск – 38 респондентов), и восточную (Сахалинская область, Северо-Курильск – 18 респондентов) географические территории России, а так же граничащую с РФ территорию Республики Казахстан (Северо-Казахстанская область, Петропавловск – 20 респондентов). Это позволило представить в исследовании выборки из центральной, а также крайних западных и восточных точек России (Рисунок 1).

Из участников исследования были дополнительно сформированы две подвыборки: первая – в составе 109 респондентов (56,6%) не нуждавшихся в антикоагулянтной терапии, вторая – в составе 87 респондентов (44,4%) постоянно получавших ингибиторы витамин-К-редуктазы, либо являвшихся их потенциальными потребителями.

Пищевые предпочтения выявляли путём анкетирования респондентов об особенностях их рационов по оригинальному авторскому опроснику. В рационах учитывали объём и кратность употребления пищевых продуктов, повышающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (ананас, виноград, грейпфрут, клюква, лук, льняное масло, папайя, петрушка, сельдерей, чай зелёный, черника, чеснок, анис, гвоздика, имбирь, куркума, перец красный, арника, гинкго, донник, дягиль, каштан конский, клевер, пассифлора, пустырник, ромашка, солодка, шалфей) и, напротив, способствующих её снижению (алкоголь, бамия, бобы, горох, капуста, кофе, майонез, маргарин, огурцы, одуванчик, печень, петрушка, ревень, салат листовой, свёкла, сельдерей, слива, соя, спаржа, томаты, тыква, цикорий, шпинат, барбарис, женьшень, зверобой, люцерна, подорожник). Результаты анкетирования оценивали в количественной шкале от 0 до 12 баллов. Готовность респондентов к выполнению медицинских рекомендаций по коррекции пищевого поведения изучали с использованием опросника количественной оценки приверженности к модификации образа жизни по Н. А. Николаеву (2015) [1],

Статистическую обработку материала выполняли в сертифицированном программном пакете StatSoft Statistica 6.1 for Windows. Уровнем значимости устанавливали вероятность α менее 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в виде M ± m, либо как Me ± Q. При отличном от нормального распределении значений указывали медиану ($V_{0,5}$), 25-процентиль ($V_{0,25}$) и 75-процентиль ($V_{0,75}$). Учитывая объёмы подвыборок и особенности распределения, для проверки гипотез о принадлежности независимых выборок к однородным совокупностям

**Рисунок 1**
Географические точки исследования

использовали непараметрические критерии (Wald-Wolfowitz, Mann-Withney, Kolmogorov-Smirnov, Kruskal-Wallis, Pierson), в каждом конкретном случае отдавая предпочтение наиболее чувствительному инструменту. В случаях, когда выборочные совокупности были значительными по объёму, для повышения точности критериев использовали Z-статистику.

## Результаты

Сравнительный анализ рационов в подвыборках потребителей ингибиторов витамин-К-редуктазы и лиц, не нуждающихся в их приёме, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий (99,2 ± 41,9 балла против 100,8 ± 38,6 балла соответственно; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,82). При этом различия отсутствовали в рационах как продуктов, повышающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (37,0 ± 19,5 балла против 37,3 ± 17,98 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,16), так и продуктов, её снижающих (62,2 ± 26,3 балла против 63,4 ± 23,8 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,95).

Для исключения внутривыборочных искажений, связанных с возможной региональной спецификой структуры питания, рационы были проанализированы в отдельности по каждому включённому в исследование региону. Однако и в этом случае статистически значимых различий получено не было, как по общему рациону (104,9 ± 45,6 балла против 100,7 ± 43,9 балла; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,78), так и при оценке употребления продуктов повышающих (39,6 ± 21,5 против 32,6 ± 19,5; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,29) и понижающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (65 ± 27,2 против 68,1 ± 26,0; Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,98).

Сходная картина наблюдалась и при сравнительной оценке рационов внутри целевой подвыборки, между респондентами, постоянно получавшими ингибиторы витамин-К-редуктазы, и не получавшими, но являвшимися их потенциальными потребителями. Статистически значимые различия отсутствовали как по общему рациону (85,4 ± 47,0 балла против 107,3 ± 42,1 балла; Wald-Wolfowitz, p = 0,9), так и при оценке употребления продуктов повышающих (26,1 ± 21,4 против 35,3 ± 18,5; Wald-Wolfowitz, p = 0,9) и понижающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (59,3 ± 28,2 против 71,9 ± 29,2; Wald-Wolfowitz, p = 0,9).

Количественная оценка приверженности этих респондентов к модификации образа жизни показала, что её неудовлетворительный (менее 50 усл.%) уровень был характерен для 20,6% участников подвыборки, тогда как 79,4% респондентов продемонстрировали удовлетворительный и высокий уровни приверженности. Однако принципиальных различий в рационах с учётом этого критерия выявлено не было, за исключением более частого употребления пряных трав в группе с более низкой приверженностью (Mann-Withney (Z), p = 0,047).

При анализе частоты и объёмов употребления отдельных продуктов с учётом региональных особенностей, был получен ряд статистически значимых различий, причём только в отношении продуктов, повышающих активность ингибиторов витамин-К-редуктазы. В частности, доля таких продуктов в рационе жителей Калининградской области оказалась значимо большей, чем Омской (41,9 ± 19,6, против 32,6 ± 19,5; Wald-Wolfowitz, p = 0,038) и Кемеровской (41,9 ± 19,6, против 35,9 ± 17,9; Wald-Wolfowitz, p = 0,04) областей. Структурный анализ рационов позволил уточнить, что указанные различия сформировались за счёт сравнительно меньших объёмов употребления в сибирских регионах винограда (Mann-Withney (Z), p = 0,02), лука (Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,005), льняного масла (Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,04), папайи (Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,0002), петрушки (Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,02), сельдерея (Wald-Wolfowitz (Z), p = 0,04), черники (Kolmogorov-Smirnov, p < 0,025) и перца (Kolmogorov-Smirnov, p < 0,025).

## Обсуждение

Настоящее исследование выявило ряд проблем, связанных с неудовлетворительным пищевым поведением, способным значимо влиять на качество лечения и выраженность осложнений на фоне терапии ингибиторами витамин-К-редуктазы. Важнейшая проблема связана с необходимостью минимизации любых алиментарных влияний на активность ингибиторов витамин-К-редуктазы у пациентов, получающих их в качестве базисных антикоагулянтов [3, 6]. Теоретически это обеспечивается коррекцией диеты, с исключением или существенным ограничением её компонентов, способных как потенцировать, так и ингибировать её активность, чтобы максимально снизить величину возможных колебаний клинической эффективности ингибиторов витамин-К-редуктазы [5, 7]. На самом деле оказалось, что формирование вынужденного пищевого поведения у таких пациентов крайне проблематично.

По всем контролируемым в исследовании продуктам питания, включая 29 продуктов, способных стимулировать активность ингибиторов витамин-К-редуктазы и 34 ингибирующих её, отсутствовали значимые различия в отношении частоты и количества их употребления между здоровыми добровольцами и респондентами, у которых их употребление должно было быть лимитировано (Рисунок 2). Более того, стало ясно, что проблема имеет системный характер, поскольку отсутствие различий между исследовательскими подвыборками было практически идентичным во всех крайне удалённых друг от друга территориях Российской Федерации и сопредельной области Республики Казахстан.

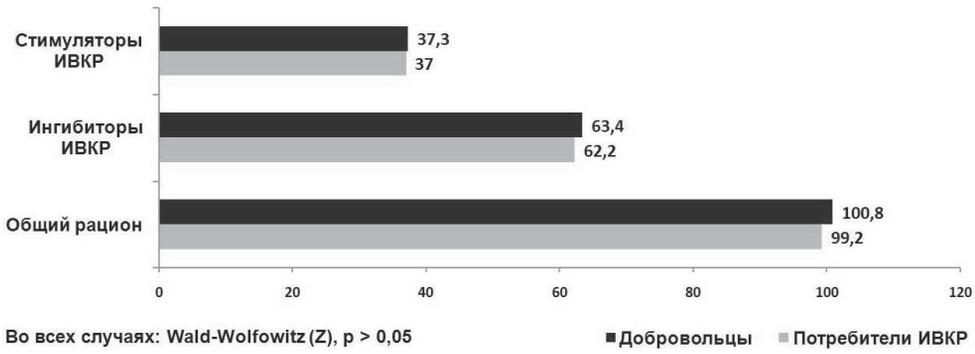


**Рисунок 2**
Сравнение рационов, включающих продукты питания, стимулирующие и ингибирующие активность ингибиторов витамин-К-редуктазы (ИВКР)

Интересно, что у потребителей ингибиторов витамин-К-редуктазы исследование продемонстрировало отсутствие, казалось бы, ожидаемой связи между уровнем их приверженности к модификации образа жизни и фактической модификацией диеты. Модифицировать диету в необходимом объеме оказались неспособны пациенты как с неудовлетворительной приверженностью, так с достаточной и даже высокой. Причины этого могут заключаться как в недооценке врачами значимости рисков, связанных с недостаточным контролем над активностью ингибиторов витамин-К-редуктазы и, как следствие – с некачественными рекомендациями по коррекции пищевых рационов, так и в недооценке значимости врачебных рекомендаций пациентами, либо в сочетании этих факторов. В любом случае, выявленная проблема требует изучения и самостоятельного анализа.

Другой проблемой является потенциальная модельность ситуации: если в условиях терапии известным препаратом с известными пищевыми ограничениями, эти ограничения пациентами не соблюдаются, нельзя исключить того, что аналогичная ситуация имеет место и при других заболеваниях, когда вынужденное пищевое поведение также является обязательным – сахарном диабете, хронических гепатитах и панкреатитах, язвенной болезни, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и других. Этот вопрос в настоящее время оценен крайне недостаточно, и имеет все основания для изучения в специальных исследованиях.

## Выводы

1. Врачебные рекомендации, направленные на коррекцию пищевого поведения потребителей ингибиторов витамин-К-редуктазы, не эффективны, что может являться самостоятельным фактором риска осложнений как собственно терапии этими препаратами, так и основного заболевания.
2. Необходимы как дальнейшее изучение истинной готовности пациентов к вынужденному пищевому поведению в условиях реальной клинической практики, так и разработка методик, повышающих приверженность к выполнению врачебных рекомендаций.

## Литература | Reference


1. *Николаев, Н. А.* Руководство по клиническим исследованиям внутренних болезней: научная монография / Н. А. Николаев.– М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2015.– 74 с.
   *Nikolaev N. A.* Rukovodstvo po klinicheskim issledovanijam vnutrennih boleznej: nauchnaja monografija. [A Guide to Clinical Studies of Internal Diseases: A Scientific Monograph] Moscow, Publishing House of the Academy of Natural Sciences Publ., 2015. 74 p.
2. *Chadwick K Mellen,Marjorie Ford,Joseph P Rindone.* Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. Br J Clin Pharmacol. 2010 Jul; 70(1): 139–142.
3. *Huang M., Rigby A. C., Morelli X., et al.* 2003. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins // Nat. Struct. Biol., 9: 751–758.
4. *Mohamed N. Al-Arifi,Syed Wajid,Nawaf K. Al-Manie,-Faisal M. Al-Saker,Salmeen D. Babelgaith,Yousif A. Asiri, Ibrahim Sales* Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. Pak J Med Sci. 2016 Jan-Feb; 32(1): 229–233.
5. *Takahashi H., Echizen H.* 2001. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications // Clin Pharmacokinet., 40: 587–603.
6. *Tatsumi A., Kadobayashi M., Iwakawa S.* 2007. Effect of Ethanol on the Binding of Warfarin Enantiomers to Human Serum Albumin // Biol. Pharm. Bull.,30(4): 826–829.
7. *Zhou X., Chan K., Yeung J. H.* 2012. Herb-drug interactions with Danshen (Salvia miltiorrhiza): a review on the role of cytochrome P450 enzymes // Drug Metabol Drug Interact., 27(1).


Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках государственного задания Минздрава России «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных с хроническими заболеваниями внутренних органов, ассоциированными с метаболическим синдромом» (регистрационный номер № ГР АААА-А18–118011190076–1).