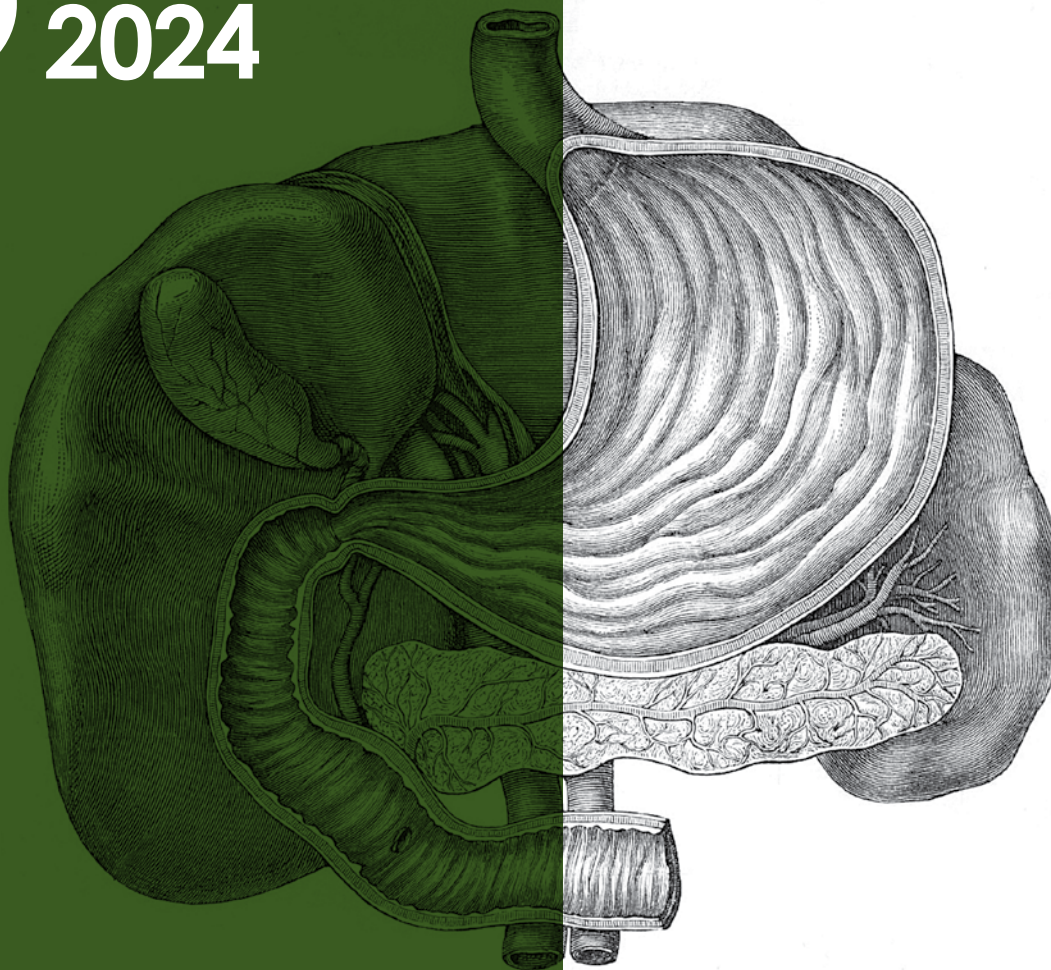


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **46** ТОМ 20  
**2024**



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 4

Профессор  
Л.Ю. Ильченко:  
«Гепатологами  
становятся  
по призванию»

6

Неинвазивная оценка  
раннего фиброза  
поджелудочной железы

16

Резистентность  
*Helicobacter pylori*  
к антибиотикам

36



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



**ИЗЖОГА  
ОТРЫЖКА  
БОЛЬ  
ТЯЖЕСТЬ  
ВЗДУТИЕ  
ДИАРЕЯ  
ЗАПОР**

# РЕБАГИТ®

**СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ – ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЕЙ 1, 2, 3, 4, 5**



ЛП-001831

Ребамипид включен в клинические рекомендации в качестве препарата первой линии для лечения хронического гастрита и симптомов диспепсии с максимальным уровнем убедительности рекомендаций (A) и максимальным уровнем достоверности доказательств (1)<sup>6</sup>

**PRO.MED.CS  
Praha a.s.**  
[www.rebagit.ru](http://www.rebagit.ru)



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котговская Ю.В, Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и геритров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошниця В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. 5. Боровикова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспириин-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. 6. Клинические рекомендации РГА «гастрит и дуоденит», одобренные Министерством здравоохранения, 2021. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (965) 993-04-15; info@promedcs.ru.

РЕКЛАМА

# Эффективная фармакотерапия. 2024. Том 20. № 46. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Главный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н.

**Научный редактор направления «Гастроэнтерология»**  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта  
«Гастроэнтерология»**  
И. ФУЗЕЙНИКОВА  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)  
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.А. БОКЕРИЯ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Л. БОКЕРИЯ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. ВАСЮК, д.м.н., профессор (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)  
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)  
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
К.В. ОРЛОВА, к.м.н. (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

# Effective Pharmacotherapy. 2024. Volume 20. Issue 46. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Editor-in-Chief for 'Gastroenterology'**  
D.S. BORDIN, Prof., MD, PhD

**Scientific Editor for 'Gastroenterology'**  
O.N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager  
'Gastroenterology'**  
I. FUZEINIKOVA  
(i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Leo A. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga L. BOKERIA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. VASUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Kristina V. ORLOVA, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Е. ЧАЗОВА, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н.  
СЕРОВ, Е.В. СИБИРСКАЯ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОВЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.Е. РОЙТБЕРГ, С.Т. МАЦКЕПЛИШВИЛИ, М.Н. МАМЕДОВ,  
А.В. ПОГОЖЕВА (заместители главного научного редактора),  
С.А. ДЕРБЕНЕВА (ответственный секретарь),  
Э.З. ОГЛЫ АЛЕКПЕРОВ, Б.Г. АЛЕКЯН, Г.А. БАРЫШНИКОВА,  
С.А. БОЙЦОВ, Л.А. БОКЕРИЯ, О.Л. БОКЕРИЯ, Ю.И. БУЗИАШВИЛИ,  
М.Г. БУБНОВА, Ю.А. ВАСЮК, М.Г. ГЛЕЗЕР,  
Ю.И. ГРИНШТЕЙН, М.В. ЖУРАВЛЕВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
Л.С. КОКОВ, И.А. КОМИССАРЕНКО, В.В. КУХАРЧУК,  
В.Н. ЛАРИНА, А.Н. ЛИЩУК, Ю.М. ЛОПАТИН, О.М. МАСЛОВА,  
Д.Б. НИКИТЮК, Н.Х. ОЛИМОВ, О.Д. ОСТРОУМОВА,  
А.Ш. РЕВИШВИЛИ, Н.К. РУНИХИНА, Т.З. СЕЙСЕМБЕКОВ,  
В.В. СКИБИЦКИЙ, И.Д. СТРАЖЕСКО,  
И.Е. ЧАЗОВА, Е.В. ШЛЯХТО  
(сердечно-сосудистая хирургия, диетология, нутрициология)

### Неврология и психиатрия

Неврология  
Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия  
А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina E. CHAZOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, Ye.V. SIBIRSKAYA, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.Ye. ROITBERG, S.T. MATSKEPLISHVILI, M.N. MAMMADOV,  
A.V. POGOZHEVA (Deputy Chief Scientific Editor),  
S.A. DERBENEVA (Responsible Secretary),  
E.Z. ALEKPEROV, B.G. ALEKYAN, G.A. BARYSHNIKOVA,  
S.A. BOYTISOV, L.A. BOKERIA, O.L. BOKERIA, Yu.I. BUZIASHVILI,  
M.G. BUBNOVA, Yu.A. VASYUK, M.G. GLEZER,  
Yu.I. GRINSHTEIN, M.V. ZHURAVLEVA, Zh.D. KOBALAVA,  
L.S. KOKOV, I.A. KOMISSARENKO, V.V. KUKHARCHUK,  
V.N. LARINA, A.N. LISHCHUK, Yu.M. LOPATIN, O.M. MASLOVA,  
D.B. NIKITYUK, N.Kh. OLIMOV, O.D. OSTROUMOVA,  
A.S. REVISHVILI, N.K. RUNIKHINA T.Z. SEISEMBEKOV,  
V.V. SKIBITSKY, I.D. STRAZHESKO,  
I.E. CHAZOVA, Ye.V. SHLYAKHTO  
(cardiovascular surgery, dietetics, nutritionology)

### Neurology and Psychiatry

Neurology  
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,  
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,  
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,  
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, В.М. ДЕЛЯГИН, Л.Н. МАЗАНКОВА,  
Е.В. МЕЛЕХИНА, А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА,  
Н.В. СКРИПЧЕНКО, А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

### **Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС**

**Выпускающие редакторы** Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** О. ГЛАЗКОВА, В. КАЛИНИНА, Е. ПЕРВУШИНА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,  
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,  
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,  
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, V.M. DELYAGIN, L.N. MAZANKOVA,  
Ye.V. MELEKHINA, A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA,  
N.V. SKRIPCHENKO, A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

### **Editor-in-Chief T. CHEMERIS**

**Commissioning Editors** N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** O. GLAZKOVA, V. KALININA, Ye. PERVUSHINA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год. Свидетельство  
о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Профессор Л.Ю. Ильченко о пути в профессию и наиболее значимых достижениях отечественной гепатологии 6
- Итоги IV Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее» 10
- Итоги X Юбилейной Московской школы гастроэнтеролога 12
- Итоги Московского междисциплинарного консилиума, посвященного вопросам диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника 14

## Оригинальные статьи

- И.Е. ХАТКОВ, К.А. ЛЕСЬКО, Е.А. ДУБЦОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, Н.С. КАРНАУХОВ, Л.В. ВИНОКУРОВА, Н.В. МАКАРЕНКО, Р.Е. ИЗРАИЛОВ, И.В. САВИНА, Д.А. САЛИМГЕРЕЕВА, Д.С. БОРДИН  
Возможности неинвазивной оценки раннего фиброза поджелудочной железы с помощью методов лучевой и лабораторной диагностики 16

## Клиническая эффективность

- И.Г. БАКУЛИН, А.Г. СУШИЛОВА, А.В. ЖАРКОВ, В.А. МАЛЬКОВ  
Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ» 28

## Обзор

- В.В. ПОЛЯКОВА, Н.А. БОДУНОВА, Л.А. ЦАПКОВА, Д.С. БОРДИН  
Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии 36
- Д.С. БОРДИН, Г.П. АРУТЮНОВ, Е.А. ШЕСТАКОВА, Т.А. ИЛЬЧИШИНА, Э.М. ДЖОБАВА, М.Ю. ШВЕЦОВ  
Запор как междисциплинарная проблема: в фокусе – роль кишечной микрофлоры 46
- В.И. РЕШЕТНЯК, И.В. МАЕВ  
Желчные кислоты при первичном билиарном холангите как повреждающий фактор для холангиоцитов и как лекарственные средства 56

## Лекции для врачей

- Т.Н. КУЗЬМИНА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, О.В. КНЯЗЕВ, А.В. СЕРГЕЕВА, О.В. АХМАДУЛЛИНА, О.А. СМИРНОВА, И.А. ЛИ  
Маршрутизация пациентов с синдромом короткой кишки: пути улучшения 68
- С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, К.К. НОСКОВА, А.А. НОВИКОВ, А.С. ДОРОФЕЕВ, Р.Б. ГУДКОВА, А.И. ПАРФЕНОВ  
Сложности серологической диагностики целиакии 74

## Клиническая практика

- И.Н. РУЧКИНА, А.Е. БЛЕЩЕНКО, Н.Г. САМСОНОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ  
Пробиотики в комплексной терапии псевдомембранозного колита 80
- Д.Д. КОВАЛЕНКО, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, В.В. ЩАДРОВА, К.К. НОСКОВА, Л.Ы. РАХМЕТОВА, М.В. ОРЛОВА, О.А. ГУСАРОВА  
Сложности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы 88

# Contents

## People. Events. Dates

- Professor Ilchenko About the Path to the Profession and the Most Significant Achievements of the Russian Hepatology 6
- Summaries of the IVth Scientific and Practical Conference 'Achievements and Prospects of Gastroenterology. Bringing the Future Closer' 10
- Results of the X Anniversary Moscow School of Gastroenterology 12
- Results of the Moscow Interdisciplinary Council on the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases 14

## Original research

- I.E. KHATKOV, K.A. LESKO, E.A. DUBTSOVA, S.G. KHOMERIKI, N.S. KARNAUKHOV, L.V. VINOKUROVA, N.V. MAKARENKO, R.E. IZRAILOV, I.V. SAVINA, D.A. SALIMGEREEVA, D.S. BORDIN  
Non-Invasive Assessment of Early Pancreatic Fibrosis with Radiation and Laboratory Diagnostics Methods 16

## Clinical Efficacy

- I.G. BAKULIN, A.G. SUSHILOVA, A.V. ZHARKOV, V.A. MALKOV  
Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLLOT Study 28

## Review

- V.V. POLYAKOVA, N.A. BODUNOVA, L.A. TSAPKOVA, D.S. BORDIN  
*Helicobacter pylori* resistance to antibiotics and possibilities for optimization of eradication therapy 36
- D.S. BORDIN, G.P. ARUTYUNOV, E.A. SHESTAKOVA, T.A. ILCHISHINA, E.M. JOBAVA, M.Yu. SHVETSOV  
Constipation as an Interdisciplinary Problem: the Role of Intestinal Microflora in Focus 46
- V.I. RESHETNYAK, I.V. MAEV  
Bile Acids in Primary Biliary Cholangitis as a Damaging Factor for Cholangiocytes and as Drugs 56

## Clinical Lectures

- T.N. KUZMINA, K.A. NIKOLSKAYA, O.V. KNYAZEV, A.V. SERGEEVA, O.V. AHMADULLINA, O.A. SMIRNOVA, I.A. LI  
Routing Patients with Short Bowel Syndrome: Ways to Improve 68
- S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, K.K. NOSKOVA, A.A. NOVIKOV, A.S. DOROFEEV, R.B. GUDKOVA, A.I. PARFENOV  
Difficulties in Serological Diagnostics of the Celiac Disease 74

## Clinical Practice

- I.N. RUCHKINA, A.E. BLESCHENKO, N.G. SAMSONOVA, S.G. HOMERIKI  
Probiotics in the Complex Therapy of Pseudomembranous Colitis 80
- D.D. KOVALENKO, E.V. PARFENCHIKOVA, V.V. SHCHADROVA, K.K. NOSKOVA, L.Y. RAKHMETOVA, M.V. ORLOVA, O.A. GUSAROVA  
Difficulties in Diagnosing Solid Pseudopapillary Neoplasia of the Pancreas 88



Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии



МОСКОВСКАЯ  
МЕДИЦИНА



Московский  
клинический  
научный центр

# ГАСТРОСЕССИЯ 2025

51-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСИЛИУМ  
В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

27-28 ФЕВРАЛЯ 2025

ПРЕКОНГРЕСС-КУРС

ТАНДЕМ РЕНТГЕНОХИРУРГИИ  
И ЭНДОСКОПИИ – 10 ЛЕТ ВМЕСТЕ В МКНЦ

26 ФЕВРАЛЯ 2025



г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, к. 1



[гастросессия.рф](http://гастросессия.рф)

[www.mknc.ru](http://www.mknc.ru)

[www.gastrosession.ru](http://www.gastrosession.ru)



# Профессор Л.Ю. Ильченко о пути в профессию и наиболее значимых достижениях отечественной гепатологии

*Блестящий исследователь и клиницист, автор более 450 научных работ и монографий, методических рекомендаций, 10 патентов на изобретение, она и сегодня поглощена научно-исследовательской работой. О пути в профессию, наиболее значимых достижениях отечественной гепатологии, проблеме вирусных гепатитов, внедрении в практику новых схем терапии, профилактических осмотров, создании регистра лиц с вирусными гепатитами, изучении актуальных направлений современной гепатологии и многом другом рассказывает профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожаква Института клинической медицины Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Людмила Юрьевна Ильченко.*



**– Уважаемая Людмила Юрьевна, если сделать небольшой экскурс в прошлое – почему вы решили стать врачом?**

– Я не хотела идти в первый класс и не хотела учиться читать, чем немало огорчала свою маму. При том что по тем временам в нашей семье была весьма неплохая, с любовью собранная библиотека. Маме пришлось смириться

с моим невежеством, поскольку училась я в двух школах легко, на «отлично». Наконец, в старших классах я начала читать без разбора, и, когда все разрешенное в доме было прочитано, я записала себя и своих двух школьных подруг в библиотеку, благодаря чему на три абонемента получала 15 книг, которые «поглощала» за две-три недели. Было ли это полезно? Сомневаюсь! Но тогда среди них я нашла и прочитала «Двойную спираль» Джеймса Уотсона. Наука, открытие! И был еще один человек, которым я восхищалась, как и сейчас, читая воспоминания его современников, – Лев Ландау – гений, еще один лауреат Нобелевской премии. Шесть лет борьбы с болезнью... Я говорила себе, что это несправедливо, почему его не смогли спасти? Именно эти личности определили в моей жизни очень многое – любопытство, желание разобраться в непонятном и познать неизведанное, что однозначно повлияло на мой выбор...

**– Гастроэнтерология и такая узкоспециализированная ее область, как гепатология, на многие годы стали делом вашей профессиональной жизни. С чем связан такой выбор и кто оказал на него влияние?**

– В период учебы в медицинском институте (Первый Московский медицинский институт (1-й ММИ) имени И.М. Сеченова (ныне – Сеченовский Университет)) я увлекалась многими разделами медицины, с энтузиазмом работала в студенческом кружке, определилась и с тем, что буду лечить больных, но не было окончательного понимания в выборе специализации. Все решилось в клинической ординатуре. Последние полгода ординатуры моим главным наставником была профессор Светлана Дмитриевна Подымова – потрясающий клиницист, педагог, яркая, харизматичная личность. Ученый! Уже тогда я понимала, что передо мной настоящий «классик» гепатологии. На нее хотелось быть по-





## Актуальное интервью

хожей, а ее монография «Хронические гепатиты» стала моей настольной книгой. Позже я училась по руководству Светланы Дмитриевны «Болезни печени», которое выдержало уже пять изданий. Совместное с профессором С.Д. Подымовой ведение самых тяжелых в отделении пациентов, нередко с драматической судьбой, стало для меня бесценным опытом.

После окончания ординатуры для продолжения своего образования и профессионального развития я отправилась в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (ныне – Московский клинический научный центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова), где была представлена директору института А.С. Логинову и принята на работу в отделение хронических заболеваний печени, которое он возглавлял. Анатолий Сергеевич стал для меня главным Учителем в медицине, в гепатологии. А.С. Логинов – основатель института гастроэнтерологии. Он создал большую научную школу, насчитывающую около 40 докторов и 80 кандидатов медицинских наук. Его ученики работают в разных областях медицины в России и за рубежом. Шестого февраля 2024 г. исполнилось 100 лет со дня рождения академика А.С. Логинова. С июля 2013 г. МКНЦ носит его имя. Это уникальное, одно из ведущих в Москве медицинское учреждение экспертного уровня. Я полагаю, что Анатолий Сергеевич был бы горд за такое развитие своего детища.

А еще сегодня я с благодарностью вспоминаю и храню память о старшем научном сотруднике Зинаиде Дмитриевне Кондашовой и академике РАН Геннадии Ивановиче Сторожакове – людях, которые оставили неизгладимый след в моей жизни, в профессии.

Прогресс в гепатологии очевиден. Прежде всего это касается разработки и внедрения этиотропной терапии вирусных гепатитов в клиническую практику. Так, благодаря препаратам с прямым противовирусным действием стало возможным достичь полного излечения пациентов с хроническим гепатитом С

**– Если проанализировать прошлое и настоящее отечественной гепатологии, в лечении каких нозологий продвинулась наука?**

– Прогресс в гепатологии очевиден. Прежде всего это касается разработки и внедрения этиотропной терапии вирусных гепатитов в клиническую практику. Так, благодаря препаратам с прямым противовирусным действием стало возможным достичь полного излечения пациентов с хроническим гепатитом С. Применение лекарственных средств с мощной противовирусной активностью и высоким генетическим барьером по отношению к развитию резистентности (энтекавир, тенофовир) позволяет получать длительную клиническую ремиссию у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (НВs).

Обнадеживающие результаты в лечении хронической дельта-инфекции связаны с булевиридом, исследования эффективности и безопасности которого впервые в мире были проведены в России. Он блокирует рецептор натрий-таурохолатата ко-транспортного пептида по типу «замка», что закрывает проникновение вирусов гепатитов В и D в гепатоциты. Имеются клинические наблюдения длительной монотерапии булевиридом (не менее 144 недель), приведшей к клиренсу обоих вирусов, а также к развитию серологического ответа в виде появления anti-HBs.

Среди заболеваний печени неинфекционной природы следует отметить значительные успехи в лечении аутоиммунного гепатита: современные иммуносупрессивные препараты позволяют добиться длительной, стойкой ремиссии и предотвратить развитие цирроза и проведение трансплантации печени. Намечился прогресс и в терапии неалкогольной жировой болезни печени, что особенно важно, поскольку это заболевание выходит на первое место в спектре хронических болезней печени во всем мире, включая Российскую Федерацию. За последние несколько лет изменились наши представления об этой нозологии, при прогрессировании которой развиваются стеатогепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Лечение неалкогольной жировой болезни печени направлено на модификацию образа жизни, а проводимая медикаментозная терапия – на коррекцию влияния метаболических рисков. В марте 2024 г. в США ускоренным образом зарегистрирован препарат для лечения собственно неалкогольной жировой болезни печени – ресметиром (селективный агонист β-рецептора гормонов щитовидной железы). Обсуждается его воздействие на выраженность фиброза: по данным транзитной фиброэластометрии, после 52 недель терапии получено снижение уровня фиброза более чем на 2 кПа у 11,9% пациентов. Это



## Актуальное интервью

важный предварительный результат исследования, которое будет продолжено в течение 4,5 года. Хочется надеяться, что российские врачи будут иметь возможность оценить эффективность этого препарата до завершения клинического исследования.

**– Вирусные гепатиты зачастую сравнивают с «ласковыми убийцами», поскольку до развития тяжелых поражений печени человек чувствует себя нормально. Какие меры могут способствовать их профилактике? Можно ли решить проблему с помощью скрининга населения на наиболее опасные вирусы?**

– Да, «ласковый убийца»... Еще недавно в средствах массовой информации повторялось это неосторожное высказывание вирусолога академика Д.К. Львова, который характеризовал гепатит С как заболевание, способное длительное время протекать скрыто и бессимптомно. Действительно, только у 25% пациентов при остром гепатите С регистрируется желтуха. И многие пациенты, доживая до цирроза печени, не знают, что имеют серьезное хроническое заболевание. Борьба между вирусами и человеком продолжается и никак не заканчивается, однако прогресс в области клинической вирусологии несомненен. Так, благодаря идентификации вируса гепатита С, внедрению в клиническую практику диагностических тестов и препаратов с прямым противовирусным действием частота распространения этой инфекции существенно сократилась. А создание вакцины и внедрение вакцинации способствовали резкому снижению числа пациентов с острой инфекцией, вызванной вирусом гепатита В. Применение вакцины против гепатита В сдерживает также и распространение гепатита дельта.

По данным экспертов, на сегодня среди населения Земли число инфицированных вирусом гепатита В достигает 296 млн, вирусом гепатита D – 12 млн, вирусом гепатита С – 57 млн.

Разработана Глобальная стратегия сектора здравоохранения Всемирной организации здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. Предполагалось к 2030 г. сокращение новых случаев хронического вирусного гепатита на 90%, сокращение случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65%, увеличение охвата диагностикой до 90%, а лечением – до 80%. Кроме того, охват вакцинацией против гепатита В при рождении должен достигнуть 90%, а скрининг донорской крови – 100%. Безусловно, реализация данной стратегии позволила бы значительно снизить количество пациентов с хроническими вирусными заболеваниями (в частности, циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой), а также смертность от них. Но жизнь вносит свои коррективы, и прежде всего пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, нанеся серьезный удар по мировому здравоохранению, способна отдалить ее осуществление. За период пандемии коронавируса в Российской Федерации увеличилась заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В (с 4,4 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. до 8,5 – в 2023 г.) и С (с 16,7 случая на 100 тыс. населения в 2020 г. до 31,6 – в 2023 г.).

Вместе с тем накопленная к 2023 г. научная информация позволила CDC (Center for Disease Control and Prevention – Центр по контролю и профилактике заболеваний) рекомендовать использование тройной панели – HBsAg, анти-HBs, анти-HBc core – для начального скрининга хронического гепатита В, латентной инфекции или вакцинации. На мой взгляд, это важное предложение,

реализация которого поможет дифференцировать уже на начальном этапе обследования различные варианты вирусной инфекции у пациентов.

В Российской Федерации с 1 сентября 2024 г. в программу профилактических медицинских осмотров включено исследование на антитела к вирусу гепатита С. Его проводят гражданам старше 25 лет один раз в 10 лет.

Кроме того, важной мерой в борьбе с вирусными заболеваниями печени на территории нашей страны является создание Федерального регистра лиц с вирусными гепатитами, ведение которого началось с 1 сентября 2024 г. Этот регистр является частью единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, он содержит сведения о первичном диагнозе, медикаментозном лечении и диспансерном наблюдении. С помощью этой системы учета планируется собирать сведения о пациентах и назначении лекарств, формировать индивидуальную маршрутизацию пациентов и обрабатывать данные об иммунопрофилактике граждан.

**– Вы принимали участие в исследованиях противовирусных лекарственных препаратов. От чего зависит эффективность противовирусной терапии? Какие гепатиты в настоящее время считаются излечимыми?**

2015 год стал прорывным в лечении хронического гепатита С. В клиническую практику внедрены препараты с прямым противовирусным действием, направленным на ингибирование неструктурных белков вируса гепатита С, играющих ключевую роль в жизненном цикле вируса. Применение их позволяет излечивать 95–99% пациентов. Эти лекарственные средства практически лишены побочных эффектов, сократилась до восьми недель и продолжительность



## Актуальное интервью

терапии. Кроме того, имеющие в арсенале гепатологов и инфекционистов пангенотипные противовирусные препараты упростили мониторинг состояния пациентов. После достижения устойчивого вирусологического ответа (неопределяемый уровень РНК вируса гепатита С через 12 недель после завершения терапии) пациент считается излеченным и может быть снят с диспансерного учета.

Однако вирусы борются за свою выживаемость. Основными проблемами на пути к полной элиминации вируса гепатита С являются его высокая вариабельность, накопление квазивидов (близкородственных геномов), наличие мутаций (в частности, в регионе NS5A), что позволяет вирусу у части пациентов, получающих ингибиторы NS5A, избегать иммунного ответа на терапию, благодаря чему он сохраняется в популяции. Кроме того, наличие сложных межлекарственных взаимодействий, достаточно высокая стоимость препаратов с прямым противовирусным действием, отсутствие регистрации дженерических форм (хотя и с меньшей эффективностью) ограничивают доступность лечения для взрослого населения страны.

В связи с этим хочется отметить эффективную деятельность благотворительного фонда «Круг добра», направленную на обеспечение противовирусными препаратами детей, что позволяет значительно снизить заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С среди детской популяции нашей страны.

**– Какие направления в гепатологии находятся в сфере ваших интересов сегодня?**

Интересно все, что подлежит изучению. Клиническая база нашей кафедры – один из лучших многопрофильных стационаров Москвы, в котором еще сохранилось гастроэнтерологическое

отделение. С учетом изменений (перестройки) работы городского здравоохранения и ориентированности на оказание стационарной помощи тяжелым больным возникла актуальная проблема – ведение пациентов с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической. Интересно? Конечно! Важно? Несомненно! Трудно? Да!

Сейчас рядом со мной работает пытливая молодежь, благодаря любознательности и исследовательскому интересу которой можно участвовать в разработке и другого направления – выявления фенотипов саркопении как осложнения (а может быть, и проявления) жировой болезни печени.

Я не потеряла интереса и к клинической вирусологии. Вот уже 15 лет подряд совместно с сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии работаем в Республике Тыва, как в одном из эндемичных регионов нашей страны. Область исследований – вирусные гепатиты А, В, С, D, E.

**– Влияет ли отсутствие специализации по гепатологии на выбор студентов и выпускников этой сферы деятельности? Каким требованиям должен соответствовать современный врач-гепатолог?**

– Печень – уникальный, самый большой внутренний орган человека, выполняющий сотни функций. Значение ее преувеличить невозможно. И в случае отказа этого органа продолжение жизни пациента возможно только при проведении успешной трансплантации. Совместно с печенью функционирует и билиарная система, их болезни, лечение и профилактика рассматриваются в разделе медицины «гепатология». Однако гепатология как наука офици-

ально до настоящего времени отдельно не выделена и традиционно относится к области гастроэнтерологии. И это несмотря на то, что уже давно в медицинском сообществе врачи-гепатологи специализируются исключительно в области гепатологии. Созданы научные сообщества, отдельные центры, отделения, проходят конгрессы, конференции. Вместе с тем многие болезни печени сегодня рассматриваются на междисциплинарных консилиумах. Но именно достижения последних лет в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени (на примере вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний, болезней накопления и др.) позволяют выделить гепатологию в самостоятельный раздел медицины. К сожалению, сегодня в образовательном процессе студентов шестого курса весьма ограничен объем часов теоретического освоения учебных программ, касающихся гепатологии, и многие выпускники медицинских вузов полагают, что болезнями печени в большей степени должны заниматься гастроэнтерологи, инфекционисты, хирурги, эндокринологи. В то же время отсутствие в нашей стране официального выделения специализации этой области медицины ограничивает уровень профессиональной подготовки врачей.

Современный гепатолог должен быть высококвалифицированным профессионалом, поскольку заболевания печени имеют различную природу (инфекционную, токсическую, аутоиммунную, обусловленную генетическими полиморфизмами и др.), несут достаточно серьезный характер, являются хроническими и требуют междисциплинарного подхода к их лечению. Быть гепатологом означает быть готовым к постоянному самообразованию, гепатологами становятся по призванию. ●



## Итоги IV Научно-практической конференции «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее»

9 октября 2024 г. в Москве в гибридном формате прошла IV Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее».

На мероприятии присутствовали более 150 человек, еще около 1000 врачей подключились к трансляции в онлайн-формате.



Научным организатором конференции выступила Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации. С приветственным словом к участникам обратился модератор конференции, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ЦГМА, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН. Он выразил надежду, что конференция принесет новые знания в гастроэнтерологии, диагностике и лечении гастроэнтерологических заболеваний, познакомит врачей с новыми фармакологи-

ческими препаратами, техникой подбора и использования, открывает новые перспективы, и все участники получат максимальную пользу.

В рамках научной программы прозвучали 16 докладов по следующим направлениям:

- длительная ремиссия как основная цель терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- «дорожная карта» при гастритах разной этиологии;
- повышение эффективности лечения пациентов с синдромом перекреста функциональных заболеваний;
- сложности диагностики и лечения коморбидного пациента с патологией панкреатобилиарной зоны;

- лечебное питание в патогенетической терапии больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта;
  - синдром раздраженного кишечника и подходы к выбору лечения;
  - энтерогепатопатии в онкологической практике и др.
- Отдельное внимание было уделено актуальной проблеме заболеваний печени. Эксперты осветили вопросы по следующим направлениям:
- гипераммониемия у пациентов с метаболически ассоциированными заболеваниями печени;
  - новое понятие и клинические значения метаболически ассоциированной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени в аспекте



## Здравоохранение сегодня



международных и российских клинических рекомендаций;

- токсические поражения и способы защиты печени.

Вице-президент Российского общества по изучению печени Марина Викторовна МАЕВСКАЯ отметила: «В гепатологии за последнее время произошло много нового и интересного, вышли новые согласительные международные документы, изменилась терминология такого распространенного заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени, созданы новые версии клинических рекомендаций в России по неалкогольной болезни печени и алкогольной болезни печени. Практикующим врачам важно знать, что появилось нового в их про-

фессии, чтобы оставаться в курсе последних научных достижений и обеспечивать своих пациентов качественной и эффективной медицинской помощью. Важно, что формат конференции позволяет донести эту информацию из первых уст в максимально понятной форме».

На конференции выступили 13 спикеров – докторов и кандидатов медицинских наук, профессоров, академиков, специалистов ЦГМА Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,

Российского университета медицины.

IV Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее» стала платформой для обмена опытом и новыми подходами в области гастроэнтерологии, специалисты не только послушали авторитетных экспертов, но и задали им вопросы, получили рекомендации по ведению сложных клинических случаев.

В завершении конференции научный руководитель О.Н. Минушкин еще раз отметил высокий научный уровень конференции и поблагодарил всех ее участников, многие из которых за время ее проведения повысили свою квалификацию. ●



# Итоги X Юбилейной Московской школы гастроэнтеролога

*26–27 ноября 2024 г. в Москве в гибридном формате прошел юбилейный осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога. Мероприятие уже стало доброй осенней традицией, где специалисты подводят итоги года, делятся новыми знаниями и обмениваются опытом.*



Научными организаторами школы выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Российский университет медицины, Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента РФ и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента. На мероприятии присутствовали более 230 врачей, еще около 1200 специалистов подключились в онлайн-формате. Спикерами конференции выступили ученые и научные сотрудники ведущих научно-исследовательских центров нашей страны: Российского университета медицины, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.

Сеченова Минздрава России, Омского государственного медицинского университета, Тверского государственного медицинского университета, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ЦГМА Управления делами Президента РФ, Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Национального медицин-

ского исследовательского центра высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневского.

Открыл конференцию академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ. Он подчеркнул, что в рамках Московской школы всегда обсуждаются самые актуальные вопросы, касающиеся гастроэнтерологии, выступают опытные спикеры, отметил также сбалансированность научной программы. Затем приветственное слово перешло к д.м.н., профессору Дмитрию Станиславовичу БОРДИНУ. Дмитрий Станиславович обратил внимание на важность и необходимость постоянного обучения врачей: «Информация обновляется очень быстро. Новые знания необходимы для улучшения клинической практики и повышения уровня оказания качественной медицинской помощи нашим пациентам».



## Здравоохранение сегодня



Завершил торжественную часть главный внештатный специалист гастроэнтеролог Департамента здравоохранения Москвы, д.м.н. Олег Владимирович КНЯЗЕВ: «Все мы знаем крылатое выражение "Сгорая сам, свети другим". Но я хочу, чтобы мы все-таки не сгорали, а получали удовлетворение от работы. Это напрямую зависит от того, насколько хорошо мы ориентируемся в профессии. Благодаря школе у врачей есть возможность обновлять свои знания и делиться полезной информацией с коллегами».

В рамках научной программы прозвучало 35 докладов по наиболее актуальным вопросам гастроэнтерологии. Эксперты рассказали о проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у женщин, современной концепции патогенеза функциональных

расстройств в гастроэнтерологии, панкреатической недостаточности в педиатрии, сложности врачебных решений за пределами клинических рекомендаций, легочных осложнениях цирроза печени, синдроме повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике и многих других заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Большой интерес слушателей вызвали совместные доклады д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН Марии Анатольевны ЛИВЗАН и Д.С. Бордина. Выступления были посвящены современным подходам к терапии дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди и лечению ГЭРБ. Оживленная дискуссия состоялась в рамках диалога экспертов о нутриентной поддержке при ведении пациентов с НАЖБП. Свои доклады представили

к.м.н., доцент Мария Георгиевна ИПАТОВА и Д.С. Бордин.

В рамках мероприятия была организована выставка медицинских изделий и препаратов. Участники могли ознакомиться с продукцией, обсудить возможности ее применения и задать вопросы производителям.

Московская школа гастроэнтеролога зарекомендовала себя как важная платформа для профессионалов в области медицины. Уже не первый год мероприятие способствует повышению квалификации врачей и улучшению качества жизни пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями.

В заключительном слове Д.С. Бордин отметил высокую информативность и практическую значимость проведения Московской школы гастроэнтеролога и подчеркнул необходимость дальнейших встреч. ●



## Итоги Московского междисциплинарного консилиума, посвященного вопросам диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника

4 декабря 2024 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция «Московский междисциплинарный консилиум по воспалительным заболеваниям кишечника. Фокус на иммуновоспалительные заболевания». Конференция объединила ведущих специалистов из разных областей медицины: гастроэнтерологов, ревматологов, дерматологов, эндоскопистов, педиатров и других экспертов.



Научными организаторами мероприятия выступили Департамент здравоохранения города Москвы, Московский клинический научный центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента и Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента РФ. На конференции выступали эксперты из ведущих научных и медицинских организаций: МКНЦ им. А.С. Логинова, Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Городской кли-

нической больницы № 52 Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ), Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, ЦГМА Управления делами Президента РФ, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ, Российского университета медицины и Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Открыл конференцию заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ: «В прошлом году акцент нашего мероприятия был на колопроктологию, в этом

году мы расширили формат конференции: пригласили ревматологов, дерматологов и морфологов, чтобы обсудить внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и обсудить тактику ведения пациентов».

Затем приветственное слово перешло к к.м.н., доценту Алене Игоревне ЗАГРЕБНЕВОЙ. Она подчеркнула важность работы междисциплинарной команды для выбора тактики лечения пациентов и отметила насыщенность научной программы.

Д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ отметил, что «междисциплинарность – это то, чего так не хватает врачам в реальной практике даже в многопрофильных учреждениях. А формирование





## Здравоохранение сегодня



междисциплинарных команд – это магистральное направление во многих областях современной медицины. И этот междисциплинарный консилиум – важнейший шаг для дальнейшего формирования взаимодействия между ревматологами и гастроэнтерологами».

Официальная часть завершилась приветствием д.м.н., профессора Сергея Германовича ХОМЕРИКИ: «Информативная значимость морфологических исследований очень высока. Если речь идет о ВЗК, то заключение морфолога может полностью поменять стратегию и тактику лечения, поэтому очень важно, что на этом мероприятии также выступают и морфологи».

В рамках научной программы мероприятия прозвучали 18 докладов по

различным аспектам диагностики и лечения пациентов с ВЗК. Организаторы уделили особое внимание межотраслевым вопросам, что позволило подчеркнуть значение сотрудничества разных медицинских дисциплин для улучшения диагностики и лечения пациентов.

Эксперты обсудили морфологические особенности гранулематозного и инфекционно-аллергического воспаления в кишечнике, ВЗК как системную иммуновоспалительную патологию, связь псориатического артрита и ВЗК, место диетического лечебного питания в терапии больных с ВЗК, вопросы целиакии в свете новых клинических рекомендаций, дифференциальную диагностику ВЗК и многое другое.

Московский междисциплинарный консилиум по ВЗК продемонстрировал высокий уровень организации и стал площадкой для интеграции знаний и опыта специалистов различных дисциплин. Мероприятие стало знаковым событием, объединившим медицинское сообщество для обмена знаниями и передовым опытом в области ВЗК.

Участники отметили значимость дискуссий, затрагивающих как научные аспекты, так и практические рекомендации для улучшения качества жизни пациентов с ВЗК. Врачи получили не только актуальную информацию, но и возможность задать вопросы ведущим экспертам, обсудить сложные клинические случаи и узнать о новейших терапевтических подходах к лечению ВЗК. ●



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

## Возможности неинвазивной оценки раннего фиброза поджелудочной железы с помощью методов лучевой и лабораторной диагностики

И.Е. Хатьков, д.м.н., проф., академик РАН<sup>1,2</sup>, К.А. Лесько, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Е.А. Дубцова, д.м.н.<sup>1</sup>, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н.С. Карнаухов, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Л.В. Винокурова, д.м.н.<sup>1</sup>, Н.В. Макаренко<sup>1</sup>, Р.Е. Израилов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
И.В. Савина<sup>1</sup>, Д.А. Салимгереева<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, dubtsova@mail.ru

Для цитирования: Хатьков И.Е., Лесько К.А., Дубцова Е.А. и др. Возможности неинвазивной оценки раннего фиброза поджелудочной железы с помощью методов лучевой и лабораторной диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 16–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-16-26

Фиброз поджелудочной железы (ПЖ) является закономерным результатом естественного течения хронического панкреатита. Клинически фиброз проявляется развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ и сахарного диабета, что негативно сказывается на процессе пищеварения, углеводном обмене и ухудшает качество жизни пациентов. Неинвазивная диагностика фиброза ПЖ на начальных стадиях чрезвычайно сложна ввиду отсутствия его явных проявлений по данным визуализационных методик.

**Цель исследования** – определить возможности неинвазивной оценки выраженности фиброза ПЖ с помощью постобработки результатов мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и измерения концентрации потенциальных биомаркеров фиброза.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 165 пациентов в возрасте  $57,91 \pm 13,5$  года, находившихся на хирургическом лечении с апреля 2022 по февраль 2024 г. по поводу хронического панкреатита и рака ПЖ. Всем больным проводили КТ с внутривенным контрастированием и измеряли концентрацию фибронектина, гиалуроновой кислоты, матриксных металлопротеиназ-1 и -9. При обработке результатов КТ измеряли нормализованные коэффициенты контрастирования ткани ПЖ в панкреатическую и венозную фазы, а также коэффициент соотношения контрастирования (КК). Патоморфологическую оценку фиброза проводили в тканях резецированной части ПЖ, не включающих новообразование или десмопластическую реакцию. Степень фиброза оценивали по шкале Kloppel и Maillet.

**Результаты.** Средние значения показателей постобработки результатов КТ и уровней биомаркеров сравнивали в группах, разделенных по степени фиброза. Средние значения КК оказались статистически значимо выше ( $p = 0,001$ ) у пациентов с выраженной степенью фиброза ПЖ ( $1,16 \pm 0,65$  единиц Хаунсфилда (ед. X)), чем у пациентов со слабой степенью фиброза ПЖ ( $0,78 \pm 0,31$  ед. X). Обнаружен статистически значимо ( $p = 0,029$ ) пониженный уровень фибронектина у пациентов с выраженной степенью фиброза ПЖ ( $74,9 \pm 32,8$  мкг/мл) по сравнению с группой пациентов со слабой степенью фиброза ( $110,7 \pm 72,7$  мкг/мл).

**Заключение.** При выраженной степени фиброза ПЖ концентрация фибронектина в сыворотке крови ниже, а значение коэффициента соотношения контрастирования выше, чем при легкой степени фиброза. Таким образом, обнаружена взаимосвязь между данными МСКТ и морфологическими признаками фиброза ПЖ, что может использоваться для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ и выявления дополнительных признаков раннего хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, фиброз, компьютерная томография, внутривенное контрастирование, фибронектин



## Введение

Фиброз поджелудочной железы (ПЖ) является закономерным результатом естественного течения хронического панкреатита независимо от этиологии заболевания и характеризуется заменой железистых элементов жировой и фиброзной тканью, приводя к атрофии ПЖ [1]. Клинически фиброз проявляется развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ и сахарного диабета, что негативно сказывается на процессе пищеварения, углеводном обмене и, соответственно, ухудшает качество жизни пациентов.

Согласно современному международно признанному определению хронического панкреатита (ХП), патологической основой этого заболевания является фиброзно-воспалительный синдром. При этом одним из ключевых аспектов развития ХП является фиброз ПЖ [2]. Прогрессирующий при ХП фиброз существенно нарушает функционирование ПЖ, вызывая деформацию протоков, кальцификацию и гипотрофию, что приводит к тяжелой хронической боли и снижению внешней и внутренней секреции ПЖ [3]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ развивается у 30–90% больных ХП, что приводит к нарушению нутритивного статуса, гиповитаминозам, остеопорозу и другим тяжелым осложнениям вплоть до кахексии, а также оказывает существенное негативное влияние на качество и продолжительность жизни таких пациентов [4, 5]. Сахарный диабет развивается у 83% пациентов более чем с 25-летним анамнезом ХП [6].

Диагностика ХП на поздних его стадиях, когда имеются явные признаки прогрессирующего процесса с грубыми морфологическими проявлениями, как правило, не вызывает особых затруднений, но для ранней диагностики и эффективного лечения ХП остается одним из самых сложных заболеваний [5, 7]. Для улучшения клинических результатов и предупреждения осложнений на поздних стадиях ХП необходимы его диагностика и лечение на ранней стадии [8]. Исходя из современных представлений, наряду с поздним ХП, отличающимся тяжелым необратимым течением, в последние годы выделяют ранний ХП, который отличает потенциальная обратимость патологических изменений ПЖ [5, 9, 10].

Ранний ХП диагностируется на основе сочетания факторов высокого риска развития ХП, низкого риска развития других заболеваний с признаками, схожими с ХП, соответствующего клинического контекста и результатов лабораторной диагностики [5, 8]. Основная проблема заключается в том, что данные лучевой диагностики, имеющие ведущее значение при других вариантах ХП, не коррелируют с выраженностью патологического процесса и активностью заболевания, а исключительно морфологическая диагностика невыполнима ввиду высокого риска потенциальных осложнений [11, 12].

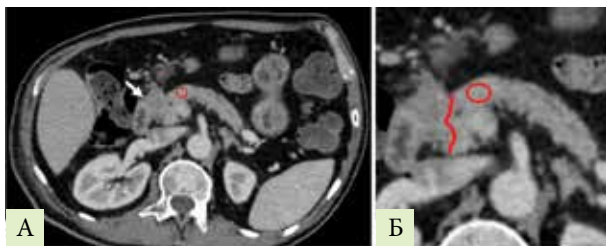
Своевременная неминвазивная диагностика фиброзных изменений в ПЖ имеет существенное значение в связи со значительной ролью фиброза в прогрессировании ХП, в т.ч. раннего [13]. Для количественной оценки тяжести фиброза ПЖ может применяться

магнитно-резонансная томография (МРТ), в частности сочетание T1, T2 и карты по измеряемому коэффициенту диффузии повышают диагностическую эффективность распознавания раннего ХП по сравнению со стандартной МРТ с МР-холангиопанкреатографией [14]. Важное значение в диагностике фиброза ПЖ и раннего ХП имеет эндоскопическое ультразвуковое сканирование, при котором описаны ряд признаков, частично отражающих морфологические изменения при этом состоянии [15, 16]. Однако широкому применению мультимодальной МРТ и эндоскопического ультразвукового исследования для диагностики фиброза ПЖ и ХП препятствует относительно высокая стоимость, меньшая доступность и в случае эндоскопического ультразвукового исследования инвазивность.

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) является более распространенным и достаточно эффективным методом диагностики заболеваний ПЖ. Чувствительность КТ для распознавания ХП составляет 75% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 66–83), специфичность – 91% (95% ДИ: 81–96) [17, 18]. Однако применение КТ в диагностике раннего ХП ограничено отсутствием достоверных визуально определяемых признаков фиброза ПЖ [19, 20]. Для устранения данной проблемы предложены способы постобработки результатов КТ. Первоначально эти подходы разрабатывались с целью прогнозирования развития панкреатической фистулы в раннем послеоперационном периоде у пациентов после операций на ПЖ, риск развития которой связан со степенью выраженности фиброза ПЖ [21]. В основу способа оценки связи развития панкреатической фистулы с фиброзом ПЖ легла математическая обработка результатов денситометрического анализа результатов КТ с внутривенным контрастированием [20, 22, 23].

Фиброз ПЖ представляет собой дисбаланс между продукцией и деградацией белков межклеточного вещества, которые могут использоваться как биомаркеры ранних этапов фиброза [24]. Наибольший интерес представляет изучение активности веществ, играющих определенную роль в развитии ХП [25–27]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в деградации белков межклеточного вещества, в частности матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) – наиболее активная в отношении коллагенов I, II и III типов, а матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) – в отношении коллагенов IV и V типов [28, 29]. В ряде работ представлены данные о повышении уровня ММП-9 и снижении концентрации ММП-1 при ХП [27, 30].

Гиалуроновая кислота (ГК) является важным компонентом межклеточного вещества, хотя встречается и во внутриклеточном матриксе. Высокая концентрация в веществе микроокружения рака ПЖ и эффективное применение ГК в качестве биомаркера фиброза печени обуславливают перспективность изучения ее уровня для оценки наличия и выраженности фиброза ПЖ [31, 32].



**Рис. 1.** Пример измерения рентгеновской плотности ткани ПЖ рядом с новообразованием. КТ в панкреатическую фазу: а – томограмма в аксиальной плоскости, б – увеличенный фрагмент томограммы. Белой стрелкой показано новообразование ПЖ, красной линией – граница новообразования, красным кругом – зона измерения

Важный компонент межклеточного вещества белок фибронектин (ФН) в большом количестве обнаруживается в фиброзных изменениях различных локализаций и влияет на неопластический процесс. Кроме того, повышение его концентрации выявлено при исследовании экспериментального фиброза ПЖ в животных моделях, что может свидетельствовать в пользу участия ФН в развитии фиброза ПЖ при ХП [25, 33, 34].

Таким образом, в настоящее время остро стоит проблема неинвазивной, доступной и морфологически обоснованной диагностики фиброза ПЖ, которая в итоге приведет к улучшению качества своевременного распознавания и лечения раннего ХП.

*Цель исследования* – определить возможности неинвазивной оценки выраженности фиброза ПЖ с помощью постобработки результатов мультиспиральной КТ и измерения концентрации потенциальных биомаркеров фиброза (ММП-1, ММП-9, ГК и ФН).

### Материал и методы

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное исследование в высокопотоковом медицинском центре третьего уровня оказания медицинской помощи – Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Оценка степени фиброза ПЖ как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение № 2412-21/22 от 21.03.2022 г.).

В исследование включено 165 пациентов в возрасте  $57,91 \pm 13,5$  года, в т.ч. 69 (41,8%) мужчин и 96 (58,2%) женщин. Все включенные в исследование пациенты были обследованы с апреля 2022 по февраль 2024 г. и подверглись хирургическому лечению новообразований ПЖ и ХП. К критериям включения относились возраст пациентов – 18–99 лет, запланированное хирургическое лечение в виде резекционного вмешательства на ПЖ, а также согласие пациента на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с нерезектабельными опухолями ПЖ, а также те, кто не мог подписать информиро-

ванное добровольное согласие на момент включения в исследование. Критерием исключения была невозможность получения клинических, лабораторных, инструментальных данных и морфологического исследования материала, полученного в ходе оперативного лечения. В рамках предоперационного обследования за три дня до операции всем пациентам проводили мультиспиральную КТ с внутривенным контрастированием. Окончательный диагноз устанавливали по данным патоморфологического исследования удаленного препарата. Результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием и патоморфологического исследования фиксировали в электронной базе данных для последующего анализа.

### Проведение мультиспиральной КТ

Все исследования КТ с внутривенным контрастированием проводили на аппарате Aquilion CXL 128 (Toshiba, Tokyo, Japan) с толщиной среза 1 мм с шагом реконструкции 0,5 мм для получения изотропной реконструкции, подходящей для дальнейшего сопоставления с результатами патоморфологического исследования. Применяли неионные рентгеноконтрастные препараты (КП) с содержанием йода 350 мг/мл. КП вводили со скоростью 3,5 мл/с, в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента из расчета 1 мл/кг. Использовали стандартный мультифазный протокол КТ, включающий бесконтрастную фазу (БФ), раннюю артериальную – 15–20 с от начала введения КП, позднюю артериальную или панкреатическую (ПФ) – 35–40 с от начала введения КП, венозную (ВФ) – 60–80 с от начала введения КП и отсроченную фазу – 5–7 мин от начала введения КП.

### Постобработка результатов МСКТ

Все исследования и их постобработка проанализированы с помощью лицензионного программного обеспечения RadiAnt DICOM-viewer (версия 2023.1) специалистом рентгенологом с опытом работы 14 лет. Значения рентгеновской плотности по общепринятой шкале в единицах Хаунсфилда (ед. Х) измеряли в участке ткани ПЖ площадью 0,2–0,8 см<sup>2</sup> в области, подлежащей удалению в ходе операции, что в каждом случае согласовывалось с оперирующим хирургом и сопоставлялось с удаленным макропрепаратом. В случае новообразований при измерении отступали на расстояние 20 мм от края новообразования для исключения из измерения зоны потенциальной десмопластической реакции (рис. 1). У пациентов с ХП измерения проводили в участке тканей, которые планировалось удалить в ходе резекционно-дренирующей операции (рис. 2). При этом участок для измерения выбирали таким образом, чтобы в него не входили кровеносные сосуды, патологические включения и образования, панкреатический проток и его боковые ветви, а также кальцинаты.

В качестве постобработки измеряли нормализованные коэффициенты контрастирования ткани ПЖ в панкреатическую (НКПФ) и венозную фазу

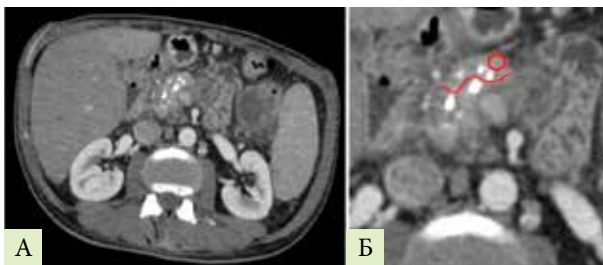


Рис. 2. Пример измерения рентгеновской плотности ткани ПЖ у пациента с ХП. КТ в панкреатическую фазу: а – томограмма в аксиальной плоскости, б – увеличенный фрагмент томограммы. Красной линией показана планируемая граница резекции, красным кругом – зона измерения

(НКВФ), а также коэффициент соотношения контрастирования (КК). За основу методики расчета взяты подходы, использованные для оценки структуры ткани ПЖ и опухолевой ткани по данным КТ [35, 36]. Формулы для расчета указанных показателей приведены в табл. 1. В измеренных, по данным МСКТ, участках при патоморфологическом исследовании оценивали степень фиброза ПЖ.

#### Измерение уровня биомаркеров

Концентрации ФН, ГК, ММП-1 и ММП-9 измеряли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью следующих наборов реактивов: Technozym Fibronectin reagents (Technoclone, Австрия) – для оценки уровня ФН, Corgenix hyaluronic acid reagents (Corgenix Headquarters, США) – для измерения концентрации ГК и RayBio human MMP-1 and MMP-9 reagents (RayBiotech, США) – для изучения уровня ММП-1 и ММП-9. Согласно рекомендациям производителя, референсные значения концентрации ФН составляли 70–148 мкг/мл, значения концентрации ГК – 28,5–75 нг/мл, для ММП-1 – 88–106 нг/мл, для ММП-9 – 84–103 нг/мл. Регистрацию данных проводили на полуавтоматическом анализаторе типа Sunrise (Tecan, Австрия).

#### Патоморфологическое исследование

Патоморфологическое исследование удаленных препаратов проводили два опытных врача-патологоанатома с помощью световой микроскопии микропрепаратов, окрашенных по стандартной гистологической методике гематоксилином и эозином. Оценку фиброза ПЖ проводили в интактных тканях ПЖ, исключая наличие новообразования и возникновение десмопластической реакции (рис. 3).

Образец тканей обрабатывали на автоматическом гистологическом процессоре Leica ASP6025S и микротоме Leica RM 2125 RTS (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) с последующей окраской гематоксилином и эозином (Mayer's hematoxylin and eosin staining). Для морфометрии и микрофотографии микропрепаратов использовали световой микроскоп Olympus BX51 (Olympus, Beijing, China).

Таблица 1. Формулы расчета показателей НКПФ, НКВФ и КК

Показатель	Формула расчета
НКПФ	$(\text{плотность в ПФ} - \text{плотность в БФ}) / (\text{плотность крови в аорте в ПФ} - \text{плотность крови в аорте в БФ})$
НКВФ	$(\text{плотность в ВФ} - \text{плотность в БФ}) / (\text{плотность крови в аорте в ВФ} - \text{плотность крови в аорте в БФ})$
КК	$(\text{плотность в ВФ} - \text{плотность в БФ}) / (\text{плотность в ПФ} - \text{плотность в БФ})$

Примечание. НКПФ – нормализованный коэффициент контрастирования в панкреатическую фазу, НКВФ – нормализованный коэффициент контрастирования в венозную фазу, КК – коэффициент соотношения контрастирования, БФ – бесконтрастная фаза, ПФ – панкреатическая фаза, ВФ – венозная фаза.

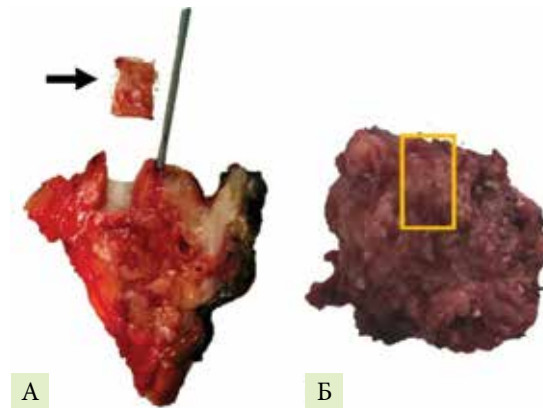


Рис. 3. Пример получения образца тканей из удаленного препарата: А – с новообразованием ПЖ, Б – при дренирующей операции по поводу ХП. Черной стрелкой и оранжевым контуром показаны изучаемые участки тканей

Степень фиброза оценивали по шкале Klorpel и Maillet, впервые предложенной для оценки состояния тканей ПЖ у пациентов с ХП с исследовательскими целями и рекомендованной для научных исследований консенсусом Международной ассоциации панкреатологов, Американской панкреатологической ассоциации, Японским панкреатологическим обществом и Европейским панкреатологическим клубом [37]. Согласно данной шкале, различают фокальный и диффузный фиброз, а также пери- и интралобулярную его формы (табл. 2), на основании чего оценивают интегративную степень фиброза по группам – слабая, умеренная и выраженная [16].

Статистическую обработку проводили при помощи Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 23.0. Для анализа распределения значений использовали тест Колмогорова – Смирнова. С целью определения достоверности и оценки значимости межгрупповых различий между значениями результатов постобработки данных МСКТ, разделенных согласно результатам патоморфологической оценки степени фиброза ПЖ, применяли непараметрические тесты для независимых выборок Манна – Уитни (при попарном анализе групп) и Краскела – Уоллиса (при сравнении значений более чем в двух группах). Парный



Таблица 2. Система оценки фиброза ПЖ по G. Kloppel, B. Maillet

Вариант фиброза	Степени фиброза		
	слабая	умеренная	выраженная
<i>Перилобулярный фиброз</i>			
Фокальный	1	2	3
Диффузный	4	5	6
<i>Интралобулярный фиброз</i>			
Фокальный	1	2	3
Диффузный	4	5	6

Таблица 3. Распределение пациентов по локализации новообразования

Локализация	Количество пациентов	
	Абс.	%
Крючковидный отросток ПЖ	15	9,1
Головка ПЖ	81	49,1
Перешеек ПЖ	4	2,4
Тело ПЖ	19	11,5
Хвост ПЖ	28	17
Тотальное поражение ПЖ	11	6,7
Образования вне ПЖ	7	4,2
Всего	165	100

Таблица 4. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза ПЖ

Степень	Абс.	%
<i>Перилобулярный фиброз</i>		
0	5	3
1	33	20
2	19	11,5
3	5	3
4	37	22,4
5	39	23,6
6	27	16,4
Всего	165	100
<i>Интралобулярный фиброз</i>		
0	8	4,8
1	47	28,5
2	25	15,2
3	8	4,8
4	38	23
5	22	13,3
6	17	10,3
Всего	165	100
<i>Интегративная степень фиброза ПЖ</i>		
Слабая	49	29,7
Умеренная	61	37
Выраженная	55	33
Всего	165	100

корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (rho). Доверительный интервал составил 95%, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам патоморфологического исследования удаленных препаратов РПЖ диагностирован у 114 (69,1%) пациентов, тяжелый ХП – у 7 (4,2%) пациентов, нейроэндокринные опухоли и кистозные образования – у 13 (7,9%) и 27 (16,4%) пациентов соответственно. Злокачественные новообразования внепеченочных желчных протоков, не сопровождающиеся дилатацией главного панкреатического протока, без необходимости резекции участка ПЖ диагностированы у 4 (2,4%) пациентов. Распределение пациентов по локализации новообразования и степени фиброза представлено в табл. 3 и 4 соответственно.

Значения показателей постобработки результатов КТ сравнивали между группами пациентов с разными значениями степеней пери- и интралобулярного фиброза, а также между группами пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ. Средние значения плотности ткани ПЖ в БФ и ПФ статистически значимо отличались при различных степенях перилобулярного фиброза ( $p = 0,024$  и  $p = 0,023$  соответственно). Обнаружены статистически значимые отличия значений КК ( $p = 0,007$ ) в группах пациентов, разделенных по различным степеням перилобулярного фиброза. Значения плотности ткани ПЖ в ПФ и КК статистически значимо отличались у пациентов с разной степенью интралобулярного фиброза ( $p = 0,021$  и  $p = 0,018$  соответственно).

По группами пациентов, сформированным по интегративной степени фиброза ПЖ, зафиксированы статистически значимые отличия между средними значениями плотности ткани ПЖ в БФ и ПФ ( $p = 0,004$  и  $p = 0,012$ ), а также КК ( $p = 0,001$ ). Статистически значимых отличий значений НКПФ и НКВФ при различной степени пери- и интралобулярного фиброза, а также интегративных степенях выраженности фиброза не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Средние значения показателей постобработки результатов КТ в группах пациентов с различной интегративной степенью фиброза представлены в табл. 5. Соотношение средних значений статистически значимых показателей представлено в виде диаграмм размаха (рис. 4). Представленный способ постобработки результатов КТ наиболее эффективен для дифференциации слабой и выраженной степени фиброза ПЖ, в то время как различия с умеренной степенью выраженности фиброза ПЖ проявляются не так явно.

Значения концентрации исследованных биомаркеров сравнивали в группах с разными значениями степеней пери- и интралобулярного фиброза, а также между группами пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ. Обнаружены статистически значимые отличия только между значениями уровня ФН у пациентов, разделенных по разной интегративной степени фиброза с различными степенями ( $p = 0,029$ ), и при сравнении групп с различной степенью интралобуляр-



Таблица 5. Средние значения показателей постобработки результатов КТ в группах пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ

Интегративная степень фиброза	Плотность тканей ПЖ в БФ, ед. X	Плотность тканей ПЖ в ПФ, ед. X	НКПФ, ед. X	НКВФ, ед. X	КК, ед. X
Слабая	39,2 ± 8,9	94,9 ± 19,4	0,34 ± 0,18	0,49 ± 0,15	0,78 ± 0,31
Умеренная	36,3 ± 10,8	93,6 ± 24,9	0,34 ± 0,21	0,55 ± 0,15	1,03 ± 0,65
Выраженная	32,24 ± 11,8	81,52 ± 25,6	0,32 ± 0,22	0,55 ± 0,2	1,16 ± 0,65
Значение p	<b>0,004</b>	<b>0,012</b>	0,64	0,1	0,001

Примечание. БФ – бесконтрастная фаза, ПФ – панкреатическая фаза, ВФ – венозная фаза, ед. X – единицы Хаунсфилда, жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

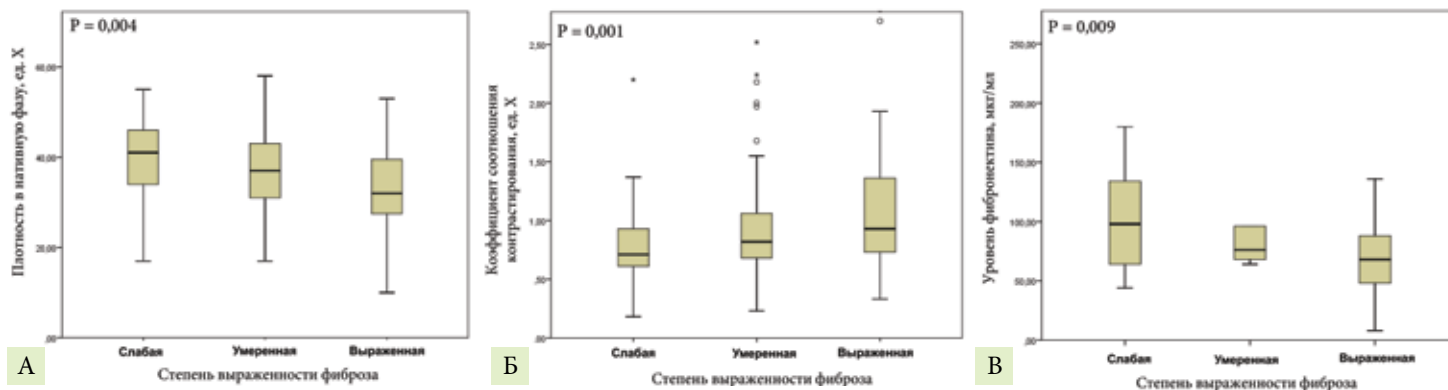


Рис. 4. Диаграммы размаха, отражающие распределение средних значений показателей постобработки результатов КТ, статистически значимо отличающихся между группами пациентов с разной интегративной степенью выраженности фиброза ПЖ

Таблица 6. Средние значения концентраций биомаркеров в группах пациентов, разделенных по интегративной степени фиброза ПЖ

Интегративная степень фиброза	Уровень ФН, мкг/мл	Уровень ГК, нг/мл	Уровень ММП-1, нг/мл	Уровень ММП-9, нг/мл
Слабая	110,7 ± 72,7	57,9 ± 55	42,7 ± 30,1	1188,1 ± 989,2
Умеренная	94,4 ± 64,5	32,8 ± 31,6	38 ± 27,1	911 ± 775,2
Выраженная	74,9 ± 32,8	54,1 ± 53,2	41,5 ± 30,4	972,2 ± 853,9
Значение p	<b>0,029</b>	0,32	0,88	0,31

Примечание. ФН – фибронектин, ГК – гиалуриновая кислота, ММП – матриксная металлопротеиназа; жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

ного фиброза ( $p = 0,017$ ). Статистически значимых отличий значений концентраций ММП-1, ММП-9 и ГК при различной степени пери- и интралобулярного фиброза, а также интегративных степенях выраженности фиброза не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Средние значения показателей концентрации исследованных биомаркеров в группах пациентов с различной интегративной степенью фиброза представлены в табл. 6. Соотношение средних значений статистически значимых показателей представлено в виде диаграмм размаха (рис. 4). Из представленных таблиц и диаграмм размаха видно, что только уровень ФН может рассматриваться в качестве эффективного биомаркера для неинвазивной оценки степени выраженности фиброза ПЖ.

#### Корреляционный анализ

Значения плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ, а также КК статистически значимо слабо отрицательно коррелируют со степенью перилобуляр-

ного и интралобулярного фиброза ПЖ, а также с интегральной степенью фиброза ПЖ ( $p < 0,05$ ). КК статистически значимо слабо положительно коррелирует со степенью перилобулярного и интралобулярного фиброза ПЖ ( $p < 0,05$ ). Признаков статистически значимых корреляционных связей между уровнями НКПФ и НКВФ и степенью панкреатического фиброза не получено ( $p > 0,05$ ). Уровень ФН статистически значимо слабо отрицательно коррелирует со степенью интралобулярного фиброза ПЖ ( $p = 0,018$ ), а также с интегральной степенью фиброза ПЖ ( $p = 0,007$ ). Статистически значимые корреляционные связи между уровнями ГК, ММП-1 и ММП-9 и выраженностью фиброза ПЖ отсутствуют ( $p > 0,05$ ). Результаты анализа корреляционных зависимостей представлены в табл. 7 и 8.

#### Обсуждение

Проведенное нами исследование заключалось в сопоставлении результатов КТ и уровня биомаркеров

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа между показателями постобработки данных КТ с результатами патоморфологического исследования,  $\rho$ ;  $p$ 

Результаты патоморфологического исследования	Плотность тканей ПЖ в БФ	Плотность тканей ПЖ в ПФ	НКПФ	НКВФ	КК
Степень перилобулярного фиброза	<b>-0,26; 0,001</b>	<b>-0,23; 0,004</b>	<b>-0,068; 0,001</b>	0,15; 0,05	<b>0,3; 0,0001</b>
Степень интралобулярного фиброза	<b>-0,21; 0,006</b>	<b>-0,19; 0,013</b>	-0,059; 0,38	0,11; 0,15	<b>0,23; 0,003</b>
Интегративная степень фиброза	<b>-0,26; 0,001</b>	<b>-0,21; 0,006</b>	-0,59; 0,45	0,13; 0,1	0,28; 0,0001

Примечание. БФ – бесконтрастная фаза, ПФ – панкреатическая фаза, ВФ – венозная фаза, ПЖ – поджелудочная железа,  $\rho$  – критерий Спирмена; жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8. Результаты корреляционного анализа между значениями концентрации исследованных биомаркеров и результатами патоморфологического исследования,  $\rho$ ;  $p$ 

Результаты патоморфологического исследования	ФН	ГК	ММП-1	ММП-9
Степень перилобулярного фиброза	-0,76; 0,33	0,069; 0,38	-0,02; 0,8	-0,1; 0,19
Степень интралобулярного фиброза	<b>-0,18; 0,018</b>	0,138; 0,08	0,017; 0,83	-0,05; 0,49
Интегративная степень фиброза	<b>-0,21; 0,007</b>	0,07; 0,37	-0,008; 0,92	-0,09; 0,23

Примечание. ФН – фибронектин, ГК – гиалуроновая кислота, ММП – матриксная металлопротеиназа,  $\rho$  – критерий Спирмена; жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляционные связи ( $p < 0,05$ ).

с патоморфологической оценкой степени фиброза ПЖ. Обнаружена статистически значимая зависимость между выраженной интегративной степенью фиброза ПЖ и более высокими значениями показателя постобработки результатов КТ – КК, а также более низкими значениями плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ. Для слабой степени фиброза ПЖ были характерны более низкие значения показателя КК и более высокие значения плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ. Концентрация ФН в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов со слабой степенью фиброза ПЖ и ниже при выраженной интегративной степени фиброза, что может быть использовано для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ.

Для оценки панкреатического фиброза могут применяться различные методы лучевой диагностики, в т.ч. КТ с проведением измерения плотности тканей ПЖ, и различные подходы к постобработке ее результатов, что показано в ряде работ, в т.ч. опубликованных нами ранее [20, 22, 36, 38, 39]. Наряду с измерениями параметров контрастирования непосредственно ПЖ, альтернативным способом обработки результатов КТ является сравнение плотности тканей ПЖ и других органов, чаще всего в селезенке, однако большинство авторов приводят противоречивые результаты [40–43].

Для неинвазивной оценки фиброза ПЖ также используют МРТ и эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС). В исследовании MINIMAP с помощью комплексного анализа МРТ проанализированы паренхиматозные и протоковые признаки фиброза ПЖ. В результате выделены три количественных параметра (время продольной релаксации, объем внеклеточной фракции и сигнал от жировой фракции), позволяющие повысить эффективность МР-диагностики фиброза ПЖ [44]. В работе E. Bieluniene с соавт. панкреатический фиброз оценивали по продольному времени релаксации и картам изме-

ряемого коэффициента диффузии в сочетании с коэффициентом интенсивности T1-взвешенного сигнала при бесконтрастной МРТ [45]. Сочетание ЭУС с эластографией сдвиговой волны обладает наиболее высокой чувствительностью для диагностики фиброза ПЖ [46, 47], но имеет ограничения ввиду инвазивности и невысокой распространенности.

Плотность тканей ПЖ, измеряемая путем денситометрического анализа результатов КТ, зависит от состава измеряемого участка тканей и состояния микроциркуляторного русла в нем [48]. В работах K. Ohgi и S. Sano с соавт., посвященных прогнозированию формирования панкреатической фистулы во время послеоперационного периода после резекции ПЖ, описана корреляционная зависимость между снижением показателя рентгенологической плотности тканей ПЖ и выраженностью фиброза, что напрямую влияет на вероятность формирования панкреатической фистулы после резекции ПЖ [20, 22]. В работе K. Ohgi и соавт. значение плотности ПЖ > 30 ед. X является независимым фактором риска формирования панкреатической фистулы и показателем меньшей выраженности фиброза ПЖ [20]. Полученные нами результаты соответствуют результатам, полученным S. Sano и соавт., которые показали, что для рентгенологически более плотной ткани ПЖ характерна более высокая степень фиброза, определенная патоморфологически, и меньший риск развития панкреатической фистулы [22]. Однако авторами получена более сильная отрицательная корреляционная связь между значением рентгенологической плотности тканей ПЖ по данным КТ и степенью фиброза ( $\rho = -0,609$ ,  $p < 0,001$ ), чем в нашем исследовании ( $\rho = -0,26$ ,  $p = 0,001$ ). Нами отдельно проанализировано наличие зависимости значений рентгенологической плотности в различных фазах контрастирования от степени фиброза ПЖ, что отличается от данных, приведенных в работах K. Ohgi и S. Sano и соавт. При этом





статистически значимые отличия при разных степенях фиброза ПЖ получены нами только для значений рентгенологической плотности тканей ПЖ в БФ и ПФ ( $p = 0,004$  и  $p = 0,012$  соответственно). Отсутствие статистически значимых связей между значениями рентгенологической плотности тканей ПЖ в другие контрастные фазы может быть связано с неодинаковыми объемом и скоростью введения контрастного препарата, а также с особенностями гемодинамики у разных пациентов, как это отмечено в работе К. Ohgi и соавт. [20].

Для устранения потенциальных искажений, сопровождающих прямой денситометрический анализ данных КТ, используются методики постобработки результатов КТ [48]. Принципиально схожий с использованным нами КК-критерий применяли в работе Y. Hashimoto и соавт. Для определения прогностического фактора панкреатической фистулы, риск которой связан с фиброзом ПЖ, авторы рассчитывали отношение плотности тканей ПЖ в позднюю и раннюю контрастные фазы [36]. В нашем исследовании значения КК были статистически значимо ( $p = 0,001$ ) выше у пациентов в группе с выраженной степенью фиброза ПЖ ( $КК = 1,16 \pm 0,65$  ед. X), чем в группе со слабой степенью панкреатического фиброза ( $КК = 0,78 \pm 0,31$  ед. X). Более того, нами были обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи между значением КК и степенью пери- и интралобулярного фиброза ( $\rho = 0,3$ ;  $p = 0,0001$  и  $\rho = 0,23$ ;  $p = 0,003$  соответственно). Таким образом, полученные нами результаты соотносились с данными, представленными Y. Hashimoto и соавт. [36]. Схожий с использованным нами подход применен в работе S. Gnanasekaran и соавт. для прогноза развития панкреатической фистулы. При этом для вычисления КК использовали значения плотности тканей ПЖ в раннюю отсроченную фазу и АФ. Значение полученного показателя охарактеризовано авторами как эффективный прогностический признак развития панкреатической фистулы [40].

В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с различными степенями фиброза ПЖ и значениями НКПФ и НКВФ ( $p > 0,05$ ) при использовании методики оценки плотности рентгеновской ткани, предложенной в работе R. Torphy и соавт. Это может быть связано с тем, что в работе R. Torphy и соавт. оценивали плотность опухолевой ткани, а не самой панкреатической ткани [35]. В опубликованных нами ранее промежуточных результатах исследования обнаружены статистически значимые отличия между значениями НКВФ и интегративной степенью фиброза ПЖ [38]. Это расхождение обусловлено уточнением полученных данных на более крупной когорте обследованных пациентов (165 пациентов) по сравнению с промежуточными результатами, полученными на 74 пациентах.

В нашем исследовании обнаружены статистически значимые межгрупповые различия в средних зна-

чениях концентрации ФН у пациентов с различной интегративной степенью фиброза ( $p = 0,029$ ) и между группами, разделенными по степеням интралобулярного фиброза ( $p = 0,017$ ). При этом средняя концентрация ФН в сыворотке крови пациентов со слабой интегративной степенью фиброза ПЖ была выше, чем в группе пациентов с выраженной степенью фиброза ПЖ (110,7 в сравнении с 74,9 мкг/мл). Наиболее вероятно, это объясняется более высокой активностью звездчатых клеток, секретирующих ФН, на ранних стадиях фиброза ПЖ [49, 50]. Полученные данные согласуются с результатами экспериментальных исследований на животных моделях [30, 50].

Статистически значимых различий в концентрации ГК в сыворотке крови у пациентов с разной степенью выраженности фиброза ПЖ не выявлено ( $p > 0,05$ ), что отличает полученные нами результаты от экспериментальных данных, полученных при индуцированном ХП [30]. Кроме того, из полученных нами результатов следует, что затруднительно экстраполировать успешный опыт применения биомаркеров для оценки фиброза других локализаций, в частности ГК, эффективность измерения концентрации которой описана при фиброзе печени [31]. Также в проведенном нами исследовании не получено статистически значимых различий между значениями уровней ММП-1 и ММП-9 в зависимости от выраженности фиброза ПЖ ( $p > 0,05$ ). Эти результаты соотносятся с результатами эксперимента, в котором не было получено достоверных взаимосвязей между уровнями ММП-1 [30, 51] и ММП-9 [49]. Тем не менее в научной литературе существуют работы с описанием повышения уровня ММП-9 у пациентов с ХП и, следовательно, фиброзом ПЖ [27, 51]. Наше исследование имеет ряд ограничений. Оно представляет собой одноцентровое исследование, в которое включено большое количество пациентов с РПЖ и другими опухолями ПЖ, поскольку это была единственная возможность разработать патоморфологически обоснованную методику оценки фиброза ПЖ с помощью постобработки результатов КТ и измерения уровня биомаркеров. Кроме того, проведение денситометрического анализа сопровождалось сложностями в связи с необходимостью исключения участков десмопластической реакции из зоны интереса. Это затруднение удалось преодолеть благодаря сопоставлению КТ-изображений с результатами патоморфологического исследования и корректировке выбора измеряемой зоны при анализе данных КТ. Несмотря на эти ограничения, в исследовании получены статистически значимые результаты, которые позволяют судить об эффективности применения использованных подходов для неинвазивной оценки степени фиброза ПЖ и возможности получения дополнительных критериев при диагностике раннего ХП.

Для дальнейшего изучения возможностей неинвазивной диагностики панкреатического фиброза с помощью КТ и измерения уровня ФН сыворотки



крови, а также для улучшения диагностики раннего ХП планируется масштабирование методики на более крупную группу пациентов с включением новых лечебно-диагностических центров, а также использование дополнительных иммуногистохимических маркеров для анализа фиброза ПЖ.

### Заключение

Постобработка результатов КТ с внутривенным контрастированием с расчетом показателя КК и измерением рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную и панкреатическую фазу позволяют дифференцировать выраженную и легкую степени фиброза ПЖ, что подтверждается морфологическим анализом интегративной степени фиброза ПЖ.

При тяжелой степени фиброза, подтвержденной по данным морфологического исследования, значение КК повышается, а значения рентгенологической плотности ткани ПЖ в бесконтрастную и панкреатическую фазу снижаются по сравнению с таковыми у пациентов с легкой интегративной степенью

фиброза ПЖ. Уровень ФН в сыворотке крови снижается у пациентов с выраженной интегративной степенью фиброза ПЖ и повышается при легкой интегративной степени.

Значения показателей постобработки, заключающихся в измерении нормализованных коэффициентов контрастирования (НКПФ и НКВФ), а также измерение концентрации ГК, ММП-1 и ММП-9 в сыворотке крови не позволяют дифференцировать степень фиброза ПЖ.

Таким образом, обнаружена взаимосвязь между данными КТ, концентрацией ФН и морфологическими признаками фиброза ПЖ, что может быть использовано для неинвазивной диагностики фиброза ПЖ и выявления дополнительных признаков раннего ХП. ●

*Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины: «Оценка степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение № 2412-21/22 от 21 марта 2022 г.).*

### Литература

1. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. J. Gastroenterol. 2008; 43: 823–832.
2. Whitcomb D.C., Frulloni L., Garg P., et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016; 16 (2): 218–24.
3. Machicado J.D., Amann S.T., Anderson M.A., et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated co-morbidities. Am. J. Gastroenterol. 2017; 112 (4): 633–642.
4. Gudipaty L., Rickels M.R. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: exocrine pancreas knowledge base. <https://pancreapedia.org/reviews/pancreatogenic-type-3c-diabetes>.
5. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. Clin. Exp. Gastroenterol. 2019; 12: 129–139.
6. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. Терапевтический архив. 2017; 89 (2): 105–113.
7. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T., et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas Fest Working Group and European Pancreatic Club. Pancreatology. 2018; 18 (5): 516–527.
8. Etamad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. 2001; 120 (3): 682–707.
9. Ge Q.C., Dietrich C.F., Bhutani M.S., et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. World J. Gastroenterol. 2021; 27 (27): 4342–4357.
10. Masamune A., Nabeshima T., Kikuta K., et al. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. J. Gastroenterol. 2019; 54 (10): 928–935.
11. Kikuta K., Masamune A. Early Chronic Pancreatitis. in: The Pancreas (eds H.G. Beger, M.W. Büchler, R.H. Hruban, et al.), 2023.
12. Beyer G., Mahajan U.M., Budde C., et al. Development and validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. Gastroenterology. 2017; 153 (6): 1544–54 e2.
13. Steinkohl E. Progression of pancreas morphology in chronic pancreatitis: exploration of new potential mri biomarkers. Aalborg Universitetsforlag. 2021; 70 p.
14. Tirkes T., Yadav D., Conwell D.L., et al. Diagnosis of chronic pancreatitis using semi-quantitative MRI features of the pancreatic parenchyma: results from the multi-institutional MINIMAP study. Abdom Radiol (NY). 2023; 48 (10): 3162–3173.
15. Shah J., Chatterjee A., Kothari T.H. The role of endoscopic ultrasound in early chronic pancreatitis. Diagnostics. 2024; 14 (3): 298.



16. LeBlanc J.K., Chen J.H., Al-Haddad M., et al. Endoscopic ultrasound and histology in chronic pancreatitis: how are they associated? *Pancreas*. 2014; 43 (3): 440–444.
17. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5 (2): 153–199.
18. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 99–156.
19. Yamashita Y., Ashida R., Kitano M. Imaging of fibrosis in chronic pancreatitis. *Front. Physiol.* 2022; 12: 800516.
20. Ohgi K., Okamura Y., Sugiura T., et al. Pancreatic attenuation on computed tomography predicts pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2020; 22 (1): 67–74.
21. Deng Y., Zhao B., Yang M., et al. Association between the incidence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy and the degree of pancreatic fibrosis. *J. Gastrointest. Surg.* 2018; 22 (3): 438–443.
22. Sano S., Okamura Y., Ohgi K., et al. Histological pancreatic findings correlate with computed tomography attenuation and predict postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2022; 24 (9): 1519–1526.
23. 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): 172–180.
24. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115: 322–339.
25. Xu S., Xu H., Wang W., et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside. *J. Transl. Med.* 2019; 17: 309.
26. Theocharis A.D., Tsara M.E., Papageorgacopoulou N., et al. Pancreatic carcinoma is characterized by elevated content of hyaluronan and chondroitin sulfate with altered disaccharide composition. *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) Mol. Basis Dis.* 2000; 1502: 201–216.
27. Venkateshwari A., Manjari K.S., Krishnaveni D., et al. Role of plasma mmp 9 levels in the pathogenesis of chronic pancreatitis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2011; 26: 136–139.
28. Kurzepa J., Mdro A., Czechowska G., et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2014; 13: 570–579.
29. Li C.-X., Cui L.-H., Zhuo Y.-Z., et al. Inhibiting autophagy promotes collagen degradation by regulating matrix metalloproteinases in pancreatic stellate cells. *Life Sci.* 2018; 208: 276–283.
30. Zhang D., Li W., Wang M., et al. Methods of a new chronic pancreatitis and spontaneous pancreatic cancer mouse model using retrograde pancreatic duct injection of dibutyltin dichloride. *Front. Oncol.* 2022; 12: 947133.
31. Gudowska-Sawczuk M., Cylwik B., Chrostek L. The role of serum hyaluronic acid determination in the diagnosis of liver fibrosis. *Acta Biochim. Pol.* 2017; 64: 451–457.
32. Kim P.K., Halbrook C.J., Kerk S.A., et al. Hyaluronic acid fuels pancreatic cancer cell growth. *Elife*. 2021; 10: e62645.
33. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett.* 2016; 381: 252–258.
34. Duan L.-F., Xu X.-F., Zhu L.-J., et al. Dachaihu decoction ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting macrophage infiltration in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 7242–7252.
35. 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; 2018: PO.17.00121.
36. 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): 2193–2204.
37. Esposito I., Hruban R.H., Verbeke C., et al. Guidelines on the histopathology of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and the European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2020; 20 (4): 586–593.
38. Khatkov I.E., Bordin D.S., Lesko K.A., et al. Contrast-enhanced computed tomography and laboratory parameters as non-invasive diagnostic markers of pancreatic fibrosis. *diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (14): 2435.
39. Maqueda González R., Di Martino M., Galán González I., et al. Development of a prediction model of pancreatic fistula after duodenopancreatectomy and soft pancreas by assessing the preoperative image. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407 (6): 2363–2372.
40. Gnanasekaran S., Durgesh S., Gurram R., et al. Do preoperative pancreatic computed tomography attenuation index and enhancement ratio predict pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? *World J. Radiol.* 2022; 14 (6): 165–176.
41. Yardimci S., Kara Y.B., Tuney D., et al. A simple method to evaluate whether pancreas texture can be used to predict pancreatic fistula risk after pancreatoduodenectomy. *J. Gastrointest Surg.* 2015; 19 (9): 1625–1631.
42. Lim S., Bae J.H., Chun E.J., et al. Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetol.* 2014; 51 (5): 739–748.



43. Barreto S.G., Dirkwager I., Windsor J.A., Pandanaboyana S. Predicting post-operative pancreatic fistulae using preoperative pancreatic imaging: a systematic review. *ANZ J. Surg.* 2019; 89 (6): 659–665.
44. Tirkes T., Yadav D., Conwell D.L., et al. Multiparametric MRI scoring system of the pancreas for the diagnosis of chronic pancreatitis. *J. Magn. Reson. Imaging.* Published online September 3, 2024.
45. Bieliuniene E., Frøkjær J.B., Pockevicius A., et al. Magnetic resonance imaging as a valid noninvasive tool for the assessment of pancreatic fibrosis. *Pancreas.* 2019; 48 (1): 85–93.
46. Shah J., Chatterjee A., Kothari T.H. The role of endoscopic ultrasound in early chronic pancreatitis. *Diagnostics.* 2024; 14 (3): 298.
47. Huang C.T., Lin C.K., Lee T.H., Liang YJ. Pancreatic fibrosis and chronic pancreatitis: mini-review of non-histologic diagnosis for clinical applications. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10 (2): 87.
48. Broumas A.R., Pollard R.E., Bloch S.H., et al. Contrast-enhanced computed tomography and ultrasound for the evaluation of tumor blood flow. *Invest. Radiol.* 2005; 40 (3): 134–147.
49. Yokota T., Denham W., Murayama K., et al. Pancreatic stellate cell activation and mmp production in experimental pancreatic fibrosis. *J. Surg. Res.* 2002; 104: 106–111.
50. Hasel C., Dürr S., Rau B., et al. In chronic pancreatitis, widespread emergence of trail receptors in epithelia coincides with neexpression of TRAIL by pancreatic stellate cells of early fibrotic areas. *Lab. Investig.* 2003; 83: 825–836.
51. Manjari K.S., Nallari P., Balakrishna N., et al. Influence of matrix metalloproteinase-1 gene –1607 (1G/2G) (rs1799750) promoter polymorphism on circulating levels of MMP-1 in chronic pancreatitis. *Biochem. Genet.* 2013; 51: 644–654.

### Non-Invasive Assessment of Early Pancreatic Fibrosis with Radiation and Laboratory Diagnostics Methods

I.E. Khatkov, PhD, Prof., Academician of the RAS<sup>1,2</sup>, K.A. Lesko, PhD<sup>1</sup>, E.A. Dubtsova, PhD<sup>1</sup>, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N.S. Karnaukhov, PhD<sup>1</sup>, L.V. Vinokurova, PhD<sup>1</sup>, N.V. Makarenko<sup>1</sup>, R.E. Izrailov, PhD, Prof.<sup>1</sup>, I.V. Savina<sup>1</sup>, D.A. Salimgereeva<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Elena A. Dubtsova, dubtsova@mail.ru

*Pancreatic fibrosis is a natural outcome of chronic pancreatitis. Clinically, fibrosis is manifested by the development of exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus, which negatively affects the digestion process, carbohydrate metabolism and worsens the quality of life of patients. Non-invasive diagnostics of pancreatic fibrosis at the initial stages is extremely difficult due to the absence of its obvious manifestations according to imaging techniques.*

**Objective** – to determine the possibilities of non-invasive assessment of the severity of pancreatic fibrosis using post-processing of multispiral computed tomography (CT) results and measuring the concentration of potential fibrosis biomarkers.

**Material and methods.** The study included 165 patients aged  $57.91 \pm 13.5$  years who underwent surgical treatment from April 2022 to February 2024 for chronic pancreatitis and pancreatic cancer. All patients underwent CT with intravenous contrast and measured concentrations of fibronectin (FN), hyaluronic acid (HA), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and -9 (MMP-9). When processing CT results, normalized contrast coefficients of pancreatic tissue in the pancreatic (PF) and venous phases, as well as the contrast ratio coefficient (CR), were measured. Pathomorphological assessment of fibrosis was performed in the tissues of the resected part of the pancreas, not including the neoplasm or desmoplastic reaction. The degree of fibrosis was assessed using the Kloppel and Maillet scale.

**Results.** The average values of post-processing CT results and biomarker levels were compared in groups divided by the degree of fibrosis. The average values of CC were statistically significantly higher ( $p = 0.001$ ) in patients with severe pancreatic fibrosis ( $1.16 \pm 0.65$  X units) than in patients with mild pancreatic fibrosis ( $0.78 \pm 0.31$  X units). A statistically significantly ( $p = 0.029$ ) lower level of fibronectin was found in patients with severe pancreatic fibrosis ( $74.9 \pm 32.8$   $\mu\text{g/ml}$ ) compared to the group of patients with mild fibrosis ( $110.7 \pm 72.7$   $\mu\text{g/ml}$ ).

**Conclusion.** In patients with severe pancreatic fibrosis, the values of pancreatic tissue radiographic density in the non-contrast and pancreatic phases, as well as the concentration of fibronectin in the blood serum are lower, and the value of the contrast ratio coefficient is higher than in patients with mild fibrosis. Thus, a relationship was found between MSCT data and morphological signs of pancreatic fibrosis, which can be used for non-invasive diagnosis of pancreatic fibrosis and detection of additional signs of early chronic pancreatitis.

**Keywords:** pancreas, fibrosis, computed tomography, intravenous contrast, fibronectin

VIII Междисциплинарная научная конференция Московского региона

11–12 февраля 2025 г.  
Москва

# Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО  
Участие бесплатное*



**Место проведения:**

Москва, пр-кт Академика Сахарова, 12  
Сайт трансляции: [gastromedforum.ru](http://gastromedforum.ru)



**GASTROMEDFORUM**

Подробная информация и регистрация  
[www.gastromedforum.ru](http://www.gastromedforum.ru)



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования  
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
Управления делами Президента Российской Федерации



<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Комитет по здравоохранению Ленинградской области, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

# Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ»

И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, А.Г. Сушилова<sup>1</sup>, А.В. Жарков<sup>1,2</sup>, В.А. Мальков<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Анастасия Геннадьевна Сушилова, Anastasiya.s1311@gmail.com

Для цитирования: Бакулин И.Г., Сушилова А.Г., Жарков А.В., Мальков В.А. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 28–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-28-34

**Цель** – оценить результаты эффективности применения ребамипида в течение шести месяцев у пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) различной этиологии.

**Материал и методы.** В исследовании «Оптимизация лечебно-диагностических подходов у пациентов с хроническим атрофическим гастритом» на базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова приняли участие 178 пациентов в возрасте от 20 до 74 лет с морфологически подтвержденным ХАГ различной этиологии, средний возраст – 57 (48–65) лет. В зависимости от этиологии ХАГ все пациенты были разделены на три группы: первая ( $n = 99$ ) – аутоиммунный ХАГ, вторая ( $n = 33$ ) – пациенты с постэрадикационным ХАГ, третья ( $n = 46$ ) – смешанная этиология (постэрадикационный + аутоиммунный ХАГ).

В дальнейшем каждую группу случайным образом делили на подгруппы: основную (прием ребамипида в течение 12 месяцев в дозе 300 мг/сут) и контрольную (без терапии ребамипидом). Через шесть месяцев (промежуточные результаты) проводили клинико-лабораторное обследование с оценкой уровня пепсиногена-I (П-I), пепсиногена-II (П-II), гастрин-17 (Г-17), соотношения П-I/П-II в крови.

**Результаты.** Среди пациентов с аутоиммунным ХАГ в основной подгруппе отмечалось статистически значимое повышение соотношения П-I/П-II ( $p < 0,001$ ), указывающее на регресс атрофии, снижение Г-17 ( $p < 0,001$ ), при снижении П-I в обеих подгруппах ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$  соответственно).

В группе с постэрадикационным ХАГ выявлена положительная динамика в подгруппе ребамипида по показателям П-I и П-II ( $p < 0,05$ ). Однако при оценке соотношения П-I/П-II в обеих подгруппах динамики выявлено не было ( $p = 0,451$ ).

У пациентов с ХАГ смешанного генеза определялась положительная динамика в подгруппе ребамипида по уровню П-I и П-II ( $p < 0,001$ ). При анализе динамики соотношения П-I/П-II и уровня гастрин-17 статистически значимых различий в подгруппах не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Применение ребамипида в течение шести месяцев приводит к положительной динамике серологических маркеров атрофии и воспаления у пациентов с аутоиммунным ХАГ. У пациентов с постэрадикационным ХАГ и ХАГ смешанного генеза в обеих подгруппах (пациенты, получавшие лечение ребамипидом, и без терапии) выявлены серологические признаки снижения воспаления без признаков регресса атрофии.

**Ключевые слова:** ребамипид, аутоиммунный гастрит, хронический атрофический гастрит, эпителиальная проницаемость, пепсиноген-I, пепсиноген-II, гастрин-17, соотношение пепсиноген-I/пепсиноген-II



## Введение

Эпителиальный барьер в норме обеспечивает гомеостаз многоклеточного организма с помощью двунаправленных трансцеллюлярных и парацеллюлярных потоков ионов и субстратов [1]. Нарушенные межклеточные взаимодействия при синдроме повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) ранее наиболее подробно изучались при функциональных заболеваниях пищеварительной системы [2]. Но вскоре стало появляться все больше подтверждений связи СПЭП с патогенезом органических заболеваний всех отделов пищеварительной системы и расстройств других систем. Было показано, что активность воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) прямо коррелирует с выраженностью СПЭП [3].

Ребамипид, являющийся производным  $\alpha$ -аминокислоты 2(1H)-хинолинона, был описан в литературе с 1985 г. как препарат для лечения язвенной болезни желудка [1]. Но в ходе дальнейших исследований зарекомендовал себя как единственный универсальный эпителиопротектор или корректор СПЭП [1]. Механизмы действия ребамипида складываются из многих компонентов, таких как снижение выработки активных форм кислорода [1], снижение активности нейтрофилов и снижение продукции провоспалительных цитокинов [4, 5]. Ребамипид влияет на изменение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие увеличения экспрессии белков плотных контактов *zonula occludens* (ZO-1) и клаудинов [5]. Продемонстрировано, что ребамипид повышает экспрессию клаудина-3 и клаудина-4 при совместном назначении с ингибиторами протонной помпы (ИПП) [1]. Следующий механизм связан с *Sonic hedgehog* (Shh) – сигнальным белком, синтезирующимся в ряде тканей, в т.ч. в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [6]. Shh участвует в дифференцировке и пролиферации эпителиальных клеток, тканевом гомеостазе, в регуляции иммунного ответа на *Helicobacter pylori* – индуцированное воспаление вследствие хемотаксиса макрофагов [6, 7]. Накоплены данные о реализации цитопротективных эффектов ребамипида через индукцию сигнальных путей, стимулирующих выработку ЦОГ-2 и, как следствие, повышение концентрации простагландина E2 [8]. Несколько позднее на клеточных культурах тонкой кишки человека было доказано, что ребамипид увеличивал секрецию муцина посредством активации p-Akt (сигнального пути, связанного с подавлением апоптоза, способствующего пролиферации клеток) [9]. Ребамипид индуцировал экспрессию белков, связанных с аутофагией (p-ERK и p-p38) [10].

Терапия препаратом оказалась эффективной при различных гастроэнтерологических заболеваниях: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [11], язвенной болезни желудка [1], поражениях ЖКТ, ассоциированных с приемом нестероидных про-

тивовоспалительных препаратов (НПВП) [12, 13], язвенном колите [14], послеоперационных язвах у лиц, перенесших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу неоплазий желудка (в комбинации с ИПП) [15]. Ребамипид показал себя как средство для повышения эффективности эрадикационной терапии *H. pylori* [3, 16, 17]. На сегодняшний день рассматриваются три наиболее распространенных вида хронического атрофического гастрита (ХАГ): *H. pylori*-ассоциированный (или постэрадикационный), аутоиммунный и ХАГ смешанного генеза (*H. pylori*-ассоциированный и аутоиммунный). Подробно диагностические критерии описаны в консенсусе RE.GA.IN. [18].

Обращает на себя внимание признание в научном сообществе роли неинвазивных маркеров в диагностике ХАГ, так называемой функциональной серологии, к которой относят уровни пепсиногена-I (П-I), пепсиногена-II (П-II), гастрин-17 (Г-17), соотношение П-I/П-II в крови, наличие антител IgG к *H. pylori* [18, 19]. Если П-II в литературе описан как маркер, универсальный для воспаления во всех отделах желудка, независимо от этиологии, то П-I вследствие выработки только в теле желудка указывает на топографию процесса [20, 21]. Показано снижение уровня П-I и П-I/П-II по мере увеличения атрофии в теле желудка, а также снижение Г-17 по мере нарастания антральной атрофии [22]. В то же время при ХАГ, ассоциированном с *H. pylori*, через два месяца после успешной эрадикационной терапии отмечалось снижение П-I с последующим его ростом через 12 месяцев наблюдения, а также снижение П-II, что коррелирует со снижением выраженности атрофии и воспалительных процессов и в отдаленном периоде через 12 месяцев морфологически [23, 24].

Первое описание терапии ребамипидом в течение одного года при ХАГ представлено в многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, проведенном в Японии [25]. Было включено 103 пациента с *H. pylori*-ассоциированным ХАГ, которым на первом этапе проводилась эрадикационная терапия с последующим разделением на группу ребамипида и контроля (без терапии) [25]. Показатели воспаления и атрофии по классификации OLGA улучшились в обеих группах, статистически значимых межгрупповых различий не отмечалось [25]. При локальной оценке отмечалось снижение хронического воспаления по малой кривизне в области тела при терапии ребамипидом по сравнению с группой, не получавшей лечения ( $1,12 \pm 0,08$  в сравнении с  $1,35 \pm 0,08$ ;  $p = 0,043$ ) [25]. Преимуществом данного исследования является оценка серологических показателей атрофии наряду с морфологическими данными. Уровни сывороточного гастрин-17 и пепсиногена улучшились в обеих группах, но статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ) [25].



В более позднем исследовании 2022 г. пациенты ( $n = 64$ ), перенесшие эндоскопическую подслизистую резекцию (ЭПР) по поводу аденомы или аденокарциномы желудка, также принимали ребамипид в течение одного года, при этом часть пациентов принимала плацебо [26]. Участвовали пациенты с активной инфекцией *H. pylori* (с обязательной эрадикацией перед включением в исследование) и без нее (в группе *H. pylori*-неинфицированных пациентов не уточняется, определялся ли аутоиммунный статус либо наличие признаков рефлюкс-гастрита). В группе ребамипида через один год лечения у неинфицированных пациентов наблюдались статистически значимые изменения в антральном отделе: снижение выраженности атрофии (до терапии ребамипидом –  $1,880 \pm 1,04$ , через один год терапии –  $1,25 \pm 0,894$ ;  $p = 0,028$ ) и выраженности кишечной метаплазии (КМ) (до терапии ребамипидом  $1,84 \pm 1,012$ , через один год терапии –  $1,18 \pm 0,912$ ;  $p = 0,02$ ) [26]. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, через один год терапии не было выявлено существенных различий в тяжести атрофии и КМ между образцами ( $p > 0,05$ ) [26]. Важно отметить, что в данном исследовании межгрупповые различия не оценивали (между пациентами, получавшими ребамипид и плацебо) [26]. Статистически значимых отличий при оценке атрофии и КМ в теле желудка в обеих группах (*H. pylori*-ассоциированный и *H. pylori*-интактный) выявлено не было [26]. Продемонстрирована безопасность длительной терапии ребамипидом, а среди побочных эффектов отмечались лишь запор и крапивница (два случая) [26]. Серологические показатели атрофии (уровень П-I и П-II, Г-17 не определяли).

В нашем сообщении представлен промежуточный этап рандомизированного исследования «ОПЛОТ» по оценке эффективности применения ребамипида в течение шести месяцев у пациентов с ХАГ.

**Цель исследования** – оценить результаты эффективности применения ребамипида в течение шести месяцев у пациентов с хроническим атрофическим гастритом различной этиологии.

**Задачи исследования:**

- представить характеристику пациентов с ХАГ, включенных в исследование, в зависимости от пола, возраста, а также в зависимости от стадии атрофии, степени воспаления и этиологии;
- проанализировать динамику серологических показателей атрофии и воспаления (П-I, П-II, П-I/П-II, Г-17) при проведении терапии ребамипидом у пациентов с ХАГ.

## Материал и методы

В исследование «Оптимизация лечебно-диагностических подходов у пациентов с хроническим атрофическим гастритом» (ОПЛОТ) на базе СЗГМУ им. И.И. Мечникова включено 178 пациентов с морфологически подтвержденным (биопсии по OLGA) ХАГ различной этиологии, средний возраст – 57,0

(48–65) лет; все пациенты – жители г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, которые обратились за амбулаторной медицинской помощью по поводу патологии органов пищеварения.

В зависимости от этиологии ХАГ все пациенты были разделены на три группы: первая ( $n = 99$ ) – аутоиммунный ХАГ, вторая ( $n = 33$ ) – пациенты с постэрадикационным ХАГ, третья группа ( $n = 46$ ) – смешанная этиология (постэрадикационный + аутоиммунный ХАГ). Критериями не включения были первая стадия постэрадикационного ХАГ, неэффективная эрадикационная терапия у пациентов с положительным *H. pylori*-статусом, наличие дисплазии слизистой оболочки желудка, резекция желудка в анамнезе, постоянный прием НПВП, ИПП, возраст старше 74 лет и младше 18, хронические заболевания в стадии декомпенсации, беременность, психические заболевания, отказ от участия в исследовании. У всех пациентов определяли уровень П-I, П-II, Г-17, соотношение П-I/П-II в крови, антител IgG к *H. pylori*. Для верификации АИГ проводили анализ крови на антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла. Уточнение статуса *H. pylori* осуществлялось посредством оценки наличия антигена бактерии в кале. В дальнейшем каждую группу случайным образом делили на основную (прием ребамипида в течение 12 месяцев в дозе 300 мг/сутки) и контрольную подгруппы (без терапии ребамипидом). Через шесть месяцев (промежуточные результаты) проводили клиничко-лабораторное обследование в динамике с оценкой уровня П-I, П-II, Г-17, соотношения П-I/П-II в крови.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали посредством медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проводили с применением U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, производили при помощи критерия Краскела – Уоллиса. При





сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Наибольшую часть пациентов составили женщины (79,2%), преобладающими возрастными группами были средний и пожилой возраст (41,6 и 40,4% соответственно). Наиболее часто у участников исследования выявляли атрофию второй и третьей стадий (56 и 31,9% соответственно), при оценке локализации атрофии в основном наблюдалось поражение тела желудка (53,6%). Распределение пациентов в зависимости от стадии атрофии и степени воспаления представлено в табл. 1. В группе ХАГ аутоиммунной этиологии в обеих подгруппах (контрольная и основная) отмечалось статистически значимое снижение уровня П-I через шесть месяцев наблюдения (табл. 2), что может указывать как на прогрессирование атрофии, так и на физиологическое колебание показателя.

В подгруппе терапии ребамипидом была выявлена тенденция к снижению уровня П-II, в контрольной подгруппе отмечался некоторый рост П-II, что указывает на снижение выраженности воспаления в основной подгруппе в отличие от контрольной, хотя статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было ( $p = 0,075$ ) (табл. 3).

При анализе динамики соотношения уровней П-I/П-II выявлен статистически значимый рост показателя у пациентов, получавших шестимесячную терапию ребамипидом ( $p < 0,001$ ), при снижении П-I/П-II в подгруппе контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 4), что указывает на обратное развитие атрофии в основной подгруппе и прогрессирование атрофии в контрольной группе.

Анализ уровня Г-17 при ХАГ аутоиммунной этиологии представлен в табл. 5. Однако корректно оценить данный показатель и его динамику с учетом референсных значений лабораторных наборов не представляется возможным.

Анализ серологических маркеров атрофии и воспаления у пациентов с постэрадикационным ХАГ показал, что через шесть месяцев наблюдения в обеих подгруппах (основная и контрольная) выявлено статистически значимое снижение уровня П-I ( $p = 0,002$  и  $p = 0,01$  соответственно); при этом статистически значимых межгрупповых различий в динамике показателей выявлено не было ( $p = 0,777$ ), что может указывать на регресс воспалительных изменений в обеих подгруппах (табл. 6). Аналогичные данные получены при анализе уровня П-II: выявлено снижение данного показателя в подгруппе терапии ребамипидом ( $p = 0,001$ ) и без

Таблица 1. Основные характеристики пациентов ( $n = 178$ )

Показатель	Категория	Абс. (%)
Возрастная группа	Молодой возраст	32 (18,0)
	Средний возраст	74 (41,6)
	Пожилой возраст	72 (40,4)
Пол	Мужчины	37 (20,8)
	Женщины	141 (79,2)
Стадия атрофии	1	15 (8,4)
	2	107 (60,1)
	3	56 (31,5)
Степень воспаления	1	21 (11,8)
	2	119 (66,9)
	3	33 (18,5)
	4	5 (2,8)
Этиология ХАГ	Аутоиммунный гастрит	99 (55,6)
	Хронический атрофический гастрит смешанного генеза	46 (25,8)
	Постэрадикационный гастрит	33 (18,5)

Таблица 2. Динамика уровня П-I при аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-I (до лечения)		П-I (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Без терапии	11,00 (n = 46)	7,05-24,55	10,00 (n = 46)	6,60-19,75	< 0,001
Ребамипид	17,00 (n = 53)	9,00-26,00	16,00 (n = 53)	10,00-30,00	0,003
p	0,414		0,011		-

Таблица 3. Динамика уровня П-II при аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-II (до лечения)		П-II (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Без терапии	9,25 (n = 46)	6,45-11,80	10,00 (n = 46)	7,67-12,38	0,170
Ребамипид	9,00 (n = 53)	7,30-11,00	8,00 (n = 53)	6,20-12,00	0,125
p	0,833		0,075		-

Таблица 4. Динамика соотношения П-I/П-II при аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-I/П-II (до лечения)		П-I/П-II (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Без терапии	1,35 (n = 46)	0,81-2,24	0,98 (n = 46)	0,67-1,63	< 0,001
Ребамипид	1,38 (n = 53)	0,96-2,62	1,77 (n = 53)	1,26-2,97	< 0,001
p	0,457		< 0,001		-

Таблица 5. Динамика уровня Г-17 при аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	Г-17		Г-17 (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Без терапии	30,0 (n = 46)	30,0-30,0	30,0 (n = 46)	30,0-30,0	1,000
Ребамипид	30,0 (n = 53)	24,0-30,0	27,0 (n = 53)	22,0-30,0	< 0,001
p	0,148		< 0,001		-



**Таблица 6. Динамика уровня П-I при постэрадикационном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-I (до лечения)		П-I (через шесть месяцев)		
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	
Без терапии	77,59 ± 33,87 (n = 15)	58,03–97,14	59,57 ± 24,28 (n = 15)	45,55–73,59	0,010
Ребамипид	79,19 ± 26,76 (n = 18)	65,88–92,49	61,83 ± 20,53 (n = 18)	51,62–72,04	0,002
p	0,882		0,777		–

**Таблица 7. Динамика уровня П-II при постэрадикационном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-II (до лечения)		П-II (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Без терапии	12,0 (n = 15)	9,25–17,00	7,45 (n = 15)	6,83–9,43	0,002
Ребамипид	10,5 (n = 18)	8,07–19,50	6,55 (n = 18)	6,00–9,49	0,001
p	0,805		0,470		–

**Таблица 8. Динамика соотношения П-I/П-II при постэрадикационном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-I/П-II (до лечения)		П-I/П-II (через шесть месяцев)		
	М ± SD	95% ДИ	М ± SD	95% ДИ	
Без терапии	6,75 ± 4,15 (n = 15)	4,36–9,15	7,20 ± 3,06 (n = 15)	5,43–8,97	0,535
Ребамипид	6,79 ± 3,07 (n = 18)	5,26–8,32	7,96 ± 2,59 (n = 18)	6,68–9,25	0,044
p	0,977		0,451		–

**Таблица 9. Динамика уровня Г-17 при постэрадикационном хроническом атрофическом гастрите в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	Г-17 (до лечения)		Г-17 (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Без терапии	0,60 (n = 15)	0,40–2,90	0,60 (n = 15)	0,50–2,50	0,484
Ребамипид	1,40 (n = 18)	0,50–3,40	1,55 (n = 18)	0,90–2,50	0,981
p	0,533		0,261		–

**Таблица 10. Динамика уровня П-I при хроническом атрофическом гастрите смешанного генеза в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-I (до лечения)		П-I (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Без терапии	33,55 (n = 22)	18,62–53,92	22,00 (n = 22)	12,00–42,00	< 0,001
Ребамипид	24,35 (n = 24)	15,00–38,00	17,00 (n = 24)	11,50–32,25	< 0,001
p	0,306		0,433		–

**Таблица 11. Динамика уровня П-II при хроническом атрофическом гастрите смешанного генеза в зависимости от наличия терапии ребамипидом**

Наличие терапии	Этапы наблюдения				p
	П-II (до лечения)		П-II (через шесть месяцев)		
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Без терапии	16,00 (n = 22)	13,91–18,90	10,50 (n = 22)	10,00–13,41	< 0,001
Ребамипид	16,50 (n = 24)	13,50–19,11	11,00 (n = 24)	8,07–12,00	< 0,001
p	0,826		0,436		–

терапии (p = 0,002), без статистически значимых межгрупповых отличий (p = 0,47) (табл. 7).

Проведенный анализ показал, что в обеих подгруппах отмечается статистически незначимое повышение соотношения П-I/П-II без статистически значимых межгрупповых отличий (p = 0,451), что указывает на отсутствие динамики основного серологического маркера атрофии в указанной подгруппе пациентов (табл. 8).

При анализе динамики уровня Г-17 при постэрадикационном ХАГ статистически значимых различий (p > 0,05) в обеих подгруппах не выявлено (табл. 9).

Анализ серологических маркеров атрофии и воспаления у пациентов ХАГ смешанного генеза выявил статистически значимое снижение уровня П-I через шесть месяцев наблюдения в обеих подгруппах (p < 0,001) без межгрупповых статистически значимых различий (p = 0,433), что указывает на снижение воспалительного процесса в обеих подгруппах (табл. 10).

Аналогичная динамика отмечалась при анализе уровня П-II – в обеих подгруппах (p < 0,001) выявлено статистически значимое снижение без межгрупповых статистически значимых различий (p = 0,436) (табл. 11).

При анализе динамики соотношения П-I/П-II и уровня Г-17 в обеих подгруппах у пациентов ХАГ смешанной этиологии статистически значимых отличий выявлено не было (p > 0,05).

## Обсуждение

В данной публикации мы привели промежуточные результаты исследования «ОПЛОТ». Анализ динамики серологических показателей атрофии и воспаления в целом показал, что наиболее корректная их оценка возможна только при разделении выборки в зависимости от этиологии гастрита. Данное исследование позволило оценить динамику П-I, П-II, Г-17, П-I/П-II при естественном течении и при проведении терапии ребамипидом у пациентов с ХАГ различной этиологии. При анализе литературы нами не было найдено публикаций, демонстрирующих динамику серологических маркеров атрофии и воспаления при аутоиммунном ХАГ. Нами получены результаты, указывающие, что в группе пациентов с ХАГ аутоиммунной этиологии, получавших ребамипид в течение шести месяцев, имела место положительная динамика маркеров, отражающих регресс атрофии (П-I/П-II) при снижении П-II, отражающем воспаление, в то время как снижение П-I может отражать физиологические колебания показателя. С другой стороны, в контрольной подгруппе получены данные, свидетельствующие о нарастании атрофии (снижение П-I и снижение П-I/П-II) и воспаления (повышение П-II). Полученные результаты свидетельствуют об обратном развитии атрофии при ХАГ аутоиммунной этиологии только при применении ребамипида. Тем



не менее необходим более длительный период наблюдения для исключения «физиологических» колебаний маркеров атрофии.

Успешная эрадикация *H. pylori* позволяет увидеть положительную динамику уровня пепсиногенов как маркеров атрофии (П-I), так и воспаления (П-II), что было показано в литературе ранее [25]. В нашем исследовании мы также получили результаты, указывающие на положительную динамику указанных маркеров у пациентов без терапии и после терапии ребамипидом, что могло быть связано с эрадикацией хеликобактерной инфекции. По-видимому, в будущем будет интересно сравнить динамику серологических показателей атрофии и воспаления в различные сроки после эрадикации, а также скорость и динамику регресса воспаления. Те же причины не могли позволить корректно оценить динамику серологиче-

ских маркеров у пациентов с ХАГ смешанной этиологии: недавняя эрадикационная терапия могла способствовать снижению уровней П-I и П-II в обеих подгруппах.

### Заключение

Среди пациентов с аутоиммунным ХАГ получены обнадеживающие результаты, указывающие на регресс атрофии и снижение воспаления в подгруппе пациентов, получавших терапию ребамипидом в течение шести месяцев.

У пациентов с постэрадикационным и смешанным ХАГ выявлены изменения, указывающие на регресс воспаления без признаков обратного развития атрофии. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022; 94 (8): 940–956.
2. Мартынов А.И., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Новые возможности цитопротекции в лечении и профилактике заболеваний желудка и кишечника (резолуция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (2): 7–14.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. Терапевтический архив. 2017; 89 (2): 84–90.
4. Shimoyama T., Fukuda S., Liu Q., et al. Characteristics of attenuating effects of rebamipide, an anti-ulcer agent, on oxidative burst of human neutrophils. J. Pharm. Sci. 2003; 91 (2): 153–157.
5. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. J. Pharmacol. Sci. 2008; 106 (3): 469–477.
6. Chakrabarti J., Dua-Awereh M., Dua-Awereh M., et al. Sonic Hedgehog acts as a macrophage chemoattractant during regeneration of the gastric epithelium. NPJ Regenerative medicine. 2022; 7 (1): 3.
7. Nishizawa T., Suzuki H., Suzuki H., et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. Digestion. 2009; 79 (4): 259–262.
8. Satoh H., Amagase K., Takeuchi K. Mucosal protective agents prevent exacerbation of NSAID-induced small intestinal lesions caused by antisecretory drugs in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014; 348 (2): 227–235.
9. Yasuda-Onozawa Y., Handa O., Naito Y., et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. Mol. Med. Rep. 2017; 16 (6): 8216–8222.
10. He Q., Liu M., Liu M., et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. Eur. J. Pharmacol. 2022; 922: 174891.
11. Gweon T.G., Park J.H., Kim B.W., et al. Additive effects of rebamipide plus proton pump inhibitors on the expression of tight junction proteins in a rat model of gastro-esophageal reflux disease. Gut and Liver. 2018; 12 (1): 46.
12. Tai F.W.D., McAlindon M.E. NSAIDs and the small bowel. Current opinion in gastroenterology. 2018; 34 (3): 175–182.
13. Zhang S., Qing Q., Bai Y., et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. Digestive diseases and sciences. 2013; 58: 1991–2000.
14. Miyata M., Kasugai K., Ishikawa T., et al. Rebamipide enemas – new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. Dig. Dis. Sci. 2005; 50: S119–S123.
15. Nakamura K., Ihara E., Akiho H., et al. Limited effect of rebamipide in addition to proton pump inhibitor (PPI) in the treatment of post-endoscopic submucosal dissection gastric ulcers: a randomized controlled trial comparing PPI plus rebamipide combination therapy with PPI monotherapy. Gut and Liver. 2016; 10 (6): 917.
16. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Филь Т.С., Хубиева А.Х. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* при добавлении к схеме лечения цитопротективного препарата ребамипид: результаты исследования «Бастион». Фарматека. 2017; 5 (17): 65–71.
17. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 12 (148): 20–24.



18. Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative – updating the updates. *Gut*. 2024; 73 (3): 407–441.
19. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71 (9): 1724–1762.
20. Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T., et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15 (8): 885–891.
21. Li P., He C., He C., et al. Pepsinogen I and II expressions in situ and their correlations with serum pepsinogen levels in gastric cancer and its precancerous disease. *BMC Clinical Pathology*. 2013; 13: 1–10.
22. Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016; 36 (10): 5133–5144.
23. Дрыгина Л.Б., Пояркова Н.А., Саблин О.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 2: 27–31.
24. Саблина А.О., Алексанин С.С., Саблин О.А. Сероконверсия антител к париетальным клеткам при аутоиммунном атрофическом гастрите: проспективное исследование. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020; 12 (1): 71–78.
25. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *BioMed. Res. Int.* 2015; 2015 (1): 865146.
26. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2022; 1–8.

## Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLoT Study

I.G. Bakulin, PhD, Prof.<sup>1</sup>, A.G. Sushilova<sup>1</sup>, A.V. Zharkov, PhD<sup>1, 2</sup>, V.A. Malkov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

<sup>2</sup> Healthcare Committee of the Leningrad Region, Saint Petersburg

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University (SPSU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg

Contact person: Anastasia G. Sushilova, Anastasiya.s1311@gmail.com

**The aim** is to evaluate the results of effectiveness of rebamipide use for 6 months in patients with chronic atrophic gastritis (CAG) of various etiologies.

**Material and methods.** The OPLoT study at the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov included 178 patients aged 20 to 74 years with morphologically confirmed CAG of various etiologies, average age 57 (48–65) years. Depending on the etiology of CAG, all patients were divided into 3 groups: group 1 (n = 99) – autoimmune CAG, group 2 (n = 33) – patients with post-eradication CAG, group 3 (n = 46) – mixed etiology (post-eradication + autoimmune CAG). Each group was then randomly divided into the main (rebamipide intake for 12 months at a dose of 300 mg/day) and control subgroups (without rebamipide therapy). After 6 months (intermediate results), a clinical and laboratory examination was carried out to assess the level of pepsinogen-I (P-I), pepsinogen-II (P-II), gastrin-17 (G-17), the ratio of pepsinogen-I to pepsinogen-II (P-I/P-II) in the blood.

**Results.** Among patients with autoimmune CAG in the main subgroup, a statistically significant increase in the P-I/P-II ratio was observed ( $p < 0.001$ ), indicating regression of atrophy, decrease in G-17 ( $p < 0.001$ ), with a decrease in P-I in both subgroups ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.003$ , respectively).

In the group with post-eradication CAG, positive dynamics were found in the rebamipide subgroup for the P-I and P-II indices ( $p < 0.05$ ). However, the assessment of the P-I/P-II ratio in both subgroups didn't show any dynamics ( $p = 0.451$ ).

In patients with CAG of mixed genesis, positive dynamics were determined in the rebamipide subgroup in terms of the P-I and P-II levels ( $p < 0.001$ ). When analyzing the dynamics of the P-I/P-II ratio and the G-17 level, no statistically significant differences were noted in the subgroups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The use of rebamipide for 6 months leads to positive dynamics of serological markers of atrophy in patients with autoimmune CAG. There were no differences found between the dynamics of the P-I/P-II index in the rebamipide subgroup and the control in patients with post-eradication CAG and CAG of mixed etiology.

**Keywords:** rebamipide, autoimmune gastritis, chronic atrophic gastritis, epithelial permeability, pepsinogen-I, pepsinogen-II, gastrin-17, pepsinogen-I/pepsinogen-II ratio



ШКОЛА ВРАЧА-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА  
д.м.н, Князева Олега Владимировича

# ЭНТЕРОЛОГИЯ ОТ А ДО Я



Онлайн-трансляция  
на сайте:  
**umedp.ru**

Реклама

12.03  
14.05  
18.06  
2025



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии

В.В. Полякова<sup>1</sup>, Н.А. Бодунова, к.м.н.<sup>1</sup>, Л.А. Цапкова, к.б.н.<sup>1</sup>,  
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>

Адрес для переписки: Вера Васильевна Полякова, verapolykova@mail.ru

Для цитирования: Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А., Бордин Д.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 36–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-36-44

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) во всех случаях вызывает хронический гастрит, на фоне которого может развиваться язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак желудка. Эрадикация *H. pylori* признана методом первичной профилактики рака желудка и предотвращения рецидивов язвенной болезни. Вместе с тем эффективность лечения инфекции *H. pylori* снижается в связи с формированием резистентности к антибиотикам. Всемирная организация здравоохранения признает устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам глобальной проблемой здравоохранения и определяет *H. pylori* как одну из бактерий, эрадикация которой представляет сложности из-за растущей резистентности. В обзоре представлены механизмы формирования резистентности *H. pylori* к антибиотикам и современные подходы к оптимизации эрадикационной терапии.

**Ключевые слова:** *H. pylori*, резистентность к антибиотикам, оптимизация эрадикационной терапии

## Введение

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее значимым этиологическим фактором хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала *H. pylori* как канцероген I класса. Эксперты Международного агентства по изучению рака установили, что в 90% случаев причиной возникновения аденокарциномы желудка является *H. pylori* [1]. Эрадикация *H. pylori* признана методом первичной профилактики рака желудка.

Эффективность лечения инфекции *H. pylori* снижается в связи с формированием резистентности к антибиотикам. Эксперты ВОЗ признают устойчивость к антибактериальным препаратам глобальной проблемой здравоохранения и определяют *H. pylori* как одну из бактерий, эрадикация которой представляет сложности из-за растущей резистентности [2]. Во многих странах устойчивость *H. pylori* к ключевым

антибиотикам (кларитромицину и левофлоксацину) превзошла уровень в 15–20%. Порог резистентности  $\geq 15\%$  обычно используется для выбора альтернативной эмпирической схемы лечения *H. pylori*. В течение последних 20 лет эффективность эрадикации в ходе терапии упала ниже должного уровня [3].

Принцип рационального использования антибиотиков подразумевает применение только тех препаратов, к которым бактерии чувствительны [4]. С развитием технологий молекулярное тестирование становится все более доступным методом исследования как для выявления *H. pylori*, так и для оценки чувствительности этой бактерии к антибиотикам. Одним из подходов к повышению успеха терапии является оценка чувствительности к антибиотикам до выбора схемы терапии первой линии. Доступность быстрого и недорогого молекулярного тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам в медицинских учреждениях может изменить стратегию лечения. Данный подход способен сдвинуть парадигму в сторону персонализированной меди-

цины, в которой схемы лечения *H. pylori* могут быть адаптированы в соответствии с индивидуальными профилями чувствительности, а также с местными особенностями резистентности к антибиотикам.

### Снижение эффективности схем эрадикационной терапии

Рост уровня устойчивости к антибиотикам снижает эффективность лечения бактериальных инфекций. Со временем *H. pylori* продемонстрировала способность адаптироваться к воздействию антибиотиков, что привело к неэффективности стандартных схем лечения. В свою очередь, широкое и неизбирательное использование антибиотиков ускорило эту тенденцию, способствуя отбору устойчивых штаммов [5]. Эксперты ВОЗ включили *H. pylori* в число 16 устойчивых к антибиотикам бактерий, представляющих наибольшую угрозу. С учетом тревожно высокого уровня устойчивости *H. pylori* к антибиотикам отмечена необходимость разработки и внедрения программы рационального использования антибиотиков в схемах эрадикационной терапии [6]. Кроме того, лечение антибиотиками не является селективным в отношении *H. pylori*, приводя к изменениям в микробиоте кишечника, снижая ее биоразнообразие, увеличивая риск исчезновения ключевых таксономических единиц и способствуя развитию различных заболеваний [7].

В клинических рекомендациях с целью канцеропревенции рекомендовано проводить эрадикацию *H. pylori* у всех инфицированных лиц, независимо от наличия симптомов, однако это подразумевает массовое использование антибиотиков. Результаты недавнего исследования длительностью наблюдения 26,5 лет явились убедительным доказательством того, что эрадикация *H. pylori* может обеспечить долгосрочную защиту от рака желудка в группах высокого риска [8]. Инфекция *H. pylori* связана с шестикратным повышением риска рака желудка [9]. Проспективное когортное исследование показало, что рак желудка развился у 2,9% инфицированных *H. pylori* через семь лет, но ни у одного из *H. pylori*-негативных лиц [10]. Метаанализ 2024 г., включивший 1748 статей из 111 стран, показал, что общая распространенность *H. pylori* у взрослых в мире снизилась с 52,6% (в период до 1990 г.) до 43,9% (в исследованиях 2015–2022 гг.), при этом заболеваемость раком желудка стала ниже во всех странах, где уменьшилась распространенность *H. pylori* [11]. Популяционная программа на островах Мацу доказала, что массовый скрининг и эрадикация *H. pylori* значительно снизили заболеваемость и смертность от рака желудка [12]. Опубликованные исследования предоставляют убедительные доказательства причинно-следственной связи *H. pylori* и рака желудка.

Существующие схемы лечения, представленные в международных и отечественных рекомендациях, в основном носят эмпирический характер. Их обязательным компонентом являются антибактериальные препараты и ингибиторы протонной помпы (ИПП).

По результатам консенсуса Маастрихт VI, впервые предложены две стратегии выбора эрадикационной терапии: эмпирическая и персонализированная. Эмпирическая базируется на данных о региональной резистентности *H. pylori* к антибиотикам, а также мониторинге эффективности схем в конкретном регионе [13]. Не рекомендуется повторное применение определенных антибиотиков. Метаанализ [14] показал более низкий уровень эрадикации (46%) *H. pylori* после повторной тройной терапии с кларитромицином. В Италии в период с 1996 по 2006 г. эффективность тройной терапии с кларитромицином снизилась с 90 до 51% [15].

Молекулярно-генетические технологии позволили сделать персонализированный выбор схемы эрадикации. Данный вопрос обсуждается уже на протяжении нескольких лет. Еще в 1997 г. В. Marshall опубликовал статью под названием «Будущее *H. pylori*-эрадикационной терапии: индивидуальная перспектива» [16]. Индивидуализированная терапия позволяет достигать лучших результатов благодаря персонализированному подбору эффективных антибактериальных препаратов. Следует отметить, что если в консенсусе Маастрихт V тестирование на чувствительность к антибиотикам рекомендовали после двух неудачных курсов терапии с подтвержденной приверженностью пациента [17], то согласно обновленным рекомендациям проведение теста на резистентность к кларитромицину следует проводить перед назначением схем тройной терапии, содержащих кларитромицин [18].

Предложено применение следующих молекулярных методов диагностики: ПЦР в реальном времени; секвенирование нового поколения (next generation sequencing (NGS)) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину [19], что позволяет выбрать персонализированную схему лечения. Для молекулярного тестирования предлагается использовать биоптаты слизистой оболочки желудка, в т.ч. извлеченные из экспресс-тестов на быстрый уреазный тест [13]. Такой алгоритм дает возможность оценить наличие резистентности к антибиотикам как у ранее не получавших лечение пациентов, так и после неудачной эрадикации, что лежит в основе индивидуального выбора терапии. Кроме того, наличие доступных технологий выявления резистентности позволяет оценить распространенность резистентных штаммов в регионе. Эта информация чрезвычайно важна для формирования рекомендаций по эмпирическому выбору терапии.

### Механизмы резистентности *H. pylori* к антибиотикам

Механизмы устойчивости *H. pylori* к антибиотикам включают структурные изменения в последовательности генов, что снижает активность препарата вследствие изменения мишеней лекарства и ингибирования внутриклеточной активации лекарства, влияние на механизмы оттока препарата, его ферментативную дезактивацию, а также образование

биопленок. Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам возникает из-за мутаций, которые снижают сродство препарата к месту его связывания [20–22].

Существует два типа резистентности *H. pylori* к антибиотикам – первичная и вторичная. Первичная резистентность выявляется у пациентов, ранее не получавших эрадикационную терапию, тогда как вторичная или приобретенная – после неудачных попыток эрадикации.

Среди макролидов кларитромицин наиболее часто используется в схемах первой линии эрадикации *H. pylori*. Устойчивость *H. pylori* к кларитромицину чаще всего возникает из-за точечных мутаций в домене 23S рРНК [23]. Резистентность к кларитромицину обусловлена в основном заменами в гене 23S рРНК: A2142G, A2142C, A2143G, кодирующем пептидилтрансферазу в V домене гена, которая является основной мишенью макролидов [24, 25]. Точечные замены в этом регионе нарушают связывание макролидов с рибосомами бактериальной клетки, что приводит к формированию резистентности. У *H. pylori* две копии гена 23S рРНК, при наличии мутации хотя бы в одной из них бактерия считается резистентной к кларитромицину. По данным исследования, проведенного в Москве, наиболее частыми мутациями, отражающими резистентность к кларитромицину, оказались варианты 2143G и 2142G [26]. Устойчивость бактерии к антибиотику способствует неудаче эрадикации. Следует отметить, что кларитромицин не обладает прямым антихеликобактерным действием, однако данный антибиотик позволяет разрушать био пленки. У кларитромицин-резистентных штаммов *H. pylori* были найдены такие белки, как НорТ (BabB), HofC и OMP31, которые отсутствовали у кларитромицин-восприимчивых штаммов, механизм их связи с антибиотикорезистентностью пока не ясен [27, 28].

Резистентность, вызванная предшествующим использованием макролидов по любому поводу, у пациентов, которые никогда не получали эрадикационную терапию на основе кларитромицина, может рассматриваться как вторичная резистентность [29]. Несмотря на некоторые затруднения, важно получать информацию о предшествующем использовании антибиотиков из семейства макролидов [30], поскольку может возникнуть перекрестная резистентность. Критическая планка резистентности к кларитромицину, при которой он теряет свою эффективность в качестве мощного антибиотика в схеме лечения первой линии, составляет 15%. Если частота резистентности в конкретном регионе превышает 15%, тройная терапия, содержащая кларитромицин, без предварительного определения резистентности не должна назначаться.

Основной причиной резистентности к метронидазолу являются мутации в гене *rdxA*, кодирующем кислород-нечувствительную нитроредуктазу, и в гене *frxA*, кодирующем флавиноксидоредуктазу. Мутации в указанных генах снижают способность метронидазола восстанавливаться до активных форм (NO<sub>2</sub>-

NO<sub>2</sub>-), оказывающих повреждающее действие на структуру ДНК бактерии [24–26].

Левифлоксацин – фторхинолон, механизм действия которого заключается во взаимодействии с ДНК-гиразой, кодируемой генами *gyrA* и *gyrB*. ДНК-гираза выполняет важную функцию: способствует расхождению нитей ДНК в процессе репликации. При воздействии левифлоксацина нарушается процесс синтеза ДНК и процесс репликации бактериальной клетки. У левифлоксацин-резистентных штаммов *H. pylori* были обнаружены мутации в кодонах 87, 88, 91, 97 гена *gyrA* и в позиции 463 гена *gyrB* [27].

Амоксициллин относится к группе бета-лактамаз, взаимодействует с пенициллин-связывающими белками и приводит к нарушению синтеза клеточной стенки и разрушению *H. pylori*. Мутации, которые могут нарушать механизм действия амоксициллина: *pbp1A*, *pbp2*, *pbp3*, *hefC*, *hopC* и *hofH*. Помимо этого, действие амоксициллина на *H. pylori* осложняется тем, что бактерия сама производит бета-лактамазы и благодаря эффлюксным насосам имеет сниженную проницаемость мембран для амоксициллина. Ингибитор эффлюксного насоса Phe-Arg-β-нафтиламид снижает минимальную ингибирующую концентрацию антибиотиков [26].

Антибиотики тетрациклинового ряда, в частности тетрациклин, разрушают связь кодона и антикодона на уровне субъединицы 30S рибосом, что делает невозможным синтез бактериального белка. Мутации в гене *TET-1 16S рРНК* обуславливают резистентность к тетрациклину. Наиболее частой является замена триплета AGA-GGA (926–928) [31].

Бактерицидное действие рифабутина реализуется вследствие его взаимодействия с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и ингибированием процесса транскрипции бактериальной ДНК. Резистентность к рифабутину возникает благодаря мутации гена *rpoB*, кодирующего бета-субъединицы РНК-полимеразы [32]. Фуразолидон оказывает влияние на активность бактериальной оксидоредуктазы, которая приводит к остановке бактериального метаболизма. Мутации, ассоциированные с резистентностью к данному антибиотику, обнаружены в генах *rogD* и *oorD*, кодирующих интегральные ферредоксиноподобные субъединицы [33, 34].

Несмотря на то что на сегодня уже известны факторы, обеспечивающие приспособление *H. pylori* к антибиотикам, в частности: влияние эффлюксного насоса, проницаемость мембран, изменение белков внешней мембраны, мутации в генах (табл. 1), до сих пор остаются неясными молекулярные механизмы некоторых из них, а также остается открытым вопрос о назначении эффективной терапии в отношении *H. pylori* тем пациентам, у которых наблюдается антибиотикорезистентность в отношении нескольких препаратов.

Распространенность антибиотикорезистентности  
Распространенность антибиотикорезистентности *H. pylori* в Российской Федерации изучена далеко



Таблица 1. Генетические маркеры резистентности *H. pylori* к антибиотикам

Антибиотик	Ген	Мутация
Кларитромицин	23s <i>pPHK</i>	A2142G, A2142G, A2143G, A2142C
Тетрациклин	16s <i>pPHK</i>	A260T (Asn87Ile), T261A, T261G (Asn87Lys), G271A (Asp91Asn), G271T (Asp91Gly)
Левифлоксацин	<i>gyrA</i>	Кодоны 87, 91
Метронидазол	<i>rdxA</i>	R16HC, M21R/T/V, C19Y, P51L, A67V, C87Y, C140Y, C184Y, G163D/S/V
Амоксициллин	<i>pbpla</i>	Ser414Arg/Asn

не во всех регионах. Опубликованные данные демонстрируют межрегиональные различия чувствительности *H. pylori* к основным компонентам схем. Значительное увеличение использования антибактериальных препаратов, прежде всего макролидов (азитромицина) и левифлоксацина, в 2020–2022 гг. в период пандемии COVID-19 привело к росту резистентности [35]. Недавно опубликованы данные исследования 203 пациентов с симптомами диспепсии, проходивших эзофагогастродуоденоскопию в 2019–2021 гг. в Казани. С помощью метода ПЦР *H. pylori* в биоптате была обнаружена в 47,78% случаев. Доля штаммов *H. pylori* с наличием мутаций, определяющих формирование резистентности к кларитромицину, составила 17,53%: вариант мутаций A2144G выявлен в 16 (16,49%) образцах, A2143G – в 1 (1,03%) из 97 образцов. Мутации гена устойчивости к левифлоксацину *gyrA* обнаружены в 12 (12,37%) из 97 образцов. У 2 (2,06%) штаммов *H. pylori* обнаружена двойная резистентность к кларитромицину и фторхинолонам [36]. По нашим данным, при исследовании 112 биоптатов от *H. pylori*-позитивных пациентов в Москве в 2022–2023 гг. (секвенирование методом Сэнгера) мутации гена устойчивости к кларитромицину 23S *pPHK* были обнаружены в 27 (24%) образцах (2143G – 74%, 2142G – 22%, 2142C – 4%), мутации гена устойчивости к левифлоксацину *gyrA* (261A в кодоне 87 и 271A в кодоне 91) – в 26 (23%) образцах, двойная резистентность выявлена в 16 (14%) образцах [27].

В настоящее время критерием эффективности лечения инфекции *H. pylori* должен являться такой режим, который обеспечивает по меньшей мере 90% излечения, в то время как рекомендованный оптимизированный режим должен стабильно достигать 95% показателей излечения [4]. Данные Европейского регистра по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg) демонстрируют снижение эффективности стандартной тройной терапии с кларитромицином до 80% [38]. В период до пандемии эта терапия в России назначалась в 56% [39].

Четырехкомпонентный режим с тетрациклином, метронидазолом и висмутом традиционно назначали в качестве терапии второй линии после неудачи эрадикационной терапии первой линии, но в европейских консенсусных рекомендациях 2017 г. было предложено использовать его в качестве терапии первой линии в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину [17]. Другие схемы, которые использовали в некоторых странах, например в Италии, такие как последовательное лечение с амокси-

циллином, кларитромицином и тинидазолом, показали хорошие результаты у ранее не получавших лечения пациентов, но снизились на 8% (с 95 до 87%), когда они были устойчивы к кларитромицину [40]. По данным Hp-EuReg, в настоящее время все трехкомпонентные режимы терапии (тройная терапия с кларитромицином или без него, последовательное лечение с кларитромицином и тинидазолом, а также гибридные методы лечения с кларитромицином) не достигают уровня 90% эрадикации [41]. Среди 627 пациентов, ранее не получавших лечение *H. pylori*, но с резистентностью к кларитромицину, показатели эрадикации снизились до 75% при применении классической тройной терапии первой линии. Несмотря на известную резистентность к кларитромицину, наиболее часто используемой была последовательная схема, включающая в себя кларитромицин, однако эффективность лечения была ниже 90%, за исключением четырехкомпонентной терапии (при добавлении висмута), при которой уровень эрадикации составил 90%. Наиболее эффективными схемами, независимо от резистентности, были схема с использованием трехкомпонентного препарата Пилера (висмут, тетрациклин, метронидазол), с применением которой эффективность лечения превысила 91%, и тройная терапия, усиленная висмутом, обеспечивающая оптимальные показатели излечения даже при наличии бактериальной резистентности к кларитромицину [38].

Принимая во внимание снижение эффективности эрадикационной терапии в условиях роста антибиотикорезистентности, консенсус Маастрихт VI рекомендует индивидуальный выбор схемы терапии по возможности с учетом резистентности *H. pylori* к антибиотикам или выбор схемы эмпирической терапии на основе информации о резистентности к кларитромицину в регионе (< 15% или > 15%) либо на основе мониторинга эффективности схем в регионе [13, 42].

### Способы повышения эффективности схем эрадикационной терапии

Российская гастроэнтерологическая ассоциация в качестве эмпирической терапии первой линии рекомендует использование трех 14-дневных четырехкомпонентных схем эрадикации с сохранением должной эффективности (табл. 2) [3]. Такие факторы, как количество антибиотиков, продолжительность лечения, дозы ИПП, добавление пробиотических штаммов, препаратов висмута, ребамипида и комплаенс, признаны влияющими на эффективность лечения.

Таблица 2. Эрадикационная терапия первой линии в России

Стандартная тройная терапия – ИПП (в стандартной дозе два раза в сутки), кларитромицин (500 мг два раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг два раза в сутки), усиленная висмута трикалия дицитратом (120 мг четыре раза в день или 240 мг два раза в день) – 14 дней
Классическая четырехкомпонентная терапия с висмутом трикалия дицитратом (120 мг четыре раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе два раза в сутки), тетрациклином (500 мг четыре раза в сутки) и метронидазолом (500 мг три раза в сутки) – 14 дней
Квадротерапия без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию (ИПП в стандартной дозе два раза в сутки), амоксициллин (в дозе 1000 мг два раза в сутки), кларитромицин (500 мг два раза в сутки), усиленную метронидазолом (500 мг три раза в сутки) – 14 дней

Европейский регистр Hp-EuReg продемонстрировал уровень успеха эрадикации 88% при стандартной терапии без висмута и 94%, когда висмут добавляли к 14-дневному стандартному режиму [43]. Классическая тройная терапия без висмута обеспечила эрадикацию в 88% случаев при чувствительности к кларитромицину и в 45% при наличии резистентности к этому антибиотику [44]. В ретроспективном исследовании D.B. Kim и соавт. при добавлении висмута к двухнедельному стандартному тройному режиму у пациентов с резистентностью к кларитромицину успех эрадикации достигал 77,1% [45].

#### Роль висмута трикалия дицитрата в схемах эрадикационной терапии

С учетом отсутствия принципиально новых препаратов для лечения инфекции *H. pylori*, важно оптимизировать уже существующие схемы эрадикации. Многообещающие результаты при добавлении висмута трикалия дицитрата к тройной терапии были отмечены в рекомендациях научного общества гастроэнтерологов России [46]. Наиболее важным для эрадикации *H. pylori* является его бактерицидный эффект [47]. Субцитрат висмута повышает экспрессию генов, участвующих в росте и метаболизме *H. pylori*, и препятствует проникновению протонов, предотвращая таким образом снижение бактериального цитоплазматического pH. Предполагается, что эти механизмы делают антибиотики более эффективными [48]. Висмут ингибирует рост *H. pylori* посредством следующих механизмов: подавляет белки вирулентности *CagA* и *VacA*, нарушает образование жгутиков, ингибирует антиоксидантные ферменты. Разнообразные метаболические пути, связанные с ростом и трансляцией РНК у *H. pylori*, были разрушены висмутом. Висмут ингибирует подвижность, факторы вирулентности *CagA* и *VacA*, систему антиоксидантной защиты и многие важные пути, связанные с ростом бактерий, включая метаболизм и трансляцию нуклеотидов и аминокислот у *H. pylori* [49]. Одним из механизмов антибактериального эффекта является воздействие соединений висмута на ферменты металло-бета-лактамазы, которые участвуют в развитии антибиотикорезистентности к бета-лактамам антибиотикам. Соединения висмута необратимо ингибируют различные типы металло-бета-лактамаз через механизм вытеснения ионов цинка, что приводит к высвобождению его кофакторов [50]. Таким образом, эффективность квадротерапии во многом определяется наличием препарата висмута,

который обеспечивает преодоление резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Четырехкомпонентный режим, содержащий висмут, приводит к успешной эрадикации более чем в 90% и эффективен в случаях устойчивости к кларитромицину или метронидазолу [51]. Преимущество висмута заключается в том, что он действует синергично с антибиотиками и к нему не развивается резистентность *H. pylori* независимо от продолжительности или повторного использования препарата. Препарат снижает частоту развития побочных эффектов, особенно антибиотик-ассоциированную диарею, что повышает комплаентность пациентов [52].

В азиатской популяции оценивали эффективность тройной терапии, усиленной висмутом, у пациентов как с резистентностью к кларитромицину, так и без нее. В результате, несмотря на резистентность *H. pylori* к кларитромицину, эффективность 14-дневной терапии у пациентов группы с добавлением висмута составила 84,6%, а у пациентов группы без резистентности эффективность терапии достигла уровня 100% [53]. По данным Европейского регистра Hp-EuReg, эффективность тройной терапии у ранее не леченных пациентов с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину составила 75%, при добавлении к ним висмута эффективность достигла 90% [38]. Эти исследования свидетельствуют о возможности преодоления резистентности к макролидам при добавлении в схемы эрадикации висмута.

#### Роль пробиотиков в схемах эрадикационной терапии

В консенсусе Маастрихт VI отмечено, что пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию *H. pylori* вследствие уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками. При этом только некоторые пробиотики эффективно снижают побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные эрадикационной терапией. В метаанализах рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности пробиотиков в повышении успешности эрадикационной терапии *H. pylori* продемонстрированы в целом положительные результаты, но при анализе подгрупп положительные результаты были получены только для конкретных штаммов, включая различные штаммы *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *S. boulardii* [13]. В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) 2022 г. отмечена возможность назначения штаммоспеци-

фичных пробиотиков, доказавших свою эффективность в снижении частоты нежелательных явлений, в т.ч. антибиотик-ассоциированной диареи [3]. Одним из таких пробиотиков с доказанной эффективностью является штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 [54].

В представленном на Digestive Disease Week (DDW2024) метаанализе, включавшем 95 РКИ с участием 13 829 пациентов, было показано, что добавление пробиотиков к стандартному лечению было связано с более высокой частотой эрадикации *H. pylori*: intention-to-treat (ITT) отношение шансов (ОШ) = 1,62 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,41–1,87;  $p < 0,0001$ ), per protocol (PP) ОШ = 1,60 (95% ДИ: от 1,34 до 1,91;  $p < 0,0001$ ). У пациентов, получавших пробиотики, было отмечено значительно меньшее количество побочных эффектов: боль в животе (относительный риск (ОР) = 0,68; 95% ДИ: от 0,54 до 0,86), неприятный вкус (ОР = 0,64; 95% ДИ: от 0,53 до 0,78), диарея (ОР = 0,49; 95% ДИ: от 0,40 до 0,61), вздутие в эпигастральной области (ОР = 0,76; 95% ДИ: от 0,65 до 0,88), головная боль/головное головокружение (ОР = 0,46; 95% ДИ: от 0,29 до 0,74), тошнота/рвота (ОР = 0,69; 95% ДИ: от 0,56 до 0,83). Эти преимущества были выявлены для ограниченного количества штаммов, включая *Bifidobacterium longum*, некоторые *Lactobacillus* и *Saccharomyces boulardii* [55].

Стоит отметить, что добавление *S. boulardii* CNCM I-745 к препаратам эрадикационной терапии снижает количество генов устойчивости к антибиотикам (линкозамидам, тетрациклинам, MLS-V и некоторым генам в классе бета-лактамов) [56].

#### Роль степени подавления кислотопродукции в схемах эрадикационной терапии

Согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт VI, при выборе тройной терапии клиницисты должны отдавать предпочтение ИПП, метаболизм которых не зависит от генетических особенностей макроорганизма. Кроме того, впервые сформулировано заключение об эффективности нового класса антисекреторных средств – калий-конкурентных ИПП (P-CAB). Указано, что препараты этого класса в комбинации с традиционными ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линии и имеют преимущество у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам [13]. В качестве меры по повышению эффективности эрадикационной терапии РГА рекомендует назначение более современного ИПП (рабепразола и эзомепразола) или выбор высокой дозы ИПП [3]. Преимущество удвоенных доз ИПП подтверждено в недавно опубликованной работе по материалам Европейского регистра Hp-EuReg [57].

#### Роль ребамипида в схемах эрадикационной терапии

Преимущества добавления ребамипида к схемам эрадикации активно изучаются [58]. Основными механизмами действия ребамипида являются ин-

дукция синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, нейтрализация продуктов окислительного стресса и ингибирование активации нейтрофилов [59]. Следует отметить, что ребамипид ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка и снижает активацию продукции NF-κB и интерлейкина (ИЛ) 8, индуцированную *H. pylori* [60].

Метаанализ шести РКИ (611 пациентов) показал повышение эффективности эрадикационной терапии при включении ребамипида (73,3 в сравнении с 61,4%). Отношение шансов успешной эрадикации при назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), частота развития побочных эффектов в обеих группах не отличалась (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300;  $p = 0,329$ ) [61]. Результаты метаанализа 11 РКИ, проведенных в Японии, Южной Корее и России, подтвердили преимущества добавления ребамипида в состав эрадикационной терапии (82,72 в сравнении с 73,99%), отношение шансов успешной эрадикации 1,753 (95% ДИ 1,312–2,343;  $p < 0,001$ ) [62]. Метаанализ исследований, проведенных в России (в группах с ребамипидом – 273, в группах без ребамипида – 258), продемонстрировал обобщенную эффективность схем эрадикации с ребамипидом – 90,4% (95% ДИ: 86,3–93,6), без ребамипида – 81,6% (95% ДИ: 76,5–86,1). Добавление ребамипида в схемы эрадикации повышает эффективность лечения – отношение шансов 2,162 (95% ДИ: 1,268–3,685;  $p = 0,005$ ). В группах пациентов, принимавших ребамипид, отмечено снижение частоты побочных явлений – отношение шансов 0,569 (95% ДИ 0,333–0,970;  $p = 0,038$ ) [63]. По данным Европейского регистра Hp-EuReg, включение ребамипида в схемы эрадикации в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к 98,9% [64].

#### Заключение

В связи с растущей распространенностью устойчивых к антибиотикам штаммов *H. pylori* необходимы изменения подхода к лечению. Чрезмерное и неправильное использование антибиотиков способствует появлению устойчивых к ним штаммов *H. pylori*, что, в свою очередь, приводит к неудачам эрадикации и необходимости повторного приема антибактериальных препаратов. Для оптимизации протоколов, используемых в лечении инфекции *H. pylori*, следует принять во внимание местные особенности устойчивости к антибиотикам (если они известны), предыдущий прием пациентом определенных антибиотиков (прежде всего макролидов по любому поводу), внедрить локальный мониторинг эффективности эмпирических режимов терапии. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что эмпирические 14-дневные режимы терапии с добавлением висмута и ребамипида к стандартной тройной терапии приемлемы

в качестве схемы лечения первой линии даже у пациентов со штаммами *H. pylori*, устойчивыми к кларитромицину.

Рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам обуславливает необходимость разработки новой стратегии лечения, подразумевающей возможность определения чувствительности

*H. pylori* до его назначения. Доступность быстрого и недорогого молекулярно-генетического тестирования на устойчивость к противомикробным препаратам в медицинских учреждениях может обеспечить выбор индивидуального лечения, а также мониторинг локальной резистентности *H. pylori* к антибиотикам. ●

## Литература

1. De Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8 (2): e180–e190.
2. Устойчивость к противомикробным препаратам: ускорение национальных и глобальных мер реагирования. Стратегические и оперативные приоритеты ВОЗ в области борьбы с лекарственно устойчивыми бактериальными инфекциями в секторе здравоохранения на период 2025–2035 гг. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB154/B154\\_13-ru.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB154/B154_13-ru.pdf).
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32 (6): 72–93.
4. Graham D.Y., Liou J.M. Primer for Development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (5): 973–983.e1.
5. Yang E.H., Chen W.Y., Chiang H.C., et al. 10-Day versus 14-day bismuth quadruple therapy for first-line eradication of *Helicobacter pylori* infection: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *EClinicalMedicine.* 2024; 70: 102529.
6. Dang B.N., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance: a WHO high priority? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (7): 383–384.
7. Fonseca D.R., Chitas R., Parreira P., Martins M.C.L. How to manage *Helicobacter pylori* infection beyond antibiotics: The bioengineering quest. *Applied Materials Today.* 2024; 37: 102123.
8. Salvatori S., Marafini I., Laudisi F., et al. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (3): 2895.
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001; 49 (3): 347–353.
10. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (11): 784–789.
11. Chen Y.C., Malfertheiner P., Yu H.T., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. *Gastroenterology.* 2024; 166 (4): 605–619.
12. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut.* 2021; 70 (2): 243–250.
13. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; gutjnl-2022-327745.
14. Graham D.Y. Illusions regarding *Helicobacter pylori* clinical trials and treatment guidelines. *Gut.* 2017; 66 (12): 2043–2046.
15. Tursi A., Elisei W., Giorgetti G., et al. Decreasing efficacy of the standard seven-day triple therapy containing amoxicillin and clarithromycin in curing *Helicobacter pylori* infection in clinical setting in Italy: a 10-year follow-up study. *Panminerva Med.* 2014; 56 (1): 57–61.
16. Marshall B.J. The future of *Helicobacter pylori* eradication: a personal perspective. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1997; 11 Suppl. 1: 109–115.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66 (1): 6–30.
18. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 205 (9): 5–21.
19. Medakina I., Tsapkova L., Polyakova V., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: molecular basis and diagnostic methods. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9433.
20. García-Ortiz M.V., Marsin S., Arana M.E., et al. Unexpected role for *Helicobacter pylori* DNA polymerase I as a source of genetic variability. *PLoS Genet.* 2011; 7 (6): e1002152.
21. Hofreuter D., Odenbreit S., Haas R. Natural transformation competence in *Helicobacter pylori* is mediated by the basic components of a type IV secretion system. *Mol. Microbiol.* 2001; 41 (2): 379–391.

22. Stingl K., Müller S., Scheidgen-Kleyboldt G., et al. Composite system mediates two-step DNA uptake into *Helicobacter pylori*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107 (3): 1184–1189.
23. Tshibangu-Kabamba E., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance – from biology to clinical implications. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 18 (9): 613–629.
24. Li Y., Lv T., He C., et al. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. Gut Pathog. 2020; 12: 35.
25. Ziver-Sarp T., Yuksel-Mayda P., Saribas S., et al. Point mutations at gyrA and gyrB genes of levofloxacin resistant *Helicobacter pylori* strains and dual resistance with clarithromycin. Clin Lab. 2021; 67 (10).
26. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. Current Issues in Molecular Biology. 2024; 46 (7): 6665–6674.
27. Gong M., Han Y., Wang X., et al. Effect of temperature on metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Front Microbiol. 2021; 12: 681911.
28. Marais A., Bilardi C., Cantet F., et al. Characterization of the genes rdxA and frxA involved in metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. Res. Microbiol. 2003; 154 (2): 137–144.
29. Kwon Y.M., Kim S.J., Lee J.G., Lee S.P. Effects of prior antibiotic use on clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. Helicobacter. 2023; 28 (3): e12974.
30. Kocsmár É., Buzás G.M., Szirtes I., et al. Primary and secondary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and mathematical modeling of the role of macrolides. Nat. Commun. 2021; 12 (1): 2255.
31. Tran T.T., Nguyen A.T., Quach D.T., et al. Emergence of amoxicillin resistance and identification of novel mutations of the pbp1A gene in *Helicobacter pylori* in Vietnam. BMC Microbiol. 2022; 22 (1): 41.
32. Contreras M., Benejat L., Mujica H., et al. Real-time PCR detection of a 16S rRNA single mutation of *Helicobacter pylori* isolates associated with reduced susceptibility and resistance to tetracycline in the gastroesophageal mucosa of individual hosts. J. Med. Microbiol. 2019; 68 (9): 1287–1291.
33. Resina E., Gisbert J.P. Rescue Therapy with Furazolidone in Patients with at Least Five Eradication Treatment Failures and Multi-Resistant *H. pylori* infection. Antibiotics (Basel). 2021; 10 (9): 1028.
34. Iannone A., Giorgio F., Russo F., et al. New fecal test for non-invasive *Helicobacter pylori* detection: A diagnostic accuracy study. World J. Gastroenterol. 2018; 24 (27): 3021–3029.
35. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022; 24 (3): 220–225.
36. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмаилова Р.К. и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. Терапевтический архив. 2024; 96 (8): 739–743.
37. Graham D.Y., Liou J.M. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20: 973–983.e1
38. Bujanda L., Nyssen O.P., Ramos J., et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. Am. J. Gastroenterol. 2024; 119 (4): 646–654.
39. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the european registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). J. Clin. Gastroenterol. 2022; 56 (2): e98–e108.
40. Gatta L., Scarpignato C., Fiorini G., et al. Impact of primary antibiotic resistance on the effectiveness of sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection: lessons from a 5-year study on a large number of strains. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018; 47 (9): 1261–1269.
41. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021; 70 (1): 40–54.
42. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
43. 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.
44. Horie R., Handa O., Ando T., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy outcome according to clarithromycin susceptibility testing in Japan. Helicobacter. 2020; 25 (4): e12698.
45. Kim Y.J., Chung W.C., Kim D.B. Efficacy of bismuth added to standard triple therapy as the first-line eradication regimen for *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2021; 26 (3): e12792.
46. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 02 (138): 3–21.
47. Dore M.P., Lu H., Graham D.Y. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. Gut. 2016; 65 (5): 870–878.
48. Marcus E.A., Sachs G., Scott D.R. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 42 (7): 922–933.

49. Rosário J.D.S., Moreira F.H., Rosa L.H.F., et al. Biological activities of bismuth compounds: an overview of the new findings and the old challenges not yet overcome. *Molecules*. 2023; 28 (15): 5921.
50. Pérez-Aisa Á., Nyssen O.P., Keco-Huerga A., et al. Bismuth quadruple three-in-one single capsule three times a day increases effectiveness compared with the usual four times a day schedule: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *Gut*. 2023; 72 (11): 2031–2038.
51. Bang C.S., Lim H., Jeong H.M., et al. Amoxicillin or tetracycline in bismuth-containing quadruple therapy as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5): 1314–1323.
52. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 3: 8–12.
53. Sun Q., Liang X., Zheng Q., et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15 (3): 233–238.
54. Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В. и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (6): 7–19.
55. Tanashat M., Jaber F., Abouzid M., et al. Sa1376 Efficacy of probiotics regimens for helicobacter eradication: a systematic review, pair-wise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 2024; 166 (5): S435–S436.
56. Cifuentes S.G., Prado M.B., Fornasini M., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022; 27 (2): e12870.
57. Pabón-Carrasco M., Keco-Huerga A., Castro-Fernández M., et al. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: Results from the European Registry on *H. pylori* management. *United European Gastroenterol. J*. 2024; 12 (1): 122–138.
58. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и нехеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (3): 7–23.
59. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 4 (3): 261–270.
60. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758.
61. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 29 (4): 20–24.
62. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Med*. 2019; 8 (9): 1498.
63. Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 333–338.
64. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: results from the European registry of *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb. Health. Dis*. 2024; 6: e1023.

### ***Helicobacter Pylori* Resistance to Antibiotics and Possibilities for Optimization of Eradication Therapy**

V.V. Polyakova<sup>1</sup>, N.A. Bodunova, PhD<sup>1</sup>, L.A. Tsapkova, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Vera V. Polyakova, verapolykova@mail.ru

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in all cases causes chronic gastritis, against the background of which gastric ulcer and duodenal ulcer, and gastric cancer may develop. Eradication of *H. pylori* is recognized as a method of primary prevention of gastric cancer and prevention of relapses of peptic ulcer. At the same time, the effectiveness of treatment of *H. pylori* infection is reduced due to the formation of resistance to antibiotics. WHO recognizes resistance to antibacterial drugs as a global health problem, and defines *H. pylori* as one of the bacteria, the eradication of which is difficult due to growing resistance. The review presents the mechanisms of formation of resistance of *H. pylori* to antibiotics and modern approaches to optimization of eradication therapy.

**Keywords:** *H. pylori*, resistance to antibiotics, optimization of eradication therapy



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VIII Всероссийская  
научно-практическая конференция  
с международным участием**

# **Петербургская весна гепатологии**



**22 апреля 2025 года**

**Санкт-Петербург  
Отель «Введенский»**

**Большой проспект П.С., д. 37**

**формат: очный с онлайн трансляцией**



# Запор как междисциплинарная проблема: в фокусе – роль кишечной микрофлоры

<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>4</sup> Евразийская  
ассоциация терапевтов,  
Москва

<sup>5</sup> Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова,  
Москва

<sup>6</sup> Российская  
медицинская академия  
непрерывного  
профессионального  
образования, Москва

<sup>7</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр эндокринологии,  
Москва

<sup>8</sup> СМ-Клиника,  
Санкт-Петербург

<sup>9</sup> Клиника «Креде  
Эксперто», Москва

<sup>10</sup> Институт  
клинической медицины  
им. Н.В. Склифосовского  
Сеченовского  
университета, Москва

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, Г.П. Арутюнов, д.м.н., проф.<sup>4, 5</sup>,  
Е.А. Шестакова, д.м.н., проф.<sup>6, 7</sup>, Т.А. Ильчишина, к.м.н.<sup>8</sup>,  
Э.М. Джобава, д.м.н.<sup>9</sup>, М.Ю. Швецов, к.м.н.<sup>10</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Арутюнов Г.П., Шестакова Е.А. и др. Запор как междисциплинарная проблема: в фокусе – роль кишечной микрофлоры. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-46-54

*Запор – частая проблема, распространенность которой нарастает с возрастом. Нередко оставаясь недиагностированным, запор связан с рядом серьезных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. Нарушение опорожнения кишечника может негативно сказаться и в период беременности. В основе успешного лечения запора лежит назначение современных препаратов с установленной клинической эффективностью и безопасностью, таких как лактулоза. В статье представлены особенности лактулозы, механизм действия которой обеспечивает как слабительный, так и пребиотический эффекты. Восстановление микрофлоры кишечника особенно важно у коморбидных пациентов в связи с повышенным риском осложнений некоторых хронических заболеваний. Возможность использования в разные возрастные периоды, особенно у чувствительных категорий – детей, беременных и пожилых пациентов, а также безопасность длительного применения обеспечивает преимущества лактулозы для лечения запора.*

**Ключевые слова:** запор, нарушение микрофлоры кишечника, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, беременность, лактулоза

**З**апор – частая патология, распространенность которой значительно варьирует в зависимости от изучаемой популяции. Средняя распространенность запоров среди взрослых оценивается в 16% во всем мире – от 0,7 до 79%; в возрасте от 60 до 110 лет – 33,5% [1].

Нередко оставаясь недиагностированным, запор связан с рядом серьезных заболеваний. Понимание роли кишечной микрофлоры в патогенезе запора открывает новые перспективы в разработке терапевтических подходов, направленных на модуляцию микробиоты.

## Проблема запора в практике клинициста

Запором принято считать опорожнение кишечника реже трех раз в неделю. Для запора характерен не только редкий, но и твердый, небольшими порциями стул

(первый и второй типы по Бристольской шкале: «отдельные твердые комочки кала в виде «орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»), наличие ощущения неполного опорожнения прямой кишки, необходимость избыточного натуживания. При хроническом запоре появляется необходимость приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, трансанальное или трансвагинальное ручное пособие). Для хронического запора характерна продолжительность не менее трех месяцев [2].

Первичный (функциональный) запор – заболевание функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) изменения. Вторичный запор – симптом, который служит проявлением другого заболевания [3].



Проблема хронических запоров часто остается недиагностированной, чему способствуют как пациенты, так и врачи. Так, А. Тамуга и соавт. показали, что только около 5% пациентов с хроническими запорами обращаются за медицинской помощью [4]. В свою очередь, клиницисты при сборе анамнеза не всегда уточняют наличие проблем с дефекацией у пациента, что приводит к низкому уровню выявления и отсроченному началу лечения данной патологии [1, 4]. Кроме того, сочетание запоров с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП) может негативно сказываться на их течении и прогнозе [5–7]. У пациентов с коморбидной патологией особенно важно уделять внимание своевременной диагностике и лечению запоров.

Причину возникновения запора удается установить далеко не у всех пациентов, в т.ч. и при длительном наблюдении за ними [3]. С учетом оценки времени транзита содержимого по кишечнику, а также состояния мышц тазового дна выделяют:

- запор, связанный с замедлением транзита;
- запор, связанный с нарушением акта дефекации;
- запор с нормальным транзитом.

В развитии запора, связанного с нормальным транзитом и с замедлением транзита содержимого по кишечнику важную роль играет кишечная микрофлора [8].

### Роль микрофлоры кишечника в развитии запора

Микробиота человеческого организма – сложное сообщество, включающее по меньшей мере 100 триллионов микробных клеток. Они выполняют множество функций: микробиота участвует в преобразовании и хранении энергии, различных метаболических процессах, таких как ферментация и расщепление непереваренных углеводов [9]. Микробиота кишечника, на которую приходится большая часть микробиоты организма, взаимодействует с иммунной системой, подавая сигналы к созреванию иммунных клеток [9]. Нарушение состава микрофлоры, или дисбиоз, может негативно влиять на здоровье пациентов. Выделяют несколько механизмов влияния дисбиоза кишечника на организм [10–12].

**Повышение проницаемости кишечной стенки**, что создает риск для проникновения патогенов и токсинов в кровоток. В результате развивается воспалительный процесс, осложняющий течение различных заболеваний: в частности, проникновение в кровь через нарушенный кишечный барьер эндотоксина (липополисахарида) может приводить к повреждению эндотелия сосудов и увеличивать риск развития и прогрессирования атеросклероза.

**Снижение концентрации важных метаболитов**, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЖК). Они являются источником энергии для колоноцитов и глюконеогенеза в печени, регулируют чувствительность к инсулину и стимулируют секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в кишечнике. Также КЖК участвуют в стимуляции синтеза муцина и в сохранении целостности кишечного барьера, стимулируют экспрессию белков плотных контактов,

соединяющих клетки кишечного эпителия и контролирующих проницаемость кишечного барьера.

**Изменение pH в кишечнике.** Каждый отдел ЖКТ имеет оптимальный уровень pH. Кислотность может как способствовать, так и подавлять рост определенных бактерий. Например, при более низком pH (< 5,5) рост важнейших бактерий группы *Bacteroides* spp. значительно снижается.

Известно, что дисбиоз кишечника коррелирует с хроническим запором. Результаты исследований, в которых анализировали состав кишечной микрофлоры у пациентов с запором, связанным с синдромом раздраженного кишечника, показали снижение уровня *Bacteroides*, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. и увеличение потенциально патогенных *Pseudomonas aeruginosa* и *Campylobacter jejuni* [13].

С нарушением состава кишечной микрофлоры и запором также связан ряд других заболеваний и состояний [9].

### Запор и сердечно-сосудистая патология

Доказано, что запор ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Запор и артериальная гипертензия (АГ) могут быть связаны посредством нескольких механизмов (рис. 1) [14]:

- повышенное всасывание воды из кишечника при запоре способствует повышению объема циркулирующей крови и тем самым повышению артериального давления (АД);
- изменения в микробиоте кишечника при запоре могут увеличивать риск развития атеросклероза и гипертонии вследствие воздействия метаболитов микробиоты и эндотоксинов бактерий;
- натуживание во время опорожнения кишечника кратковременно повышает АД, создает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что повышает риск сердечно-сосудистых событий. У пожилых людей повышение АД наблюдается непосредственно перед дефекацией (+15 мм рт. ст.), во время дефекации (+29 мм рт. ст.) и сохраняется в течение часа после дефекации (+11 мм рт. ст.).

Определенные группы лекарственных средств, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), способны вызывать или усугублять запоры. К ним относятся:

- β-адреноблокаторы;
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- блокаторы кальциевых каналов;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- диуретики.

С запором также связан прием и других групп лекарственных препаратов, которые могут применяться в т.ч. и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- антихолинергические препараты, показаны при гиперактивном мочевом пузыре, психических расстройствах;
- препараты железа, используемые для коррекции анемии, особенно у пожилых пациентов;
- антидепрессанты.

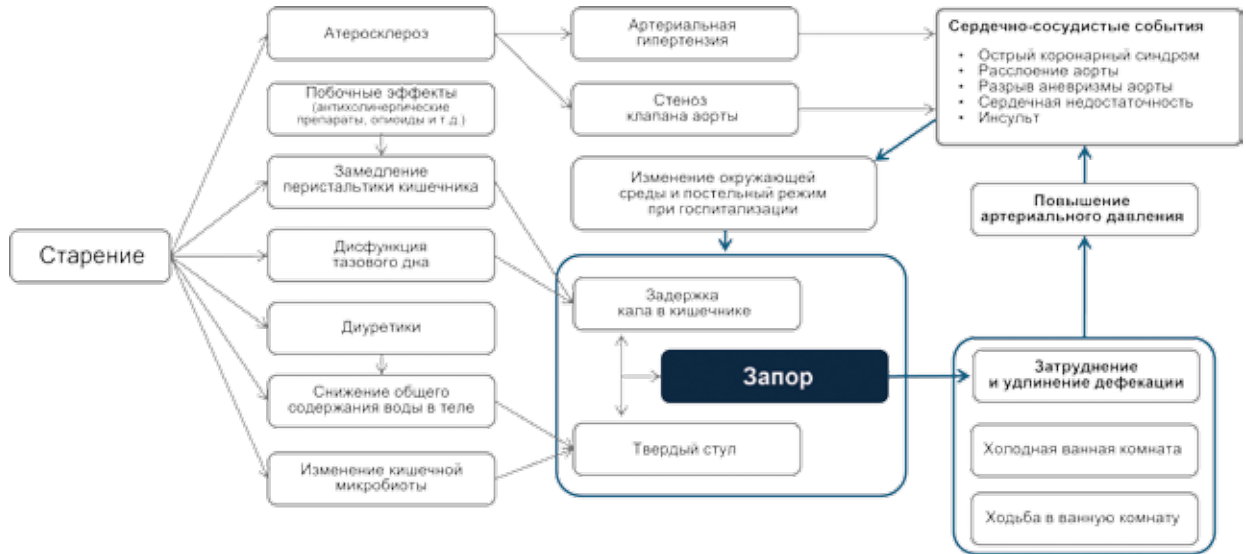


Рис. 1. Связь между запором и сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [14])

Количество дефекаций у пациентов с ССЗ может снижаться при госпитализации в связи с уменьшением двигательной активности и постельным режимом. Показана связь между запорами, повышенной смертностью и сердечно-сосудистыми событиями. Она продемонстрирована в исследовании, проведенном К. Sumida и соавт. (рис. 2) [15]. Пациенты с запорами имеют на 12% более высокую общую смертность (относительный риск (ОР) 1,12 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,11–1,13)) по сравнению с пациентами без запоров. У пациентов с запорами на 11% чаще встречается ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОР = 1,11 (95% ДИ 1,08–1,14)) и на 19% чаще инсульт (ОР = 1,19 (95% ДИ 1,15–1,22)) [15]. Важно отметить, что смертность возрастает при наличии запоров с течением времени значимо выше, чем при отсутствии запоров ( $p < 0,001$ ). Повышенный риск сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с нелеченым запором подтвер-

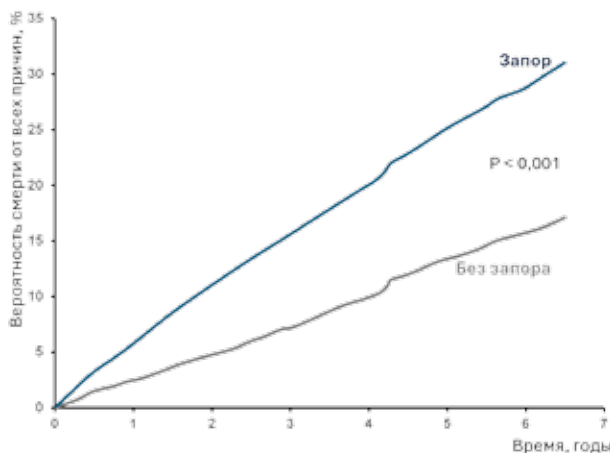


Рис. 2. Смертность в зависимости от наличия или отсутствия запора (адаптировано из [15])

дили и результаты исследования С.Р. Judkins и соавт., опубликованные в 2023 г. [5]. У 132 889 (24,6%) из 541 172 пациентов отмечались запор и АГ. При этом запор был ассоциирован с повышенным риском развития АГ. Пациенты с запором почти в два раза чаще страдали АГ по сравнению с пациентами без запоров (ОР 1,96 (95% ДИ 1,94–1,99)). Также у пациентов с запором в 1,5 раза выше риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ОР 1,58 (95% ДИ 1,55–1,61)).

Отмечен потенцирующий эффект запора и АГ на риски ССО: одновременное наличие у пациента обоих заболеваний увеличивало риски ССО в 6,5 раз (ОР 6,53 (95% ДИ 6,40–6,66)) (рис. 3).

### Запор и сахарный диабет

Запор – распространенное осложнение у пациентов с сахарным диабетом (СД). В некоторых исследованиях частота запоров у пациентов с СД достигала 60% [6].

Патогенез запора у пациентов с СД может быть обусловлен действием ряда факторов [16, 17]:

- диабетическая автономная нейропатия;
- влияние сахароснижающей терапии (в т.ч. агонистов рецепторов ГПП-1);
- изменение микробиоты;
- образ жизни (питание с ограничением углеводов и продуктов, богатых клетчаткой);
- дегидратация.

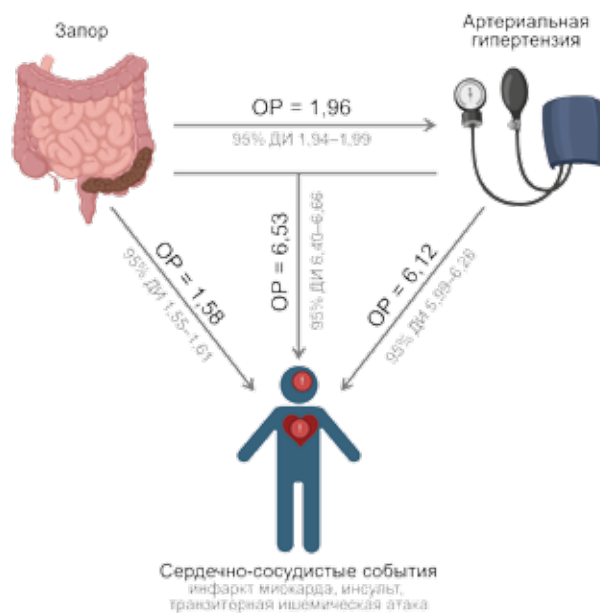
Диабетическая автономная нейропатия развивается вследствие длительного течения некомпенсированного СД. Распространенность гастроинтестинальной формы автономной нейропатии трудно объективно оценить, однако ряд исследователей отмечают, что после 20-летнего анамнеза СД нейропатия выявляется у 40–50% пациентов [18]. На этапе развития данного осложнения терапевтические подходы ограничены

симптоматическими препаратами [19], в связи с чем основные мероприятия по снижению заболеваемости автономной нейропатией должны быть направлены на максимально тщательный контроль гликемии с дебюта СД.

Различные классы сахароснижающих препаратов по-разному влияют на функцию ЖКТ [20]. Метформин, являющийся стартовым препаратом для лечения СД 2-го типа (СД 2), наиболее часто вызывает диарею и тошноту [21]. А набирающий популярность класс агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (арГПП-1), напротив, характеризуется более высокой частотой запоров [22]. Чаше всего запор на фоне назначения арГПП-1 сопровождается также тошнотой, чувством переполнения и вздутия. Данные симптомы наиболее выражены в первые месяцы от начала приема препаратов, затем выраженность их снижается.

Изучение микробиоты кишечника у пациентов с СД является перспективным научным направлением, так как до настоящего момента нет точного понимания причинно-следственной связи между развитием нарушений углеводного обмена и трансформацией кишечной микробиоты. Ряд работ свидетельствует о возможном первичном влиянии кишечного микробиома как триггера развития СД 2 [23]. Одним из ключевых механизмов, с помощью которого микробиота влияет на углеводный обмен, является производство КЖК. Эти метаболиты могут улучшать чувствительность к инсулину и снижать воспаление [24]. Поэтому изменение количества и состава КЖК может влиять на контроль углеводного обмена. Однако изменение микробиоты у пациентов с СД может происходить вторично как на фоне коррекции типа питания, так и применения лекарственных препаратов и иных методов лечения, таких как бариатрические операции. В исследованиях на базе ФГБУ НМИЦ эндокринологии проводили оценку влияния минигастрошунтирования на развитие ремиссии СД 2 и изменение состава кишечной микробиоты. По результатам исследования было показано, что оперативное вмешательство приводило к высокой частоте достижения ремиссии СД 2 через шесть месяцев наблюдения, что сопровождалось транзиторным изменением состава кишечной микробиоты и тенденцией к возвращению ее к исходному фенотипу. При этом изменения представленности некоторых таксонов бактерий (*Fusobacterium*, *Escherichia/Shigella*, *Gemella*) сохранялись к концу наблюдения [25].

Изменение варианта питания и отсутствие адекватной компенсации СД с развитием выраженной полиурии могут приводить к обратимым нарушениям моторики ЖКТ. Диета с низким содержанием углеводов, популярная среди пациентов с СД 2, может привести к недостаточному потреблению клетчатки, необходимой для нормального функционирования кишечника [26]. При повышенном диурезе и снижении объема жидкости в организме у пациентов с СД каловые массы становятся более твердыми и сухими [27].



Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Связь запоров с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [5])

Таким образом, запор при СД может иметь множество причин и является частой проблемой, ухудшающей качество жизни пациентов.

### Запор и заболевания почек

К проблеме запоров у пациентов с ХБП в последние 10–15 лет отмечается возрастающий интерес, обусловленный новыми данными, которые свидетельствуют о роли запоров в нарастании уремической интоксикации, активации хронического воспаления, играющего важную роль в прогрессировании ХБП и развитии сердечно-сосудистых осложнений [28]. Частота запоров при ХБП существенно выше, чем в общей популяции, и зависит от степени снижения функции почек. Так, по данным К. Kim и соавторов, частота запоров на первой – третьей стадиях ХБП составляет до 17,4%, резко нарастает на четвертой стадии – до 29,9% и достигает 43,3% на пятой стадии [29]. Одной из причин развития запоров при ХБП считают развитие дисбиоза кишечника со снижением выработки КЖК [30], которое происходит под влиянием уремических токсинов, водно-электролитных нарушений, а также вследствие необходимости ограничивать у пациентов с ХБП, склонных к задержке фосфора и калия, многих фруктов, овощей и злаков, богатых необходимой для микрофлоры кишечника клетчаткой [31].

Существенное влияние на развитие запоров оказывают и лекарственные препараты, применяемые с целью нефропротекции и лечения осложнений ХБП [32]:

- антигипертензивные средства (диуретики, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, иАПФ и БРА);

- антикоагулянты;
- препараты железа и кальция;
- средства, связывающие в кишечнике калий и фосфор и др.

Важно подчеркнуть, что запоры могут рассматриваться не только в качестве осложнения ХБП, но и как фактор, ухудшающий ее течение, в т.ч. на ранних стадиях. Так, наличие запоров ассоциировано с более высоким уровнем важнейшего маркера повреждения почек – альбуминурии, с повышенным риском переломов вследствие костно-минеральных нарушений при ХБП и ее сердечно-сосудистых осложнений [33]. По данным когортного исследования с участием 3,5 млн пациентов, с исходной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск развития ХБП увеличивался при наличии запора на 13%, риск развития терминальной почечной недостаточности – на 9%. У пациентов с тяжелыми формами запоров почечный прогноз был наиболее неблагоприятным. Ассоциация запоров с почечными исходами имела независимый от традиционных факторов риска прогрессирования ХБП характер [34].

### Запор при беременности

Высокая распространенность запора во время беременности, составляющая от 11 до 38% [35, 36], объясняется рядом следующих физиологических и анатомических изменений [37]:

- гормональные изменения – повышение уровня гормонов приводит к расслаблению гладкой мускулатуры кишечника;
- прием препаратов железа для коррекции анемии, которая часто развивается во время беременности;
- физическое давление на кишечник увеличенной матки, особенно в третьем триместре.

Запор во время беременности может привести к значительному дискомфорту, способствуя ухудшению качества жизни женщины, в т.ч. вследствие появления абдоминальной боли и метеоризма [37]. Кроме того, натуживание во время дефекации чревато развитием геморроя, поэтому для предотвращения или облегчения симптомов запора, а также улучшения качества жизни во время беременности необходимо своевременное лечение.

### Место лактулозы в терапии запора

Лечение хронического запора должно быть комплексным и включать изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания (увеличение содержания в рационе клетчатки либо прием волокон до 20–25 г/сут.), а также прием лекарственных препаратов при неэффективности диетических мероприятий [3]. Как правило, пациенты обращаются к врачу с этой деликатной проблемой, когда возможность доступных средств (изменением рациона питания и злоупотребление очистительными процедурами) уже исчерпана [2], а около половины этих больных уже имеют неудовлетворительный опыт применения слабительного препарата [38].

С другой стороны, клиницистам нередко приходится наблюдать пациентов, которые не решаются принимать слабительные из-за страха привыкания. Нередко больные пытаются справиться с проблемой исключительно немедикаментозными способами, повысив потребление жидкости и физическую активность. Тем не менее лишь немногие пациенты могут справиться с проблемой запора только при помощи изменения образа жизни и диетотерапии [39]. Таким образом, в основе успешного лечения запора лежит назначение современных препаратов с установленной клинической эффективностью и безопасностью, таких как лактулоза.

Лактулоза – препарат первой линии терапии запора [3]. Она действует как гиперосмотическое слабительное средство, которое расщепляется кишечной микрофлорой до КЖК, улучшая перистальтику кишечника и способствуя мягкому стулу [40].

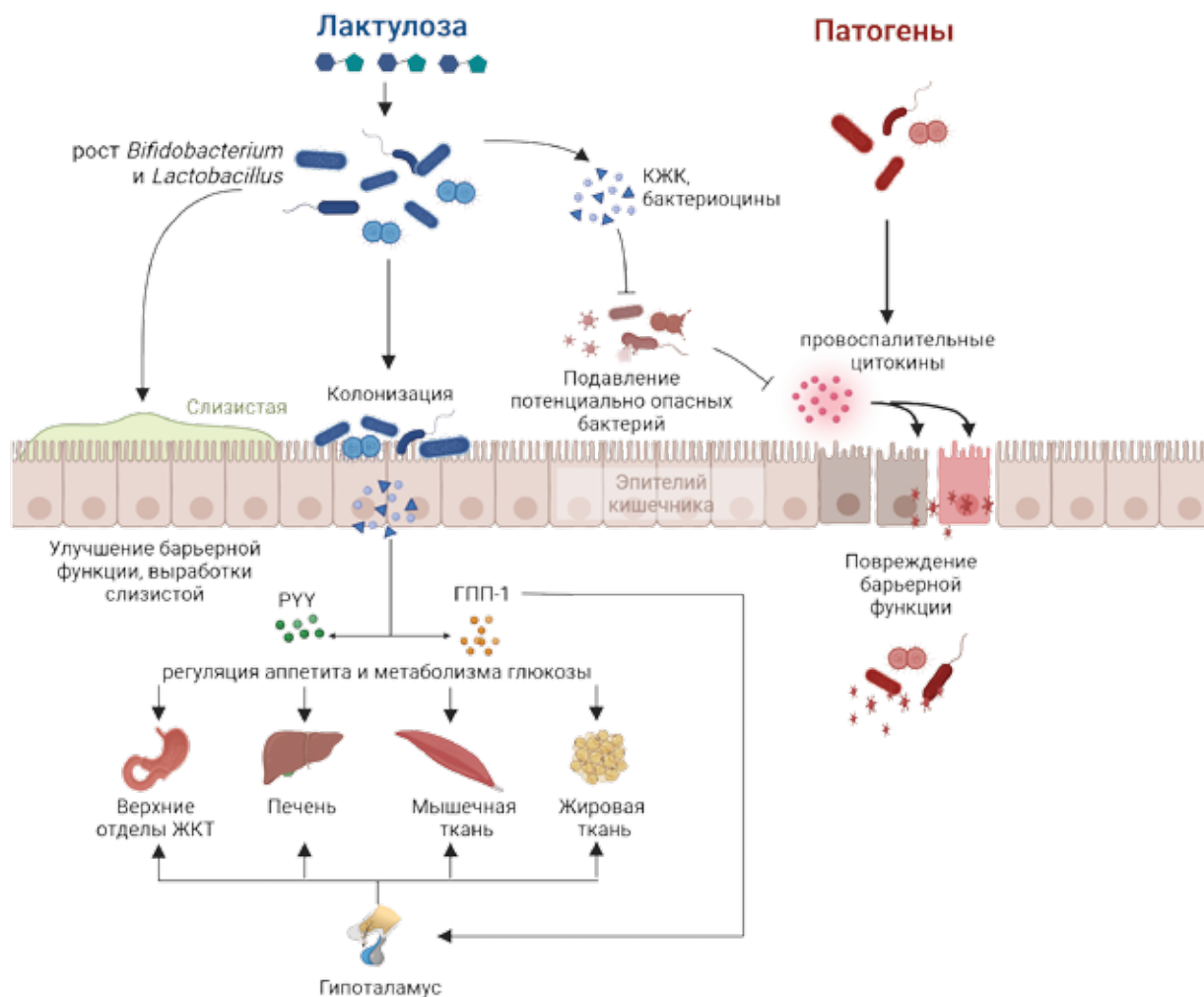
Благодаря пребиотическому эффекту лактулоза усиливает рост полезных бактерий, в частности бифидо- и лактобактерий, обеспечивая возможность подавления роста потенциально патогенных микроорганизмов. Рост резидентных микробных популяций в толстой кишке приводит к увеличению бактериальной массы и, как следствие, к более короткому времени кишечного транзита [41].

Увеличение объема стула при приеме лактулозы также достигается благодаря повышению осмотического давления в просвете кишечника [41]. Большой объем стула способствует перистальтике кишечника и ускорению прохождения стула через толстую кишку.

Согласно клиническим рекомендациям, продолжительность терапии осмотическими слабительными при запоре должна составлять не менее четырех недель [3]. Однако если запор является симптомом хронического заболевания, то может потребоваться более длительный курс. Лактулоза не имеет ограничений по длительности приема и не вызывает привыкания, что особенно важно для коморбидных пациентов [41].

### Лактулоза для лечения запора у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующим запором ключевое значение в выборе слабительных препаратов имеет ряд факторов, включающих необходимость нормализации микрофлоры кишечника и обеспечение мягкого регулярного стула без натуживания при дефекации [42]. Доказано, что назначение лактулозы у пациентов, которые перенесли инфаркт миокарда, позволило снизить риски больших сердечно-сосудистых событий. Ишемический стресс, а именно нарушение функции левого желудочка и недостаточное кровоснабжение кишечника, могут привести к повреждению слизистой оболочки кишечника и повышению проницаемости кишечного барьера [43]. Лактулоза регулирует состав кишечной микробиоты, вследствие чего восстанавливается кишечный барьер [41].



Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид первого типа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PYY – пептид YY.

Рис. 4. Дополнительные эффекты лактулозы, обусловленные действием КЖК (адаптировано из [45])

В исследовании А.В. Тимофеевой [44] показана эффективность и безопасность лактулозы в качестве средства для терапии запоров у пожилых пациентов с ССЗ. В исследование были включены пациенты старше 65 лет с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализированные в ГКБ им. С.П. Боткина. Всем пациентам назначали лактулозу (Дюфалак) для лечения функционального запора.

Эффективность препарата Дюфалак оценивали на третий и 14-й дни терапии. К третьему дню у большинства пациентов наблюдали значительное уменьшение выраженности симптомов запора, хотя у некоторых больных сохранялось ощущение неполного опорожнения. К 14-му дню практически все симптомы хронического запора исчезли у 96,8% пациентов.

### Применение лактулозы у пациентов с СД

Известен ряд механизмов, которые обеспечивают положительные эффекты лактулозы у пациентов с СД (рис. 4).

#### Пребиотические эффекты лактулозы

Способность лактулозы стимулировать рост бифидо- и лактобактерий и подавлять условно-патогенные штаммы приводит к снижению уровня воспаления и улучшению чувствительности к инсулину и показателей липидного профиля у людей с преддиабетом [45].

#### Влияние на гормоны и моторику ЖКТ

Лактулоза влияет на секрецию нескольких гормонов, которые контролируют аппетит и уровень глюкозы в крови: подавляет выработку грелина, отвечающего за чувство голода, и стимулирует выработку ГПП-1 и PYY через активацию КЖК [45].

#### Влияние на уровень гликемии

Показано, что лактулоза не повышает уровень глюкозы в крови: показатели глюкозы в крови после приема лактулозы сопоставимы с таковыми после приема воды. Это делает ее безопасным средством для лечения запоров у пациентов с сахарным диа-

бетом без риска развития гипергликемии или гипогликемии [46].

### Лактулоза у пациентов с заболеваниями почек

Средства для лечения запоров у пациентов с заболеваниями почек должны соответствовать особенностям ХБП, среди которых – повышенная проницаемость кишечной мембраны для бактериального эндотоксина, показанной на экспериментальной модели [47], и отмечающееся уже при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> нарушение выведения почками токсичных продуктов жизнедеятельности микрофлоры кишечника (п-крезол, индоксилсульфат и др.) [48]. Лактулоза в полной мере отвечает этим требованиям, способствуя усилению моторики кишечника, оказывая пребиотическое действие и нормализуя кишечную микробиоту.

Так, по данным рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Н. Тауеби-Khosroshahi [49], в котором изучали влияние лактулозы на фекальную микрофлору у пациентов с ХБП третьей-четвертой стадий, прием лактулозы по 30 мл три раза в день приводил к увеличению количества бифидобактерий в толстом кишечнике на 30%, лактобактерий – на 34%, в то же время у пациентов, получавших плацебо, показатели не изменились. Лечение лактулозой сопровождалось улучшением функции почек – достоверным снижением на 8% уровня креатинина сыворотки крови, в то время как в контрольной группе его уровень увеличился на 6%.

Хорошая переносимость и высокая безопасность лактулозы показаны на разных стадиях ХБП, в т.ч. у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом [50]. Эти и другие работы позволяют обсуждать нефропротективный эффект лактулозы при лечении запора, однако нужны дальнейшие исследования, посвященные влиянию данной терапии на темпы прогрессирования ХБП, а также его возможному вкладу в коррекцию провоспалительного статуса, характерного для поздних стадий данной патологии. Проактивное выявление симптомов и эффективные стратегии лечения необходимы для смягчения осложнений запора у этой категории пациентов.

### Лактулоза во время беременности

Во время беременности происходят изменения в составе кишечной микрофлоры, что может повлиять

не только на работу кишечника, но и на течение беременности и послеродового периода [51].

Эффективность применения лактулозы для лечения запора у беременных и в послеродовом периоде подтверждена в ряде исследований. Так, оценивая эффективность и безопасность приема лактулозы для беременных женщин с хроническим или эпизодическим запором [52], через неделю после начала ими приема лактулозы авторы отмечали значительное повышение частоты дефекации, а разрешение запора наступило после второй недели терапии. Глобальная оценка эффективности врачами была хорошей или очень хорошей в 84% случаев, а пациентами – в 81%.

### Заключение

Запор остается недооцененной проблемой медицины. Качество жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, депрессией, ССЗ [53]. Более того, запор является фактором риска развития ССО и ХБП, ухудшения контроля течения СД [5, 6, 28]. Ряд публикаций свидетельствует о негативном влиянии запора на выживаемость больных [7, 15]. Таким образом, важно своевременно выявлять и лечить запор так долго, как это необходимо, особенно у коморбидных пациентов.

Лактулоза усиливает рост полезных бифидо- и лактобактерий в толстой кишке.

А ЖКК, образуемые при распаде лактулозы, оказывают следующие эффекты [40]:

- противовоспалительный эффект вследствие снижения уровня медиаторов воспаления;
- укрепляют кишечный барьер, снижая проницаемость кишечника и защищая от проникновения эндотоксинов бактерий в кровь;
- детоксикационный эффект, принимая участие в выведении с калом ионов аммония, что может быть особенно полезно для пациентов с печеночной энцефалопатией.

Лактулоза (оригинальный препарат – Дюфалак) является оптимальным выбором для пациентов с запорами, особенно для больных с СД, ССЗ, ХБП и для беременных женщин, что нашло отражение в Клинических рекомендациях Минздрава России. Мягкое, предсказуемое действие и высокий профиль безопасности делают его предпочтительным средством для длительного использования. ☉

Финансирование: НИОКР 123021300168-7

### Литература

1. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: a review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (20): e1063.
2. Индейкина Л.Х., Вязникова А.А., Павлов М.В. и др. Хронический запор: методические рекомендации № 23. Москва, 2020.
3. Клинические рекомендации «Запор» 2024 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером KP274.
4. Tamura A., Tomita T., Oshima T., et al. Prevalence and self-recognition of chronic constipation: results of an internet survey. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22: 677–685.

5. Judkins C.P., Wang Y., Jelinic M., et al. Association of constipation with increased risk of hypertension and cardiovascular events in elderly Australian patients. *Sci. Rep.* 2023; 13: 10943.
6. Wei L., Ji L., Ji L., et al. Constipation in DM are associated with both poor glycemic control and diabetic complications: current status and future directions. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 165: 115202.
7. He M., Ding G., Yang Y., Zhong J. Bowel habits were associated with mortality in chronic kidney disease: results from a nationwide prospective cohort study. *Ren. Fail.* 2023; 45 (2): 2292150.
8. Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. gut microbiota and chronic constipation: a review and update. *Front. Med.* 2019; 6: 19.
9. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012; 148: 1258–1270.
10. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Российский кардиологический журнал.* 2010; 2 (82): 92–96.
11. Yamamura R., Inoue K.Y., Nishino K., Yamasaki S. Intestinal and fecal pH in human health. *Front. Microbiomes.* 2023; 2: 1192316.
12. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V., et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern. Emerg. Med.* 2024; 19: 275–293.
13. Iancu M.A., Profir M., Rosu O.A., et al. Revisiting the Intestinal Microbiome and Its Role in Diarrhea and Constipation. *Microorganisms.* 2023; 11: 2177.
14. Ishiyama Y., Hoshida S., Mizuno H., Kario K. Constipation-induced pressor effects as triggers for cardiovascular events. *J. Clin. Hypertens.* 2019; 21: 421–425.
15. Sumida K., Molnar M.Z., Molnar M.Z., et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019; 281: 114–120.
16. Maisey A.A. Practical approach to gastrointestinal complications of diabetes. *Diabetes. Ther.* 2016; 7: 379–386.
17. Gundamaraju R., Vemuri R. Pathophysiology of Greedy Colon and Diabetes: Role of Atropine in worsening of Diabetes. *Eur. J. Hepatogastroenterol.* 2014; 4 (1): 51–54.
18. Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A., et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 674987.
19. Кузнецов К.О., Михеева А.Ю., Ишмухаметова А.А. и др. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2022; 68 (5): 67–78.
20. Du Y.T., Rayner C.K., Jones K.L., et al. Gastrointestinal symptoms in diabetes: prevalence, assessment, pathogenesis, and management. *Diabetes Care.* 2018; 41 (3): 627–637.
21. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (4): 473–481.
22. Ito H., Ito K., Tanaka M., et al. Constipation is a frequent problem associated with vascular complications in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Intern. Med.* 2022; 61 (9): 1309–1317.
23. Gurung M., Li Z., You H., et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020; 51: 102590.
24. Wang D., Liu J., Zhou L., et al. Effects of Oral Glucose-Lowering Agents on Gut Microbiota and Microbial Metabolites. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 905171.
25. Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Синеокая М.С. и др. Изменение метаболических показателей и состава кишечной микробиоты у пациентов с морбидным ожирением и сахарным диабетом 2 типа после минигастрошунтирования / *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике: сборник тезисов III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета, Москва, 25–26 мая 2023 г.* М.: Типография «Печатных Дел Мастер», 2023.
26. Wang L.-L., Wang Q., Hong Y., et al. The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2018; 10 (6): 661.
27. Abdu Seid M., Diress M., Mohammed A., Sinamaw D. Chronic constipation and its associated factors in patients with type-2 diabetes: A multicenter cross-sectional study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004, 110905 (2023).
28. Ikee R., Yano K., Tsuru T. Constipation in chronic kidney disease: it is time to reconsider. *Ren. Replace. Ther.* 2019; 5: 51.
29. Kim K., Kim J.E., Kim J.H., et al. Real-world evidence of constipation and laxative use in the Korean population with chronic kidney disease from a common data model. *Sci Rep.* 2024; 14: 6610.
30. Sumida K., Yamagata K., Kovesdy C.P. Constipation in CKD. *Kidney Int Rep.* 2019; 5 (2): 121–134. d
31. Su G., Qin X., Yang C., et al. Fiber intake and health in people with chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2022; 15: 213–225.
32. Sumida K., Dashputre A.A., Potukuchi P.K., et al. Laxative use in patients with advanced chronic kidney disease transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36 (11): 2018–2026.
33. Yamada S., Tanaka S., Arase H., et al. Association between prevalence of laxative use and history of bone fractures and cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease: the Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) study. *Clin. Exp. Nephrol.* 2023; 27 (2): 151–160.
34. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., et al. Constipation and Incident CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1248–1258.
35. Vazquez J.C. Constipation, haemorrhoids, and heartburn in pregnancy. *BMJ Clin. Evid.* 2008; 2008: 1411.
36. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Treating constipation during pregnancy. *Can. Fam. Physician Med. Fam. Can.* 2012; 58: 836–838.
37. Rungsiprakarn P., Laopaiboon M., Sangkomkarnhang U.S., et al. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9): CD011448.
38. Rao S.S.C., Brenner D.M. Evidence-based treatment recommendations for OTC management of chronic constipation. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 2022; 34: 1041–1044.

39. Staller K., Cash B.D. Myths and misconceptions about constipation: a new view for the 2020s. *J. Am. Coll. Gastroenterol.* 2020; 115 (11): 1741–1745.
40. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front. Nutr.* 2021; 8: 672925.
41. Бордин Д.С., Индейкина Л.Х., Винницкая Е.В. и др. Лактулоза: преимущества и место препарата в клинических рекомендациях. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 42–49.
42. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G., et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10: 277.
43. Chen L., Wang F., Ishigami T. Efficacy of lactulose supplementation as a preventive measure for cardiovascular events post myocardial infarction: a preliminary retrospective study. *Research Square.* 2023; Preprint at <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3195623/v1>.
44. Тимофеева А.В., Либов И.А., Моисеева Ю.Н. Дюфалак в лечении запора у пожилых пациентов, страдающих сердечно–сосудистыми заболеваниями. *РМЖ.* 2007; 6: 464.
45. Chu N., Ling J., Jie H., et al. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 956203.
46. Pieber T.R., Svehlikova E., Mursic I., et al. Blood glucose response after oral lactulose intake in type 2 diabetic individuals. *World J. Diabetes.* 2021; 12: 893–907.
47. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A., et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (1): 76–83.
48. Noce A., Marchetti M., Marrone G., et al. Link between gut microbiota dysbiosis and chronic kidney disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26 (6): 2057–2074.
49. Tayebi-Khosroshahi H., Habibzadeh A., Niknafs B., et al. The effect of lactulose supplementation on fecal microflora of patients with chronic kidney disease; a randomized clinical trial. *J. Ren. Inj. Prev.* 2016; 5: 162–167.
50. Cheng-Jui L., Chi-Feng P., Sy-Yeuan J., et al. Assessment of the pharmacokinetics, removal rate of hemodialysis, and safety of lactulose in hemodialysis patients. *J. Food Drug Anal.* 2016; 24 (4): 876–880.
51. Ziętek M., Celewicz Z., Szczuko M. Short-Chain fatty acids, maternal microbiota and metabolism in pregnancy. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1244.
52. Müller M., Jaquenoud E. Treatment of constipation in pregnant women. A multicenter study in a gynecological practice. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1995; 125: 1689–1693.
53. Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 938–949.

### Constipation as an Interdisciplinary Problem: the Role of Intestinal Microflora in Focus

D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, G.P. Arutyunov, PhD, Prof.<sup>4,5</sup>, E.A. Shestakova, PhD, Prof.<sup>6,7</sup>, T.A. Ilchishina, PhD<sup>8</sup>, E.M. Jobava, PhD<sup>9</sup>, M.Yu. Shvetsov, PhD<sup>10</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Russian University of Medicine, Moscow

<sup>3</sup> Tver State Medical University

<sup>4</sup> Eurasian Association of Internal Medicine, Moscow

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>6</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

<sup>7</sup> National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

<sup>8</sup> SM-Clinic, Saint Petersburg

<sup>9</sup> Clinic 'Crede Experto', Moscow

<sup>10</sup> N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow

Contact person: Dmitry S. Bordin, [d.bordin@mknc.ru](mailto:d.bordin@mknc.ru)

*Constipation is a common condition that affects people of all ages. It is often undiagnosed and can lead to serious health problems, such as cardiovascular disease, diabetes, and kidney disease. During pregnancy, constipation can also have negative effects on the mother and baby. Fortunately, there are effective treatments available for constipation, including Lactulose, a modern preparation that has been proven to be safe and effective in clinical trials. The article describes the specific features of Lactulose and its mechanism of action, which includes both laxative and prebiotic effects. This is important because it helps to restore the balance of bacteria in the gut, which can help prevent complications in patients with chronic conditions. One of the advantages of Lactulose is that it can be used by people of all ages, including children, pregnant women, and older adults. It is also safe for long-term use, making it a good choice for patients who need to manage their constipation for a long time.*

**Key words:** constipation, dysbiosis, risk factors, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, chronic kidney disease, pregnancy, Lactulose





НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

# ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ  
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ  
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

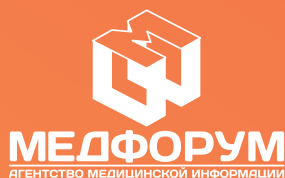
Реклама

25 МАЯ 2025



ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ  
[UMEDP.RU](http://UMEDP.RU)

МОСКВА–КАЗАНЬ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ИСКУССТВО  
ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНОГО

# Желчные кислоты при первичном билиарном холангите как повреждающий фактор для холангиоцитов и как лекарственные средства

В.И. Решетняк, д.м.н., проф., И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН

Адрес для переписки: Василий Иванович Решетняк, vasilii.reshetnyak@yandex.ru

Для цитирования: Решетняк В.И., Маев И.В. Желчные кислоты при первичном билиарном холангите как повреждающий фактор для холангиоцитов и как лекарственные средства. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 56–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-56-66

*Всестороннее понимание этиологических и патогенетических механизмов, лежащих в основе развития любого заболевания, необходимо для его эффективного лечения. Так как этиология первичного билиарного холангита (ПБХ), являющегося хроническим, медленно прогрессирующим холестатическим заболеванием печени, до настоящего времени не известна, лечение его остается неспецифическим. Знание физико-химических свойств различных желчных кислот и адаптивных реакций холангиоцитов и печеночных клеток к ним послужили важной основой для разработки относительно эффективных лекарственных препаратов на основе гидрофильных желчных кислот, способных потенциально замедлить прогрессирование заболевания. Достижения в применении гидрофильных желчных кислот для лечения ПБХ связаны также с раскрытием патогенетических механизмов развития повреждения холангиоцитов и появления первых признаков этого заболевания. В течение 35 лет уникальным средством для лечения пациентов с ПБХ является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В последние годы список гидрофильных желчных кислот, используемых для лечения холестатических заболеваний печени, в том числе ПБХ, расширился. Кроме УДХК, обсуждается применение в качестве лекарственных препаратов обетихолево́й кислоты (ОХК), тауроурсодезоксихолево́й кислоты (ТУДХК) и норурсодезоксихолево́й кислоты (норУДХК). В обзоре рассматривается патогенетическое обоснование терапии ПБХ различными препаратами желчных кислот. Сделан акцент на механизмах, объясняющих положительные терапевтические эффекты и потенциальные возможности каждой из желчных кислот в качестве лекарственного препарата, исходя из представлений о патогенезе начальных стадий ПБХ.*

**Ключевые слова:** *первичный билиарный холангит, лечение первичного билиарного холангита желчными кислотами, урсодезоксихолевая кислота, обетихолево́я кислота, тауроурсодезоксихолевая кислота, норурсодезоксихолевая кислота*

## Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, относящееся к холангиопатиям [1]. У пациентов без лечения происходит постепенное прогрессирование заболевания с развитием повреждения холангиоцитов мелких желчных протоков, приводящее к их пролиферации, фиброзу и дуктулопении, сопровождающейся нарастающим холестазом. Вторым этапом заболевания является прогрессирование холестаза, что приводит к вовлечению в патологический процесс гепатоцитов, их повреждению, развитию фиброза и в конечном итоге холестатического цирроза печени и печеночно-клеточ-

ной недостаточности. Лечение любого заболевания зависит от раскрытия этиологических и патогенетических механизмов его развития, а также от разработки соответствующих препаратов. В настоящее время не существует этиотропных, значимо эффективных методов лечения ПБХ, так как этиология заболевания до настоящего времени остается неизвестной. Поэтому лечение пациентов с ПБХ преимущественно неспецифическое, а на поздних стадиях заболевания и симптоматическое. При этом в патогенезе развития повреждений холангиоцитов и гепатоцитов при ПБХ достигнуты определенные успехи, что позволило использовать гидрофильные желчные кислоты для лечения этого заболевания.

Использование гидрофильных желчных кислот для лечения ПБХ связано со значительным прогрессом в расширении наших представлений в понимании физиологии процессов желчеобразования и желчевыделения, а также роли желчных кислот в повреждении и гибели билиарных эпителиальных клеток (БЭК, холангиоцитов) при ПБХ [2–4]. Новые знания помогли лучше разграничить патофизиологию холестаза, адаптивные реакции БЭК и гепатоцитов на повреждающее действие желчных кислот. Знание физико-химических свойств различных желчных кислот и адаптивных реакций холангиоцитов и печеночных клеток к ним послужили важной основой для разработки относительно эффективных лекарственных препаратов на основе гидрофильных желчных кислот, способных потенциально замедлить прогрессирование заболевания. Основным принципом действия препаратов, содержащих гидрофильные желчные кислоты, заключается в замещении и разбавлении токсичных (обладающих сильными детергентными свойствами) первичных желчных кислот на менее токсичные и более гидрофильные и легко выводимые из организма. Проводимая терапия желчными кислотами при ПБХ направлена на замедление прогрессирования заболевания, увеличение продолжительности жизни и повышение ее качества.

В последние годы перечень гидрофильных желчных кислот, применяемых для лечения холестатических заболеваний печени, включая ПБХ, был расширен, и кроме урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) обсуждается применение в качестве лекарственных препаратов обетихолевой кислоты (ОХК), тауроурсодезоксихолевой кислоты (ТУДХК) и норурсодезоксихолевой кислоты (норУДХК). В обзоре рассматриваются механизмы, объясняющие положительные терапевтические эффекты и потенциальные возможности каждой из желчных кислот в качестве лекарственного препарата, исходя из представлений о патогенезе начальных стадий ПБХ [4]. Первым препаратом для лечения ПБХ, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), была УДХК [5].

### УДХК как препарат первой линии в лечении ПБХ

В 1987 г. немецкие гепатологи U. Leuschner и W. Kurtz [6] сообщили о положительном эффекте УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом – заболеванием, которое ранее было известно как первичный билиарный цирроз [7, 8]. УДХК является 7-бета-эпимером первичной хенодесоксихолевой желчной кислоты (ХДХК), у которой гидроксигруппа (ОН) у седьмого углеродного атома имеет бета-положение, а не альфа-, как в ХДХК (рис. 1). Именно эти, незначительные, на первый взгляд, структурные химические различия приводят к существенным фармакотерапевтическим отличиям этих двух желчных кислот: УДХК является более гидрофильной и менее гепатотоксичной, чем ХДХК. Исследования многих ученых послужили основой к накоплению доказательств, подтверждающих положительный терапевтический эффект, послуживший основанием для использования УДХК в качестве стандарта лечения пациентов с ПБХ [9–14].

УДХК изучали во многих рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с I–IV стадиями ПБХ как с положительными, так и с неоднозначными результатами [11, 15–18]. Клинические исследования показали, что пероральный прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут. хорошо переносится больными и оказывает положительный терапевтический эффект при холестатических заболеваниях печени, включая ПБХ [19]. Научные публикации отмечают, что прием УДХК у большинства пациентов улучшает биохимические маркеры холестаза (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза), замедляет прогрессирование ПБХ, отдалает трансплантацию печени и смерть у большинства пациентов, улучшая таким образом их выживаемость [20, 21]. Эффективность применения УДХК зависит от стадии заболевания: чем раньше (I–II стадия) начато лечение, тем оно эффективнее. Некоторые авторы считают, что выживаемость без трансплантации у пациентов с ранней стадией ПБХ, получавших УДХК, была эквивалентна таковой в контрольной группе здоровых людей, сопоставимой по возрасту и полу [22–24]. Применение УДХК при ПБХ задерживает гистологическую прогрессию заболевания и продлевает выживаемость пациентов без трансплантации печени, в связи с чем этот препарат рекомендуется в качестве терапии первой линии для всех пациентов с ПБХ [19, 25]. Несмотря на это, эффективность применения УДХК при ПБХ остается предметом дискуссий из-за отсутствия доказательств эффективности по жестким конечным точкам (например, выживаемость или выживаемость без трансплантации печени), особенно у пациентов, которые начали прием препаратов УДХК на поздних стадиях заболевания [2].

Механизм положительного эффекта УДХК до конца не изучен. Ясно одно, что он зависит как от ее физико-химических свойств, так и от ее метаболизма и энтерогепатической циркуляции. В связи с этим важно представлять метаболизм УДХК в норме, от каких факторов он зависит и как меняется при ПБХ.

### Метаболизм УДХК и образование конъюгатов с таурином и глицином

В норме в желчи человека присутствует около 5% УДХК. При пероральном применении препаратов УДХК для лечения холестатических заболеваний печени происходит увеличение ее фракции в желчи. После перорального приема большая часть УДХК всасывается путем пассивной диффузии в тонкой кишке и с венозной кровью воротной вены попадает в печень, где захватывается гепатоцитами. В печеночной клетке происходит конъюгирование боковой цепи УДХК с глицином или таурином (амидирование). Важно отметить, что примерно 75% УДХК конъюгирует с глицином, а около 25% – с таурином, как и первичные желчные кислоты [26]. Конъюгаты УДХК осуществляют энтерогепатическую циркуляцию. Конъюгированная с глицином или таурином УДХК в депротонированном состоянии поступает в печеночную желчь (рис. 1). И при нейтральном (рН 7,4) или слабощелочном физиологическом значении рН печеночной желчи глициновые и тауриновые конъюга-

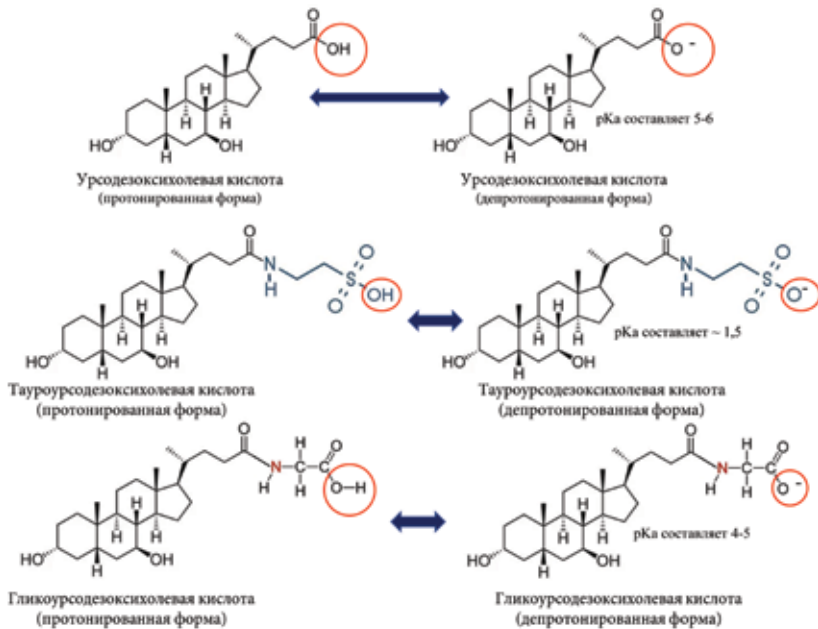


Рис. 1. Протонированная и депротонированная формы УДХК, ТУДХК, ГУДХК

ты УДХК находятся в ней в депротонированном состоянии, что не позволяет им проникать в холангиоциты через билиарный бикарбонатный «зонтик» [27, 28].

Последний создается вследствие секреции бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) БЭК. Бикарбонат, обладая буферными свойствами, поддерживает нейтральное или слабощелочное рН печеночной желчи, создает отрицательный заряд в надэпителиальном слое и поддерживает желчные кислоты в депротонированном состоянии [29]. Так как отрицательные заряды отталкиваются друг от друга, то желчные кислоты в ионизированной форме не подходят к апикальной поверхности холангиоцитов, что препятствует их проникновению в БЭК. Все это получило название билиарный бикарбонатный «зонтик».

В норме у здорового человека желчные кислоты, включая УДХК, в ионизированном (депротонированном) и конъюгированном с глицином и таурином состоянии поступают в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку. В кишечнике они благодаря своим детергентным свойствам принимают активное участие в эмульгировании и всасывании жиров и жирорастворимых витаминов.

#### Реакция конъюгатов УДХК с глицином и таурином на изменения рН печеночной желчи при ПБХ

В последние десятилетия появились научные данные об изменении рН печеночной желчи при ПБХ и его значении в развитии холангиопатии [27]. Было показано, что при ПБХ имеет место недостаточный синтез  $\text{HCO}_3^-$  холангиоцитами, недостаточное поступление бикарбоната в желчные протоки при одновременном его накоплении в БЭК [27, 30]. Имеются данные о том, что недостаточный синтез и поступление  $\text{HCO}_3^-$  в желчные протоки при ПБХ обусловлены снижением активности рецептора третьего типа инозитол-1,4,5-трисфосфата

( $\text{InsP}_3\text{R3}$ ) и хлор/бикарбонатного ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ )-анионообменника 2 (AE2), вызванным повышением активности микро-РНК 506 (*miR-506*) в холангиоцитах, выстилающих желчные протоки [30]. До настоящего времени не известны факторы, запускающие повышенную экспрессию гена *miR-506*.

В результате недостаточного поступления бикарбоната в желчные протоки при ПБХ происходит закисление рН печеночной желчи и защелачивание рН внутри мелких БЭК, что приводит к нарушению метаболизма глициновых (но не тауриновых) конъюгатов желчных кислот, включая УДХК. В основе этого нарушения лежат различия в физико-химических свойствах глициновых и тауриновых конъюгатов желчных кислот, определяющих их состояние протонирования и депротонирования в зависимости от рН окружающей среды. Степень протонирования и депротонирования желчных кислот зависит как от уровня рН печеночной желчи, так и от константы диссоциации (рКа) желчных кислот. Так, значения рКа для неконъюгированных желчных кислот составляют 5–6 [31, 32]. Вследствие амидирования желчных кислот, рКа снижается до значений 4–5 для конъюгатов с глицином и 1–2 для конъюгатов с таурином [31–33] (рис. 1).

Закисление рН печеночной желчи при ПБХ позволяет неконъюгированным желчным кислотам и их глициновым конъюгатам, имеющим высокие значения рКа, легко протонироваться [31, 32]. Низкие значения рКа тауриновых конъюгатов желчных кислот свидетельствуют о том, что они являются более сильными кислотами, чем глициновые конъюгаты. Поэтому конъюгированные с таурином желчные кислоты будут находиться в диссоциированной (депротонированной, ионизированной) форме даже при сильно кислых значениях рН печеночной желчи. Глициновые конъюгаты с более высокими значениями рКа являются слабыми кислотами, поэтому при малейшем изменении рН желчи в кислую сторону будут быстро переходить в протонированное состояние и благодаря этому легко преодолевать билиарный бикарбонатный «зонтик» для проникновения в мелкие БЭК [32].

#### Роль бикарбоната и рН печеночной желчи в защите мелких холангиоцитов от повреждающего действия желчных кислот

Первичный билиарный холангит – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с деструкцией, апоптозом и некрозом эпителия преимущественно мелких внутридольковых и септальных желчных протоков, с развитием дуктулопии и холестаза, в терминальной стадии которого развивается цирроз печени [1]. Развитие ПБХ уже в асимптоматической стадии заболевания связано с повреждением мелких холангиоцитов и развитием дуктулопии, приводящей к холестазу. До настоящего времени нет четкого представления, почему повреждаются при ПБХ именно мелкие холангиоциты, выстилающие внутридольковые, междольковые и септальные желчные протоки. Предполагается, что происходит это вследствие дисбаланса между факторами агрессии

(желчными кислотами печеночной желчи) и факторами защиты (билиарный бикарбонатный «зонтик») холангиоцитов [4].

Желчь является агрессивной средой для холангиоцитов, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки. Наличие в желчи желчных кислот, обладающих мощными детергентными свойствами, способно вызывать повреждение клеточных мембран холангиоцитов. Гидрофобные желчные кислоты проявляют цитотоксичность ко многим типам клеток [27]. Однако билиарные эпителиальные клетки желчных протоков человека, несмотря на воздействие на них очень высоких (миллимолярных) концентраций гидрофобных желчных кислот, не проявляют признаков цитотоксичности [34]. Эта устойчивость подразумевает наличие механизмов, защищающих холангиоциты от токсического воздействия желчных кислот в норме. К известным факторам защиты, которые поступают в желчь в процессе ее прохождения по желчным протокам, относят выработку и секрецию муцина и  $\text{HCO}_3^-$  холангиоцитами [35]. В физиологических условиях основной функцией БЭК является билиарная секреция бикарбоната, необходимого для поддержания нейтрального или слабощелочного pH печеночной желчи [29]. Такое pH поддерживает желчные кислоты в депротонированном состоянии.  $\text{HCO}_3^-$  вырабатывается холангиоцитами на всем протяжении билиарного дерева.

Выработка муциновых гликопротеидов осуществляется перибиллярными железами (ПБЖ) [36]. Последние располагаются в стенке только крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков и непосредственно связаны с их просветом. Вырабатываемый ПБЖ муцин наряду с бикарбонатом защищает холангиоциты от повреждающего действия желчных кислот только в крупных желчных протоках [35]. Холангиоциты крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков имеют двойную защиту: муцин, вырабатываемый ПБЖ, и бикарбонат.

Внутридольковые, междольковые и септальные желчные протоки, которые поражаются при ПБХ, перибиллярных желез не содержат, что сопровождается отсутствием в них муцина [36]. В результате на уровне внутридольковых, междольковых и септальных желчных протоков фактором защиты мелких БЭК служит только бикарбонат.

### **Влияние «дырявого» билиарного бикарбонатного «зонтика» на метаболизм УДХК при ПБХ**

Основным пусковым механизмом повреждения мелких БЭК и развития холестаза при ПБХ является поступление и накопление в холангиоцитах гидрофобных желчных кислот [4]. Механизм неконтролируемого поступления и накопления эндогенных желчных кислот в мелких БЭК связан со снижением защитной роли бикарбоната при ПБХ. Активно обсуждается теория «дырявого» билиарного бикарбонатного «зонтика» [27, 28, 37]. Эта теория основана на ряде клинических и экспериментальных работ, показывающих недостаточный синтез  $\text{HCO}_3^-$  холангиоцитами, его недостаточное поступление в желчные протоки при одновременном его

накоплении в БЭК при ПБХ [27, 30]. Недостаточный синтез и поступление  $\text{HCO}_3^-$  в просвет желчных протоков приводит к созданию так называемого «дырявого» билиарного бикарбонатного «зонтика». Это приводит к смещению pH внутрипротоковой (печеночной) желчи в слабокислую область и увеличение pH внутри холангиоцита в слабощелочную область [30].

Защелачивание pH печеночной желчи и защелачивание pH внутри мелких БЭК приводит к нарушению метаболизма глициновых (но не тауриновых) конъюгатов первичных желчных кислот, включая УДХК, поступлению их и накоплению в БЭК, что приводит к апоптозу мелких холангиоцитов, развитию дуктулопатии, с последующим развитием холестаза и токсического (детергентного) действия желчных кислот не только на холангиоциты, но и на гепатоциты по мере развития холестаза [4]. Наличие на апикальной поверхности крупных холангиоцитов муцинсодержащего гликокаликсного слоя защищает их от проникновения и повреждающего действия протонированных конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот. Поэтому они не вовлекаются в механизм развития ПБХ.

Длительный пероральный прием препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут. [19] приводит к значительному замещению гидрофобных первичных желчных кислот на менее токсичную и более гидрофильную УДХК. Однако соотношение глициновых ( $\frac{3}{4}$ ) и тауриновых ( $\frac{1}{4}$ ) конъюгатов УДХК при этом остается в пользу первых. Это сохраняет возможность протонирования и проникновения глициновых (но не тауриновых) конъюгатов УДХК в мелкие БЭК через «дырявый» билиарный бикарбонатный «зонтик» в той же степени, что и первичных желчных кислот при защелачивании печеночной желчи, происходящем у пациентов с ПБХ [4, 27]. Слабощелочное pH внутри мелких БЭК приводит к депротонированию (что замедляет их выход из холангиоцитов) и накоплению желчных кислот, включая УДХК, в холангиоцитах. Внутриклеточное накопление глициновых конъюгатов УДХК является предпосылкой для их цитотоксических (детергентных) эффектов [27]. Однако из-за гидрофильных свойств УДХК ее детергентные (токсичные, повреждающие) свойства меньше, чем у первичных желчных кислот, что и приводит к положительному терапевтическому эффекту.

При этом тауриновые конъюгаты УДХК остаются в депротонированном состоянии и не преодолевают билиарный бикарбонатный «зонтик» [4]. И так как тауриновые конъюгаты УДХК, имеющие низкие рKa, находятся в печеночной желчи в депротонированном состоянии, то даже при кислом pH печеночной желчи при ПБХ они не будут проникать внутрь БЭК и не будут оказывать повреждающее на холангиоциты действие. Но тауриновых конъюгатов УДХК в печеночной желчи в три раза меньше, чем глициновых конъюгатов. Исходя из этих представлений для более эффективной приостановки прогрессирования ПБХ необходимо увеличить поступление тауриновых конъюгатов желчных кислот в печеночную желчь. Достичь этого можно посредством замещения глициновых конъюгатов в печеночной желчи на тауриновые. Или для уменьшения поступле-

ния глициновых конъюгатов желчных кислот в БЭК необходимо добиться защелачивания печеночной желчи. Последнее в настоящее время невозможно из-за отсутствия соответствующих механизмов и препаратов.

### Применение ТУДХК и ее метаболизм при ПБХ

Вышеупомянутые фундаментальные и клинические исследования показывают, что ионизированные (депротонированные, имеющие отрицательный заряд) тауриновые конъюгаты желчных кислот не способны преодолевать билиарный бикарбонатный «зонтик» и проникать в холангиоциты [34, 38–40]. Эти данные позволили предположить потенциальную возможность использования ТУДХК для лечения холестатических заболеваний печени [41, 42].

Несмотря на то, что УДХК стала признанным препаратом в гепатологии, были проведены исследования с ее тауриновым конъюгатом – ТУДХК, которая представляет собой естественный компонент желчи человека, но в очень малых количествах. У пациентов с ПБХ ТУДХК применяли в дозах 500, 1000 и 1500 мг в сутки [43]. Не было выявлено существенной разницы между тремя дозами [43]. При приеме ТУДХК значительно улучшаются сывороточные показатели печеночных ферментов, связанных с холестазом и цитолизом, и возникают благоприятные изменения в составе желчных кислот в желчи. Во время приема препарата печеночная желчь обогащается ТУДХК, что указывает на замещение первичных желчных кислот. Показано, что низкая доза (500 мг) ТУДХК была достаточной для достижения удовлетворительного обогащения желчи тауриновыми конъюгатами УДХК и улучшения биохимических показателей [43]. Проведенные исследования с подобными результатами позволяют предположить, что целесообразной является ежедневная доза около 10 мг/кг массы тела в сутки [43, 44]. Также прием ТУДХК способствует сохранению клинико-функциональной стабильности в период ожидания пациентами с ПБХ трансплантации печени в терминальной стадии [44]. При этом прием неконъюгированной УДХК в терминальной стадии ПБХ такими свойствами не обладает. Механизм положительного эффекта ТУДХК у пациентов с ПБХ достигается благодаря ее низкой константе диссоциации ( $pK_a$  1,5–2). В результате ТУДХК находится в ионизированном (депротонированном) состоянии в закисленной печеночной желчи при ПБХ. Депротонированное состояние позволяет ей включаться в энтерогепатическую циркуляцию и замещать большую часть конъюгированных с глицином первичных желчных кислот на тауроурсодезоксихолат. Это приводит к значительному снижению количества глициновых конъюгатов первичных желчных кислот наряду со значительным возрастанием в печеночной желчи ТУДХК. Однако полного замещения глициновых конъюгатов на тауриновые, к сожалению, не происходит, и достичь этого невозможно. Тем не менее даже неполное замещение глициновых конъюгатов желчных кислот на тауриновые значительно уменьшает поступление и повреждающее действие первых на холангиоциты, а в стадии развернутого холестаза и на гепатоциты. Исходя из

патогенетических механизмов, ТУДХК должна способствовать более существенной приостановке прогрессирования ПБХ, чем при приеме неконъюгированной УДХК. Замедление скорости прогрессирования ПБХ будет зависеть от количества замещенных глициновых конъюгатов и от стадии заболевания.

У больных ПБХ выявляется снижение глицин/тауринового коэффициента, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, которая направлена на поддержание желчных кислот в депротонированном состоянии [45–48]. Требуется проведение дальнейших многоцентровых с длительным приемом препарата исследований по определению эффективности применения ТУДХК. Применение препарата ТУДХК в асимптоматической и на ранних стадиях заболевания должно быть особенно эффективно.

При положительном ответе пациентов на пероральный прием УДХК, ТУДХК и хорошей переносимости препаратов терапию следует продолжать пожизненно.

### Применение обетихоловой кислоты при ПБХ

Хотя лечение УДХК у большинства пациентов показывает хороший клинический результат, остаются примерно 30–40% больных с ПБХ, которые адекватно не реагируют на терапию, что сопровождается высоким риском прогрессирования заболевания и серьезных осложнений [49]. Эффективными для лечения пациентов с холестатическими заболеваниями печени, не отвечающими адекватно на УДХК, считаются препараты, являющиеся агонистами фарнезоид-Х-рецепторов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами [25]. В связи с этим в настоящее время изучается обетихоловая кислота (ОХК) в качестве терапии у пациентов с ПБХ, которые не отвечают на лечение УДХК [50]. В этих случаях лечение продолжают в комбинации УДХК с ОХК. ОХК в 2016 г. была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США и в 2017 г. Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [49, 51, 52] и лицензирована в качестве терапии второй линии для применения у пациентов с ПБХ, не имеющих адекватного ответа на УДХК, или в качестве монотерапии у взрослых, не переносящих УДХК [49, 51, 52]. Основанием для одобрения послужило снижение уровня щелочной фосфатазы, которая является одним из биомаркеров ПБХ, что свидетельствует о клиническом улучшении [52].

ОХК – это полусинтетическое производное хенодезоксихоловой желчной кислоты, известное также как 6 $\alpha$ -этил-хенодезоксихоловая кислота, которая обладает сильным сродством к ядерному фарнезоид-Х-рецептору (FXR) (рис. 2) [53]. ОХК, являясь мощным селективным агонистом FXR, обладает выраженными свойствами подавления синтеза желчных кислот при холестатических заболеваниях печени через транскрипцию гена *CYP7A1* [54]. Одновременно с угнетением синтеза желчных кислот ОХК через FXR индуцирует экспрессию белка-насоса для экспорта желчных кислот (Bile Salt Export Pump, BSEP), который отвечает за выведение желчных кислот из гепатоцита [3, 54]. В результате происходит защита печеночных клеток от накопле-

ния и токсического (детергентного) действия желчных кислот [55].

Клинические исследования препаратов ОХК при ПБХ свидетельствуют о хорошей переносимости и значительном улучшении биохимических показателей печени, связанных с холестазом [49, 52]. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования третьей фазы, в котором ОХК (5 или 10 мг) сравнивали с плацебо, показали, что примерно у 50% пациентов было достигнуто значительное снижение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови – маркера, предсказывающего прогрессирование заболевания при ПБХ [49]. Кожный зуд был наиболее распространенным нежелательным явлением у пациентов с ПБХ и зависел от дозы ОХК [51]. По данным X. Li и соавт. [51], в группе комбинированной терапии кожный зуд встречался чаще (61,3%), чем в группе монотерапии (42,3%). У пациентов с ПБХ доза ОХК 5 мг в сутки является более эффективной, чем дозы ОХК 10 мг ( $p=0,001$ ), 25 мг ( $p=0,06$ ) и 50 мг ( $p=0,04$ ), с наименьшим риском возникновения побочных эффектов [52].

### Метаболизм обетихоловой кислоты при пероральном приеме пациентами с ПБХ

ОХК в тонком кишечнике захватывается энтероцитами и далее переправляется с венозной кровью воротной вены в гепатоциты, где подвергается конъюгированию с глицином ( $\frac{3}{4}$ ) и таурином ( $\frac{1}{4}$ ) в таком же соотношении, как и первичные желчные кислоты. Механизм действия ОХК заключается в подавлении синтеза первичных желчных кислот через FXR, что сопровождается уменьшением их количества в гепатоцитах и печеночной желчи, а также вследствие замещения первичных желчных кислот на обетихоловую кислоту. Индукция экспрессии белков-транспортеров желчных кислот на мембране гепатоцитов приводит к уменьшению содержания желчных кислот в печеночных клетках, что очень важно для предотвращения их повреждающего действия на мембранные структуры гепатоцитов. В то же время на фоне приема ОХК и повышенного поступления желчных кислот в печеночную желчь происходит увеличение заброса желчных кислот в общий кровоток в связи с наличием дуктулопии и внутрипеченочного холестаза при ПБХ. И чем более выражен холестаз, тем больше заброс ОХК в общий кровоток и выше вероятность развития нежелательного побочного эффекта – кожного зуда. Поступление в общий кровоток повышенного количества ОХК приводит к тому, что в процесс ее выведения из организма включаются почки и кожа. ОХК при попадании на нервные окончания вследствие своих сильных детергентных (на липидные компоненты миелиновой оболочки нервных волокон) и раздражающих свойств вызывает усиление кожного зуда, что и имеет дозозависимый эффект [51, 52].

Несмотря на уменьшение накопления и повреждающее действие желчных кислот на гепатоциты, прием ОХК не уменьшает токсического, повреждающего действия на холангиоциты, что связано с ее метаболизмом. Преобладающие глициновые конъюгаты первичных желчных кислот и ОХК в закисленной печеночной желчи

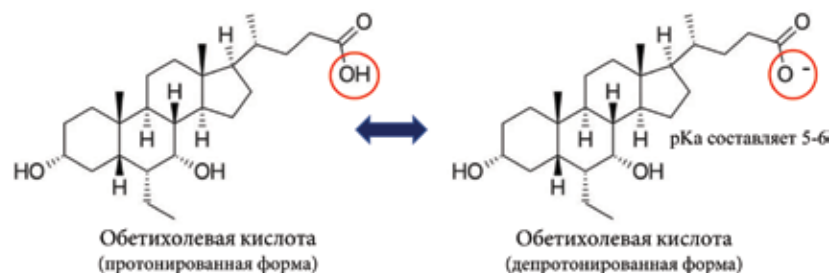


Рис. 2. Формула протонированной и депротонированной формы обетихоловой кислоты

больных ПБХ подвергаются протонированию (рис. 2), что способствует преодолению билиарного бикарбонатного «зонтика» глициновыми конъюгатами ОХК и попаданию их в холангиоциты. Происходит накопление и повреждающее действие глициновых конъюгатов первичных желчных кислот и ОХК на холангиоциты в связи с изменением pH печеночной желчи в кислую область и защелачиванием цитозоля БЭК у пациентов с ПБХ. ОХК не рекомендуется назначать пациентам с далеко зашедшей стадией ПБХ [51, 52].

На основании различных механизмов действия УДХК и ОХК рекомендована комбинированная терапия с использованием обоих препаратов при рефрактерном ПБХ. Комбинированное применение УДХК и ОХК приводит к положительному терапевтическому эффекту вследствие подавления синтеза первичных желчных кислот обетихоловой кислотой и замещения токсичных гидрофобных первичных желчных кислот на более гидрофильную и менее токсичную для холангиоцитов и гепатоцитов УДХК.

Исходя из описанных механизмов действия препаратов желчных кислот, более эффективным должно быть применение комбинации ТУДХК и ОХК. Применение ОХК в комбинации с тауроурсодезоксихолатом может стать жизненно важным средством фармакотерапии для пациентов с ПБХ [51].

Повысить терапевтическую эффективность ОХК, вероятно, можно за счет ее конъюгирования с таурином (амидирование боковой цепи ОХК) и сульфатирования у третьего углеродного атома циклопентанпергидрофенантренового кольца, что будет способствовать уменьшению ее токсических свойств, повышению растворимости в воде и выведению из организма с мочой [56, 57].

### Применение норУДХК при холестатических заболеваниях

В качестве альтернативы УДХК или для одновременного применения с ней описано применение норУДХК для лечения ряда холестатических заболеваний печени и желчевыводящих путей [58]. НорУДХК представляет собой производное (гомолог) УДХК с укороченной (отсутствует одна метильная группа) боковой цепью, обладающей относительной устойчивостью к конъюгации боковой цепи с глицином или таурином (амидированию) (рис. 3) [59].

Нордигидроксижелчные кислоты, такие как норУДХК, выделяются в желчь частично в неизменном виде,

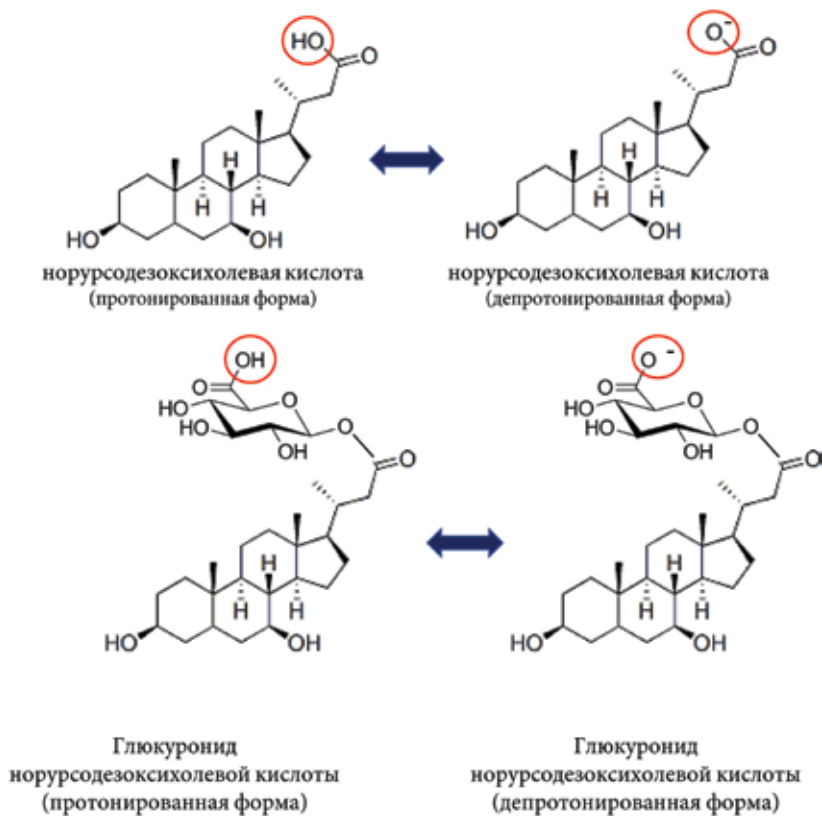


Рис. 3. Формулы норурсодезоксихолевой кислоты и ее глюкуронида в протонированной и депротонированной форме

а частично – в виде глюкуронида или сульфатконъюгата [59, 60]. У человека большая часть норУДХК подвергается в гепатоцитах конъюгации боковой цепи с глюкуроновой кислотой, а не амидированию с глицином или таурином [61].

Вследствие глюкуронирования, а не амидирования боковой цепи норУДХК приобретает уникальные физиологические и фармакологические свойства: она способна подвергаться холегепатическому шунтированию вместо полного энтерогепатического цикла (рис. 4) [61–63].

В результате глюкуронирования боковой цепи отмечается значительная почечная элиминация глюкуронида С-23 эфира норУДХК [61]. Почечная экскреция, вероятно, является результатом выведения сложного эфира глюкуронида норУДХК из гепатоцита в плазму крови через базолатеральную мембрану с использованием MRP-транспортёров в печеночных клетках, которые осуществляют АТФ-зависимый экспорт желчных кислот через базолатеральную мембрану (рис. 4) [64].

НорУДХК считается гипержелчегонной желчной кислотой из-за холегепатического шунтирования [61, 65]. По результатам исследований на животных было показано, что физико-химические свойства молекулы эфира глюкуронида норУДХК способствуют осуществлению желчепеченочного (холегепатического) шунтирования, что приводит к ее постоянному потоку через БЭК желчных протоков, и это может иметь терапевтическое значение [61]. Считается, что благодаря

своим гидрофильным свойствам, глюкуронированию боковой цепи и относительной устойчивости к конъюгированию с глицином и таурином норУДХК является перспективным фармакологическим препаратом для лечения целого ряда холестатических заболеваний печени и желчевыводящих путей. НорУДХК была успешно протестирована в клинических условиях у пациентов с первичным склерозирующим холангитом [58]. Проведено двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое сравнительное исследование фазы III по пероральному применению норУДХК в дозе 1500 мг/сут. для лечения первичного склерозирующего холангита.

Применение норУДХК привело к дозозависимому снижению уровня щелочной фосфатазы и других печеночных ферментов в сыворотке крови после 12 недель лечения [66]. НорУДХК была эффективна как у пациентов, ранее принимавших УДХК (независимо от того, отвечали они на терапию УДХК или нет), так и у пациентов, не принимавших ранее УДХК [66, 67]. Переносимость препарата, по данным авторов, была хорошей, а количество нежелательных явлений, связанных с лечением, было одинаковым во всех группах [58, 66].

### Метаболизм норУДХК при пероральном приеме

Механизм действия, опосредующий благоприятные эффекты норУДХК, остается предметом продолжающихся исследований [68, 69]. U. Veuers и соавт. высказывают предположение, что скорее всего норУДХК, проходя через холангиоциты, стимулирует секрецию бикарбоната БЭК для поддержания защитного билиарного бикарбонатного «зонтика» [70]. Однако данное высказывание не подтверждается экспериментальными исследованиями [71]. G.U. Denk и соавт. [71] показали, что применение норУДХК оказывает желчегонное действие только в нормальной изолированной перфузированной печени крысы, а в экспериментальной модели индуцированного холестаза не оказывает антихолестатического действия. А вот тауриновый конъюгат норУДХК (ТнорУДХК) был эффективен, хотя и уступал тауриновому конъюгату УДХК [71].

Косвенно эти данные указывают на другой механизм действия норУДХК. Физико-химические свойства норУДХК позволяют представить следующий механизм ее метаболизма. После всасывания в кишечнике норУДХК попадает через систему воротной вены в печень, где захватывается гепатоцитами. В печеночных клетках происходит глюкуронирование боковой цепи норУДХК (с образованием глюкуронидов норУДХК), что придает ей свойства очень слабой кислоты, и, попадая в печеночную желчь, норУДХК протонируется и, легко преодолевая билиарный бикарбонатный «зонтик», поступает в холангиоциты. При нормальном рН цитозоля БЭК она выводится в перибиллярное пространство и, попадая в кровь, транспортируется в гепатоциты и общий кровоток (рис. 4). Та часть глюкуронидов норУДХК, которая попала в печеночные клетки, снова включается в холегепатическую циркуляцию и частично за счет эфлюкса поступает в общий кровоток [64]. И лишь незначительная часть глюку-



ронидов норУДХК включается в энтерогепатическую циркуляцию. Происходит частичное замещение первичных желчных кислот на глюкуроноид норУДХК, которая обладает меньшим токсическим действием на гепатоциты и БЭК за счет образования эфиров с глюкуроновой кислотой. Та часть глюкуроноидов норУДХК, которая поступает в общий кровоток, благодаря наличию в молекуле глюкуроновой кислоты легко выводится из организма почками [61]. Вероятнее всего этот механизм и лежит в основе положительного эффекта норУДХК, полученного при применении у пациентов с первичным склерозирующим холангитом [58].

Однако при ПБХ нарушается поступление бикарбоната в желчные протоки, происходит закисление печеночной желчи и защелачивание рН внутри холангиоцитов. Это может приводить к тому, что глюкуроноиды норУДХК будут очень легко протонироваться (из-за закисления рН печеночной желчи) и, преодолевая билиарный бикарбонатный «зонтик», поступать в холангиоциты. Так как внутри БЭК при ПБХ происходит защелачивание цитозоля, то глюкуроноиды норУДХК могут частично депротонироваться и их выход в перибиллярное пространство ухудшится. Это приведет к задержке и накоплению глюкуроноидов норУДХК в холангиоцитах с последующим повреждающим действием, хотя и в меньшей степени, чем первичные желчные кислоты, вследствие своей гидрофильности и глюкуронирования боковой цепи. Вероятно, именно этим механизмом можно объяснить отсутствие антихолестатического эффекта в экспериментальной модели индуцированного холестаза [71]. При этом G.U. Denk и соавт. [71] показали, что для достижения антихолестатического эффекта необходима конъюгация норУДХК с таурином. Эти данные также укладываются в концепцию влияния рН печеночной желчи на метаболизм глициновых и тауриновых конъюгатов желчных кислот в зависимости от того, сильной или слабой кислотой является конъюгат. Тауриновые конъюгаты норУДХК являются сильной кислотой, и они не будут протонироваться в печеночной желчи, поступать в БЭК, участвовать в холегепатической циркуляции. При этом ТнорУДХК будет участвовать в энтерогепатической циркуляции и будет замещать первичные желчные кислоты. Это может быть объяснением полученного G.U. Denk и соавт. [71] результата эффективности ТнорУДХК подобного тауриновому конъюгату УДХК. Можно также повысить терапевтическую эффективность и ТнорУДХК посредством сульфатирования или глюкуронирования третьего углеродного атома циклопентанпергидрофенантренового кольца, что должно снизить ее токсические свойства, повысить растворимость в воде и выведение из организма с мочой [56, 57, 61].

### Заключение

Лечение ПБХ остается сложной задачей, так как не определена причина, вызывающая это хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени. Успехи в использовании гидрофильных желчных кислот для лечения ПБХ связаны с прогрессом в изучении физико-химических свойств желчных кислот и раскрытии

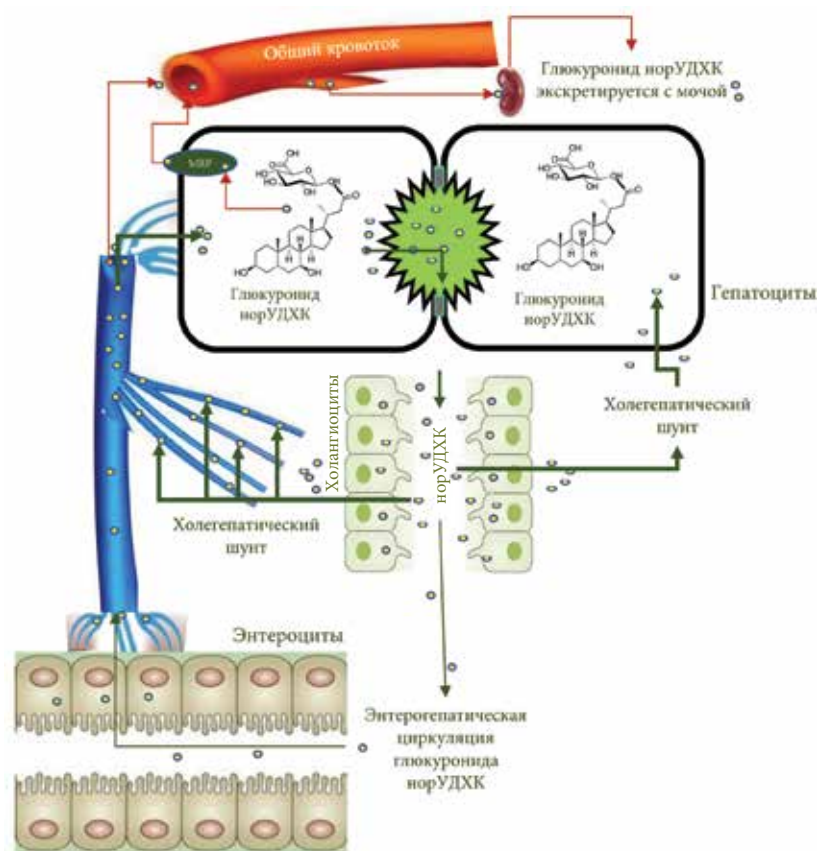


Рис. 4. Холегепатическое (холепеченочное) шунтирование и метаболизм глюкуроноида норУДХК

патогенетических механизмов развития повреждения холангиоцитов и появления первых признаков этого заболевания. Применение препаратов желчных кислот (УДХК, ТУДХК, ОХК, норУДХК) для лечения ПБХ привело к замедлению прогрессирования заболевания и улучшению качества жизни этих пациентов. К сожалению, лечение ПБХ препаратами желчных кислот не сопровождается полным излечением заболевания. Раскрытие механизмов, лежащих в основе положительного терапевтического эффекта этих препаратов и описанных в этом обзоре, показывает ограниченность эффективности препаратов желчных кислот. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых, более эффективных препаратов и методов лечения этого холестатического заболевания. При этом при разработке новых препаратов должны учитываться данные по механизму развития начальных признаков ПБХ, по метаболизму различных форм и конъюгатов гидрофильных желчных кислот, используемых для лечения этого заболевания, а также и новые мишени, раскрытые при более глубоком изучении патофизиологии заболевания [4, 72]. Исходя из изложенных в обзоре механизмов положительных эффектов препаратов гидрофильных желчных кислот, с целью повышения эффективности и получения меньшего количества побочных эффектов необходимо разрабатывать новые препараты, содержащие в боковой цепи тауриновые конъюгаты желчных

кислот, а также содержащие глюкуроновую кислоту или сульфогруппу у третьего углеродного атома циклопентанперигидрофенантренового кольца. Тауриновые конъюгаты будут поддерживать депротонированную форму желчных кислот в закисленной печеночной желчи пациентов с ПБХ, а сульфогруппа или глюкуроновая кислота – способствовать уменьшению токсических свойств, повышению растворимости в водной среде и выведению из организма через почки. При этом всасывание в кишечнике таких препаратов уменьшится, что необходимо будет учитывать при подборе дозировки препарата. Такие препараты должны лучше купировать симптомы и оказывать дальнейшее сдерживание прогрессирования ПБХ. Разработку этих препаратов и проведение экспериментальных и многоцентровых исследований можно ожидать в ближайшее время.

После 35 лет использования УДХК как уникального средства выбора для пациентов с ПБХ были определены ряд мишеней, основанных на более глубоком знании патофизиологии заболевания. Речь идет об открытии нарушения механизмов образования бикарбоната холангиоцитами при ПБХ вследствие снижения активности изоформы 3 инозитол-1,4,5-трисфосфатного рецептора и хлор/бикарбонатного анионообменника 2, вызванного повышением активности *miR-506*. Это может послужить основанием для разработки в будущем новых препаратов, направленных на локальное снижение активности *miR-506* или активацию АЕ2 анионообменника в холангиоцитах. Вероятно, это будет одним из новых терапевтических подходов в лечении ПБХ в дополнение или для замены имеющихся способов применения гидрофильных желчных кислот. ☉

## Литература

1. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Primary biliary cholangitis: primary autoimmune disease or primary secretory defect. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 17 (9): 863–870.
2. Cabrera D., Arab J.P., Arrese M. UDCA, NorUDCA, and TUDCA in liver diseases: a review of their mechanisms of action and clinical applications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019; 256: 237–264.
3. Reshetnyak V.I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7341–7360.
4. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5292–5304.
5. Floreani A., Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur. J. Intern. Med.* 2018; 47: 1–5.
6. Leuschner U., Kurtz W. Treatment of primary biliary cirrhosis and cholestatic disorders with ursodeoxycholic acid. *Lancet.* 1987; 2 (8557): 508.
7. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology.* 2015; 62 (5): 1620–1622.
8. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (45): 7250–7262.
9. Poupon R., Chrétien Y., Poupon R.E., et al. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet.* 1987; 1 (8537): 834–836.
10. Poupon R.E., Balkau B., Eschwège E., Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (22): 1548–1554.
11. Lindor K.D., Dickson E.R., Baldus W.P., et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1994; 106 (5): 1284–1290.
12. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2019; 69 (1): 394–419.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67 (1): 145–172.
14. Абсандрэ К.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г. и др. Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолевой кислотой: кто виноват и что делать? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 14–18.
15. Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V., et al. The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1994; 19 (5): 1149–1156.
16. Poupon R.E., Poupon R., Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330 (19): 1342–1347.
17. Combes B., Carithers R.L.Jr., Maddrey W.C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1995; 22 (3): 759–66.
18. Parés A., Caballería L., Rodés J., et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2000; 32 (4): 561–566.
19. Position paper of the Italian association for the study of the liver (AISF): management and treatment of primary biliary cholangitis. *Dig. Liver Dis.* 2024; 56 (9): 1461–1474.
20. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291–308.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51 (2): 237–67.

22. Corpechot C., Carrat F., Bahr A., et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 128 (2): 297–303.
23. Ter Borg P.C., Schalm S.W., Hansen B.E., et al. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (9): 2044–2050.
24. Angulo P., Dickson E.R., Therneau T.M., et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J. Hepatol.* 1999; 30 (5): 830–835.
25. Ильинский И.М., Цирульникова О.М. Первичный билиарный холангит. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (1): 162–170.
26. Carey M.C. Physical-chemical properties of bile acids and their salts. In: Danielsson H., Sjövall J., eds. *Sterols and Bile Acids*. Amsterdam: Elsevier, 1985; 345–403.
27. Hohenester S., Wenniger L.M., Paulusma C.C., et al. A biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2012; 55 (1): 173–183.
28. Maillette de Buy Wenniger L.J., Hohenester S., Maroni L., et al. The cholangiocyte glycocalyx stabilizes the 'biliary HCO<sub>3</sub> umbrella': an integrated line of defense against toxic bile acids. *Dig. Dis.* 2015; 33 (3): 397–407.
29. Banales J.M., Prieto J., Medina J.F. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (22): 3496–34511.
30. Van Niekerk J., Kersten R., Beuers U. Role of bile acids and the biliary HCO<sub>3</sub>-umbrella in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver. Dis.* 2018; 22 (3): 457–479.
31. Bortolini O., Bernardi T., Fantin G., et al. Relative acidity scale of glycine- and taurine-conjugated bile acids through ESIMS measurements. *Steroids*. 2011; 76: 596–602.
32. Pavlović N., Goločorbin-Kon S., Đanić M., et al. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1283.
33. Fini A., Ferocia G., Roda A. Acidity in bile acid systems. *Polyhedron*. 2002; 21: 1421–1427.
34. Hofmann A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009; 14: 2584–2598.
35. Matsubara T., Kozaka K., Matsui O., et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45 (2): 416–436.
36. Carpino G., Cardinale V., Onori P., et al. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intrahepatic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J. Anat.* 2012; 220 (2): 186–99.
37. Prieto J., Banales J.M., Medina J.F. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr. Opin Gastroenterol.* 2021; 37 (2): 91–98.
38. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Physiology of cholangiocytes. in: physiology of the gastrointestinal tract, 4th ed. Netherlands: Elsevier, 2006; 1505–1533.
39. Tabibian J.H., Masyuk A.I., Masyuk T.V., et al. Physiology of cholangiocytes. *Compr. Physiol.* 2013; 3: 541–565.
40. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Larusso N.F. Physiology of cholangiocytes. In: Said H.M. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 6th ed. Netherlands: Elsevier, 2018; 1003–1023.
41. Setchell K.D., Rodrigues C.M., Podda M., Crosignani A. Metabolism of orally administered tauroursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1996; 38 (3): 439–446.
42. Beuers U., Throckmorton D.C., Anderson M.S., et al. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology*. 1996; 110 (5): 1553–1563.
43. Crosignani A., Battezzati P.M., Setchell K.D., et al. Tauroursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis. A dose-response study. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41 (4): 809–815.
44. Caglieris S., Giannini E., Dardano G., et al. Tauroursodeoxycholic acid administration as adjuvant therapy in cirrhotic patients on transplantation waiting lists. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47 (34): 1045–7. PMID: 11020875.
45. Williams C.N. Bile-acid metabolism and the liver. *Clin. Biochem.* 1976; 9 (3): 149–152.
46. García-Marín J.J., González J., Esteller A. Influence of dehydrocholate on bilirubin transport into bile in the rat. *Digestion*. 1986; 33 (2): 80–88.
47. Harnisch L.O., Mihaylov D., Bein T., et al. A reduced glycine-to-aurine ratio of conjugated serum bile acids signifies an adaptive mechanism and is an early marker of outcome in acute respiratory distress syndrome. *Intern. Emerg. Med.* 2023; 18 (2): 607–615.
48. Medeot A.C., Boaglio A.C., Salas G., et al. Tauroursodeoxycholate prevents estradiol 17β-d-glucuronide-induced cholestasis and endocytosis of canalicular transporters by switching off pro-cholestatic signaling pathways. *Life Sci.* 2024; 352: 122839.
49. Wong L.L., Hegade V.S., Jones D.E.J. What comes after ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis? *Dig. Dis.* 2017; 35 (4): 359–366.
50. Ali A.H., Lindor K.D. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (13): 1809–1815.
51. Li X., Liao M., Pan Q., et al. Combination therapy of obeticholic acid and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cholangitis who respond incompletely to ursodeoxycholic acid: a systematic review. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 32 (9): 1116–1122.
52. Kulkarni A.V., Tevethia H.V., Arab J.P., et al. Efficacy and safety of obeticholic acid in liver disease—A systematic review and meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2021; 45 (3): 101675.
53. Abenavoli L., Procopio A.C., Fagoonee S., et al. primary biliary cholangitis and bile acid farnesoid X receptor agonists. *Diseases*. 2020; 8 (2): 20.
54. Hirschfield G.M., Mason A., Luketic V., et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2015; 148 (4): 751–761.e8.

55. Medford A., Childs J., Little A., et al. Emerging therapeutic strategies in the fight against primary biliary cholangitis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2023; 11 (4): 949–957.
56. Lööf L., Hjertén S. Partial purification of a human liver sulphotransferase active towards bile salts. *Biochim. Biophys. Acta.* 1980; 617 (2): 192–204.
57. Alnouti Y. Bile Acid sulfation: a pathway of bile acid elimination and detoxification. *Toxicol. Sci.* 2009; 108 (2): 225–246.
58. Halilbasic E., Steinacher D., Trauner M. Nor-ursodeoxycholic acid as a novel therapeutic approach for cholestatic and metabolic liver diseases. *Dig. Dis.* 2017; 35 (3): 288–292.
59. Yoon Y.B., Hagey L.R., Hofmann A.F., et al. Effect of side-chain shortening on the physiologic properties of bile acids: hepatic transport and effect on biliary secretion of 23-nor-ursodeoxycholate in rodents. *Gastroenterology.* 1986; 90 (4): 837–852.
60. Cohen B.I., Hofmann A.F., Mosbach E.H., et al. Differing effects of nor-ursodeoxycholic or ursodeoxycholic acid on hepatic histology and bile acid metabolism in the rabbit. *Gastroenterology.* 1986; 91 (1): 189–197.
61. Hofmann A.F., Zakko S.F., Lira M., et al. Novel biotransformation and physiological properties of norursodeoxycholic acid in humans. *Hepatology.* 2005; 42 (6): 1391–1398.
62. Xia X., Francis H., Glaser S., et al. Bile acid interactions with cholangiocytes. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (22): 3553–3563.
63. Glaser S.S., Alpini G. Activation of the cholehepatic shunt as a potential therapy for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009; 49 (6): 1795–1797.
64. Zelcer N., Reid G., Wielinga P., et al. Steroid and bile acid conjugates are substrates of human multidrug-resistance protein (MRP) 4 (ATP-binding cassette C4). *Biochem J.* 2003; 371 (Pt 2): 361–367.
65. Halilbasic E., Fiorotto R., Fickert P., et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in *Mdr2*<sup>-/-</sup> mice. *Hepatology.* 2009; 49 (6): 1972–81.
66. Fickert P., Hirschfield G.M., Denk G., et al. Norursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67 (3): 549–558.
67. Trauner M., Fickert P., Hirschfield G., et al. Norursodeoxycholic acid (norUDCA) improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis (PSC) independent of ursodeoxycholic acid (UDCA) pre-treatment and response. *Hepatology.* 2016; 64: 111A.
68. Bonus M., Sommerfeld A., Qvartskhava N., et al. Evidence for functional selectivity in TUDC- and norUDCA-induced signal transduction via  $\alpha(5)\beta(1)$  integrin towards choleresis. *Sci. Rep.* 2020; 10: 5795.
69. Zhu C., Boucheron N., Müller A.C., et al. 24-Norursodeoxycholic acid reshapes immunometabolism in CD8<sup>+</sup> T cells and alleviates hepatic inflammation. *J. Hepatol.* 2021; 75 (5): 1164–1176.
70. Beuers U., Hohenester S., de Buy Wenniger L.J., et al. The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology.* 2010; 52 (4): 1489–1996.
71. Denk G.U., Maitz S., Wimmer R., et al. Conjugation is essential for the anticholestatic effect of Norursodeoxycholic acid in tauro lithocholic acid-induced cholestasis in rat liver. *Hepatology.* 2010; 52 (5): 1758–1768.
72. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Mechanism of formation and significance of antimito chondrial autoantibodies in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Explor. Immunol.* 2024; 4: 624–639.

## Bile Acids in Primary Biliary Cholangitis as a Damaging Factor for Cholangiocytes and as Drugs

V.I. Reshetnyak, PhD, Prof., I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS

*Russian University of Medicine, Moscow*

Contact person: Vasily I. Reshetnyak, vasily.reshetnyak@yandex.ru

*A comprehensive understanding of the aetiological and pathogenetic mechanisms underlying the development of any given disease is essential for the effective treatment of that disease. The aetiology of primary biliary cholangitis (PBC), a chronic, slowly progressive cholestatic liver disease, remains unknown. An understanding of the physicochemical properties of various bile acids and the adaptive responses of cholangiocytes and hepatocytes to them have provided an important basis for the development of relatively effective bile acid-based drugs that can potentially slow disease progression. Advances in the use of hydrophilic bile acids for the treatment of PBC are also associated with the discovery of pathogenetic mechanisms of the development of cholangiocyte damage and the appearance of the first signs of this disease. For 35 years, ursodeoxycholic acid (UDCA) has been a unique agent of choice for the treatment of patients with PBC. In recent years, there has been an expansion in the list of hydrophilic bile acids that are used to treat cholestatic liver disease, including PBC. In addition to UDCA, the potential use of obeticholic acid (OCA), tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) and norursodeoxycholic acid (norUDCA) as pharmaceutical agents is also considered. The review presents a discussion of the pathogenetic rationale for the treatment of PBC with various bile acid preparations. Emphasis is placed on the mechanisms explaining the positive therapeutic effects and potentialities of each of the bile acids as a drug based on the understanding of the pathogenesis of the initial stages of PBC.*

**Keywords:** primary biliary cholangitis, treatment of primary biliary cholangitis with bile acids, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, tauroursodeoxycholic acid, noroursodeoxycholic acid



Москва,  
пр-кт Академика  
Сахарова, 12, Аналитический центр  
при Правительстве РФ

**27–28 мая 2025**

Научно-практическая  
конференция  
с международным участием

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

Сайт трансляции:  
[gastrods.ru](http://gastrods.ru)



**Регистрация бесплатная**  
Подробная информация  
на сайте конференции  
[www.gastrods.ru](http://www.gastrods.ru)



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента, Москва

<sup>3</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр  
колопроктологии  
им. А.Н. Рыжих,  
Москва

# Маршрутизация пациентов с синдромом короткой кишки: пути улучшения

Т.Н. Кузьмина, д.м.н.<sup>1</sup>, К.А. Никольская, к.м.н.<sup>1,2</sup>, О.В. Князев, д.м.н.<sup>1,3</sup>,  
А.В. Сергеева<sup>1</sup>, О.В. Ахмадуллина, к.м.н.<sup>1</sup>, О.А. Смирнова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
И.А. Ли, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Карине Аксельевна Никольская, k.nikolskaya@mknc.ru

Для цитирования: Кузьмина Т.Н., Никольская К.А., Князев О.В. и др. Маршрутизация пациентов с синдромом короткой кишки: пути улучшения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-68-72

*Крайне редкая частота синдрома короткой кишки, неравномерная распространенность, необходимость наблюдения специалистами различных профилей, отсутствие единого регистра в РФ затрудняют формирование единообразного алгоритма наблюдения и лечения. Также имеются сложности в организации «маршрута» пациента от момента установления диагноза до начала регулярной терапии за пределами стационара, в амбулаторных условиях или дневном стационаре. Длительная, практически пожизненная терапия данного заболевания, осуществляемая в течение суток, обеспечивающая непосредственно жизнедеятельность пациента путем постоянного парентерального питания через специализированные устройства сосудистого доступа, сложна, является тяжелым испытанием как для пациента, так и для его родственников. Кроме того, затруднительно определить статус пациента: с одной стороны, полное излечение возможно только после пересадки кишки, с другой – данная программа в РФ на этапе становления. Паллиативный статус в такой ситуации присваивать некорректно. Патронаж пациентов данной категории должен осуществляться медицинским персоналом со специализированной подготовкой в отношении ухода за устройством сосудистого доступа. Также необходим строгий контроль за параметрами гомеостаза и быстрая коррекция, что, возможно, будет осуществляться с помощью телемедицинских консультаций.*

**Ключевые слова:** синдром короткой кишки, домашнее парентеральное питание, порт-система, осложнения длительного парентерального питания

## Введение

Синдром короткой кишки (СКК) относится к редким орфанным заболеваниям. Частота СКК составляет 1–30 случаев на 1 млн жителей в зависимости от региона [1, 2], в связи с чем существуют трудности в маршрутизации пациентов данной категории.

Основное общепринятое понятие СКК – клиническое состояние, обусловленное хронической кишечной недостаточностью с необходимостью постоянной заместительной терапии, включающей длительное парентеральное введение всех жизненно важных компонентов (белков в виде растворов аминокислот, жиров в виде жировых эмульсий, углеводов в виде концентрирован-

ных растворов декстрозы, микроэлементов, жирно/водорастворимых витаминов).

Этиология возникновения данного состояния различна. Одной из наиболее частых причин является обширная резекция кишечника, требующая заместительной терапии в раннем послеоперационном периоде. Достаточно редкой причиной зависимости от парентерального питания является псевдообструкция, когда длина кишечника не изменяется, но из-за выраженных моторных нарушений всасывание питательных субстратов значительно снижено, также большой проблемой является часто рецидивирующая кишечная непрохо-



димность, сопровождающаяся необходимостью декомпрессии, в связи с чем пациентам формируют гастростому, реже илеостому [3].

Однако в последующем пациенты не всегда нуждаются в постоянном парентеральном питании, возможно развитие трех сценариев течения заболевания:

- полная адаптация, когда пациент получает натуральный рацион, расстройства нутриционного статуса отсутствуют;
- дополнительное парентеральное введение отдельных компонентов (препараты железа, электролиты, микроэлементы, аминокислотные растворы). Длительность такой терапии более двух лет означает невозможную адаптацию и практически пожизненное курсовое лечение;
- постоянное обеспечение питания может осуществляться только парентеральным путем. Прерывание данной методики приводит к тяжелым электролитным, белково-энергетическим расстройствам.

Осуществление такого рода лечения требует создания специализированной службы – «домашнего» парентерального питания (ПП), которая включает: патронаж и обучение пациентов, регулярный лабораторный мониторинг, психологическую поддержку пациентов с СКК.

В Москве постоянно ведется работа над усовершенствованием маршрутизации гастроэнтерологических пациентов, в т.ч. и пациентов с СКК. В декабре 2021 г. в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 28.12.2021 г. № 1310 «О Центре редких (орфанных) заболеваний у взрослых» на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» создан Центр редких (орфанных) заболеваний для оказания плановой медицинской помощи, организации консилиумов врачей с целью определения прогноза, тактики медицинского обследования и лечения пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями. Также в центре регистрируются новые случаи возникновения СКК и пациенты, перешедшие из детской сети, достигшие 18-летнего возраста.

В то же время Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова – приемник ЦНИИ гастроэнтерологии исторически имеет богатую клиническую практику, научно обоснованный подход к обследованию, наблюдению и терапии пациентов с СКК. С целью оптимизации маршрутизации пациентов в данной работе приведен опыт по ведению и лечению таких пациентов.

## Материал и методы

В связи с тем, что в Российской Федерации система «домашнего» парентерального питания до конца не создана, точных данных о распространенности СКК нет [4]. На конец апреля 2024 г. в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ зарегистрированы 18 пациентов с СКК (табл. 1), проживающих как в Москве, так и в регионах РФ (Томск – 1, Ярославская область – 1, Оренбургская

Таблица 1. Характеристика наблюдаемых пациентов

Причина резекции	Оставшийся сегмент кишки	Пол	Возраст
Тромбоз брыжеечных сосудов	35 см тонкой кишки (еюностома)	Женский	39 лет
	60 см тонкой кишки (еюностома)	Мужской	44 года
	Еюотрансверзоанастомоз	Мужской	42 года
	100 см еюоилеоанастомоз	Женский	52 года
	50 см тонкой кишки (еюностома)	Мужской	61 год
	80 см тонкой кишки еюоилеоанастомоз	Мужской	71 год
	Энтероэнтероанастомоз	Мужской	62 года
Спаечная болезнь брюшной полости	50 см тонкой кишки (обходной еюоилеоанастомоз)	Женский	31 год
	Энтероэнтероанастомоз и илеотрансверзоанастомоз	Мужской	41 год
	Продольная резекция желудка, еюотрансверзоанастомоз	Женский	49 лет
	Энтероэнтероанастомоз	Женский	67 лет
Болезнь Крона кишечника	Илеотрансверзоанастомоз, гастроэнтероанастомоз	Женский	36 лет
	Еюотрансверзоанастомоз	Мужской	40 лет
Инвагинация	Илеоилеоанастомоз	Мужской	20 лет
Травма кишечника	Илеотрансверзоанастомоз	Мужской	37 лет
	80 см тонкой кишки еюоилеоанастомоз	Женский	47 лет
Псевдообструкция	Гастростома	Женский	27 лет
	Гастростома	Мужской	21 год

область – 1, Новокузнецк – 1, Тульская область – 1, Сызрань – 1, Тверская область – 1, Тамбовская область – 1, Москва – 10). Длительность проводимого парентерального питания составляла от 12 лет до 2 месяцев [4, 5].

Для улучшения оказания медицинской помощи и наблюдения данной категории пациентов в МКНЦ им. А.С. Логинова создана собственная маршрутизация.

## Алгоритм маршрутизации пациентов с синдромом короткой кишки в МКНЦ им. А.С. Логинова (далее – Центр)

### 1. Наблюдение пациентов с синдромом короткой кишки

1.1. Наблюдение пациентов с СКК, имеющих московский полис обязательного медицинского страхования, осуществляется врачами гастроэнтерологами Центра посредством телемедицинских консультаций или по переписке через электронную почту не реже одного раза в три месяца.

Для осуществления обратной связи и систематического диспансерного наблюдения не реже одного раза в три месяца в консультативно-диагностическом отделении (КДО) Центра создана электронная почта (SKK@mknc.ru) для уточнения даты консультации и помощи пациентам при возникновении других ситуаций.

1.2. Врачи-гастроэнтерологи, ответственные за наблюдение пациентов с СКК, письмом по электронной почте один раз в три месяца уведомляют пациента о необходимости выполнения лабораторных исследований по месту прикрепления с последу-



ющей очной консультацией в КДО Центра или видеоконсультацией. При отсутствии обратной связи пациента с врачом-гастроэнтерологом Центра сообщается о данной ситуации окружному гастроэнтерологу с последующей передачей актива в поликлинику по месту прикрепления.

1.3. Один раз в три месяца окружным гастроэнтерологом открывается запись на необходимые лабораторные исследования для пациентов с СКК.

1.4. При проведении видеоконсультации врач-гастроэнтеролог оценивает данные лабораторных исследований через единую медицинскую систему ЕМИАС.

1.5. Всем пациентам с СКК выдается памятка с указанием:

- частоты наблюдения (один раз в три месяца);
- перечня лабораторных исследований, проводимых один раз в три месяца (общеклинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови: кислотно-щелочное состояние, глюкоза, показатели обмена белка, азотистые шлаки, электролиты, уровень печеночных трансаминаз, микроэлементы); один раз в шесть месяцев (витамин D, витамин B<sub>12</sub>);
- сайта Центра для возможности записи на видеоконсультацию;
- ФИО и адреса рабочей электронной почты врача-гастроэнтеролога, ответственного за наблюдение пациентов;
- при согласии пациента на очную консультацию или желании пациента очной консультации в КДО Центра чаще одного раза в три месяца обязательно наличие направления 057/у из поликлиники по месту прикрепления;
- при возникновении симптомов инфицирования порт-системы или центрального венозного катетера (ЦВК) (возникновение гиперемии, отека, выбухания в месте стояния порт-системы или ЦВК, появление температурной реакции на введение препаратов через центральный венозный доступ) пациент должен незамедлительно связаться с врачом-гастроэнтерологом, ответственным за наблюдение пациента, по электронной почте или с помощью видеоконсультации.

1.6. Врач-гастроэнтеролог, ответственный за наблюдение пациентов, обязан (не реже одного раза в день) отслеживать письма, поступающие на адрес электронной почты.

1.7. Главным внештатным гастроэнтерологом города Москвы осуществляется рассылка данной памятки окружным гастроэнтерологам, главным врачам амбулаторного звена для передачи курируемым пациентам.

1.8. Главным внештатным гастроэнтерологом города Москвы осуществляется рассылка писем главным врачам городских поликлиник города Москвы с указанием в них необходимости выдачи направлений 057/у пациентам с СКК в Центр.

Наибольшей проблемой при ведении данных пациентов является инфицирование порт-системы, которое наблюдается примерно у 22,2%, в связи с чем

требуется госпитализация и проведение комплексного обследования для исключения тромбоза, тромбоза флебита, бактериальных посевов с последующей комбинированной антибиотикотерапией, с параллельным использованием периферических или иных сосудистых доступов для проведения парентерального питания. При остром тромбозе флебита требуется экстренная госпитализация в стационар с отделением сосудистой хирургии.

2. Необходимость установки порт-системы больным с СКК

2.1. Пациент по направлению 057/у записывается через колл-центр на консультацию к врачу-гастроэнтерологу в КДО для проведения консилиума в составе: врач-гастроэнтеролог, врач-хирург, врач-анестезиолог-реаниматолог.

2.2. На консилиуме определяют сроки госпитализации в стационар короткого пребывания (СКП).

2.3. Пациента госпитализируют в отделение СКП, где в условиях операционной выполняют установку порт-системы.

3. Инфицирование порт-системы или ЦВК у больных с СКК

3.1. При возникновении клинических симптомов инфицирования порт-системы или ЦВК пациент связывается по электронной почте или с помощью видеоконсультации с врачом-гастроэнтерологом, ответственным за наблюдение пациента. Врач-гастроэнтеролог связывается с окружным гастроэнтерологом для выдачи направления 057/у пациенту и самостоятельно записывает пациента на ближайшую консультацию.

При необходимости очной консультации врач-гастроэнтеролог сообщает пациенту об обязательном получении направления в поликлинику по месту жительства для консультации в КДО Центра, при получении направления записи через колл-центр к врачу-гастроэнтерологу, отвечающему за пациентов с СКК.

3.2. Информация обо всех пациентах с СКК должна быть доведена до всех сотрудников колл-центра.

3.3. Гастроэнтеролог инициирует консилиум в условиях КДО в составе: врач-гастроэнтеролог, врач-нутрициолог (для определения степени белково-энергетической недостаточности), врач-хирург (для определения наличия воспаления в области установки порт-системы или ЦВК), врач-анестезиолог-реаниматолог (для определения показаний к удалению порт-системы или ЦВК и необходимости обеспечения альтернативного венозного доступа), врач-инфекционист.

3.4. При наличии воспаления в области установки порт-системы или ЦВК пациента маршрутизируют в Государственную клиническую больницу № 15 им. О.М. Филатова.

3.5. При отсутствии воспаления в области установки порт-системы или ЦВК, но при наличии клинических проявлений катетер-ассоциированной инфекции необходим забор крови из порт-системы на стерильность и чувствительность к антибиотикам с дальнейшей передачей в бактериологическую лабораторию.





3.6. Решением консилиума пациента госпитализируют в наблюдательное отделение под наблюдение врача-гастроэнтеролога.

3.7. При подозрении на наличие тромбоза выполняют дополнительные исследования в КДО центра: ультразвуковую доплерографию сосудов и (или) компьютерную томографию органов грудной клетки.

3.8. При выявлении тромбоза пациент госпитализируется в отделение сосудистой хирургии с обязательным привлечением к лечению врача-гастроэнтеролога, ответственного за наблюдение пациента.

3.9. После получения данных посева крови на стерильность и определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам при необходимости назначают антибактериальную терапию.

3.10. При необходимости обеспечения альтернативного внутривенного доступа пациенту устанавливают центральный венозный катетер в условиях отделения интенсивной терапии.

3.11. В рамках данной госпитализации при необходимости проводят коррекцию белково-энергетической недостаточности, антикоагуляционную терапию и консилиум в составе врача-гастроэнтеролога, врача-хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога для решения вопроса о необходимости удаления порт-системы или ЦВК.

3.12. При необходимости удаления порт-системы после выписки пациента он по направлению 057/у госпитализируется в отделение СКП. В рамках СКП при необходимости обеспечивают альтернативный сосудистый доступ (ответственный врач – анестезиолог-реаниматолог).

Обеспечение препаратами парентерального питания, которые входят в список жизненно важных лекарств, проводится на основании ежегодного обследования в условиях стационара, контроля за состоянием порт-системы или иного сосудистого доступа, пересмотра документов (справка ЕДВ (единые денежные выплаты) на календарный год), с последующим оформлением протокола врачебной комиссии Центра.

В 2022 г. подан проект клинических рекомендаций «Синдром короткой кишки с кишечной недостаточностью (СКК-КН) у взрослых» [6], подготовленный Северо-Западной ассоциацией парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциацией по неотложной хирургии, Общероссийской общественной организацией «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», Общероссийской общественной организацией содействия развитию медицинской реабилитации «Союз реабилитологов России» и Общероссийской общественной организацией трансплантологов «Российское трансплантологическое общество».

В соответствии с клиническими рекомендациями контроль за состоянием пациентов осуществляют в зависимости от потребностей в парентеральном питании и внутривенной регидратации. Возможно проведение инфузии в рамках «стационара на дому», наблюдение осуществляют специалисты поликлини-

ки, имеющие подготовку по вопросам энтерального и парентерального питания (центр домашнего клинического питания), либо врачами группы нутритивной поддержки (хирургом, гастроэнтерологом, диетологом).

Показанием для стационарного лечения являются: прогрессирующая потеря массы тела 5% и более в течение месяца, частота стула более пяти раз, клинические признаки гиповолемии, трудно поддающиеся коррекции, сдвиги электролитного и кислотно-основного состава крови, проблемы с сосудистым доступом.

Диспансерное наблюдение за пациентами с СКК-КН осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 27 апреля 2021 г. № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». В соответствии с указанным приказом пациенты должны проходить профилактический медицинский осмотр и диспансеризацию в медицинской организации, в которой они получают первичную медико-санитарную помощь. Ответственным за организацию и проведение профилактического медицинского осмотра и диспансеризации является врач-терапевт участковый или врач общей практики (семейный врач). По результатам проведенного обследования устанавливается группа здоровья пациента, которая может быть изменена. Пациенты с СКК-КН относятся к группе здоровья IIIа с необходимостью оказания специализированной медицинской помощи. К осмотру и динамической оценке состояния их здоровья, а также определению дальнейшей необходимости в проведении инфузионной терапии и парентерального питания больных в домашних условиях должны привлекаться специалисты центров, имеющих группы нутритивной поддержки и оказывающих специализированную медицинскую помощь данной категории пациентов [6].

### Заключение

Первоочередной задачей на сегодняшний день является создание группы нутритивной поддержки. Основные функции данной структуры состоят в проведении обучающих программ, контроле за состоянием пациентов с СКК и их сосудистыми доступами (порт-системой/катетером), участии в обеспечении препаратами энтерального и парентерального питания, координации помощи смежных специалистов, осуществлении физической и психологической поддержки, минимизации осложнений проводимой терапии, что будет способствовать дальнейшему развитию стационарзамещающих технологий. Постоянный мониторинг состояния пациентов, соблюдение протоколов терапии способны предотвратить тяжелые последствия, в т.ч. катетер-ассоциированные инфекции, тромбоз центральной вены и метаболические осложнения, такие как заболевания печени и костей, дисбаланс питательных микроэлементов [6, 7].



В МКНЦ им. А.С. Логинова создана междисциплинарная команда, включающая в себя врача-гастроэнтеролога, врача-нутрициолога, врача-хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, ведущего специалиста организационно-методического отдела по гастроэнтерологии Департамента здравоохранения Москвы. Однако существует и ряд нерешенных проблем. В настоящее время для детей существует отдельный регистр, который был создан по инициативе Российской ассоциации детских хирургов. В этом регистре содержатся данные более чем о 100 маленьких пациентах.

Кроме того, для улучшения маршрутизации пациентов с СКК необходимо создать Федеральный регистр взрослых пациентов, в который будут внесены пациенты всех регионов России. Для организации четкой маршрутизации пациентов с СКК и улучшения оказания им квалифицированной помощи в Москве необходимо создание Городского гастроэнтерологического центра на базе ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ. ●

*Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*

## Литература

1. Billiauws L., Thomas M., Le Beyec-Le Bihan J., Joly F. Intestinal adaptation in short bowel syndrome. What is new? *Nutr. Hosp.* 2018; 35: 731–737.
2. Pironi L., Corcos O., Forbes A., et al. Intestinal failure in adults: recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin. Nutr.* 2018; 37: 1798–1809.
3. Хатьков И.Е., Цвиркун В.В., Парфенов А.И. и др. Хроническая интестинальная псевдообструкция: трудности диагностики и лечения. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (8): 926–942.
4. Кузьмина Т.Н., Никольская К.А., Ахмадуллина О.В. и др. Пути решения проблемы домашнего парентерального питания пациентов с синдромом короткой кишки. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2022; 30 (спецвыпуск): 1050–1054.
5. Кузьмина Т.Н. Оптимизация маршрутизации пациентов с синдромом короткой кишки (СКК). Тезисы IV Научно-методического форума организаторов здравоохранения «Инвестиция в здоровье: медицинская наука для человека», 6–8 декабря 2022 г., с. 32.
6. Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е. и др. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32 (1): 60–103.
7. Zhao T., Liu H., Han J. Ethanol lock is effective on reducing the incidence of tunneled catheter-related bloodstream infections in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology.* 2018; 50 (9): 1643–52.

### Routing Patients with Short Bowel Syndrome: Ways to Improve

T.N. Kuzmina, PhD<sup>1</sup>, K.A. Nikolskaya, PhD<sup>1,2</sup>, O.V. Knyazev, PhD<sup>1,3</sup>, A.V. Sergeeva<sup>1</sup>, O.V. Ahmadullina, PhD<sup>1</sup>, O.A. Smirnova, PhD<sup>1</sup>, I.A. Li, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Moscow City Health Department

<sup>3</sup> Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow

Contact person: Karina A. Nikolskaya, k.nikolskaya@mknc.ru

*The extremely rare frequency of short bowel syndrome (SBS), uneven prevalence, the need for monitoring by specialists of various profiles, the lack of a single registry in the Russian Federation makes it difficult to form a uniform algorithm for monitoring and treatment. There are also difficulties in organizing the patient's "route" from the moment of diagnosis to the start of regular therapy outside the hospital in an outpatient or day hospital. Long-term, almost lifelong therapy of this disease, carried out during the day, directly ensuring the vital activity of the patient, through constant parenteral nutrition through specialized vascular access devices, is a difficult ordeal for both the patient and his relatives. It is also difficult to determine the patient's status until the end, on the one hand, a complete cure is possible only after a bowel transplant, on the other hand, this program in the Russian Federation is at the stage of formation. It is incorrect to assign palliative status in such a situation. The patronage of patients in this category should be carried out by medical personnel with specialized training in the care of a vascular access device. It also requires strict control over the parameters of homeostasis and rapid correction, which can be carried out through telemedicine consultations.*

**Keywords:** short bowel syndrome, home parenteral nutrition, port-system, complications of long-term parenteral nutrition



Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VII Всероссийский  
научно-практический конгресс  
с международным участием**

# **Белые ночи гастроэнтерологии**

в рамках проекта «Гастроэнтерология двух столиц»



**9-10 июня 2025 года**

**Санкт-Петербург**

**Отель «Введенский», Большой Проспект П.С., д. 37**

**формат: очный с онлайн трансляцией**



# Сложности серологической диагностики целиакии

С.В. Быкова, д.м.н., Е.А. Сабельникова, д.м.н., К.К. Носкова, к.м.н.,  
А.А. Новиков, д.б.н., А.С. Дорофеев, Р.Б. Гудкова, д.м.н.,  
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Быкова, s.bykova@mknc.ru

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Носкова К.К. и др. Сложности серологической диагностики целиакии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-74-78

*Целиакия (глютеновая энтеропатия) – это системное заболевание, проявляющееся аутоиммунной энтеропатией, вызванной употреблением глютена у генетически предрасположенных людей, и связанное со специфическими циркулирующими аутоантителами и гаплотипом антигена лейкоцитов человека (HLA-DQ2 или HLA-DQ8). Считается, что у большинства пациентов оно не диагностируется вовремя, хотя им страдает примерно 1% населения. Классическими клиническими симптомами являются диарея и синдром нарушенного всасывания, однако зачастую заболевание может манифестировать внекишечными проявлениями, такими как остеопороз, железодефицитная анемия, гипертрансаминаземия, или протекать бессимптомно. Скрининг на целиакию не рекомендуется для населения в целом и должен проводиться в группах высокого риска. Диагностика целиакии сложна и основана на серологических тестах, гистологическом исследовании тонкой кишки и генетическом тестировании. Особую сложность вызывает диагностика серонегативной целиакии, а также уточнение диагноза у серопозитивных пациентов, которые самостоятельно перешли на безглютеновую диету до гистологического обследования. Мы представляем статью с разбором основных сложностей, возникающих при диагностике целиакии.*

**Ключевые слова:** целиакия, серологический скрининг, антитела к тканевой трансглутаминазе, диагностические трудности

**Ц**елиакия – это системное заболевание, вызванное употреблением глютена у генетически предрасположенных людей. Оно проявляется как аутоиммунная энтеропатия, связанная со специфическими циркулирующими аутоантителами и гаплотипом лейкоцитарного антигена человека (HLA-DQ2 или HLA-DQ8) [1–3]. Распространенность целиакии в мире составляет 1,4% по результатам серологических тестов и 0,7% по результатам биопсии кишечника [4].

Несмотря на то что первые упоминания о целиакии датируются 250 г. н. э., когда Аретей Каппадокийский впервые описал хроническое нарушение пищеварения, приводящее к общему истощению, и назвал его целиакией (koiliakos означает «брюшной»), прорыв в диагностике заболевания произошел около 40 лет назад. До середины 80-х гг. прошлого века целиакию могли заподозрить только на основании клинических симптомов и подтвердить диагноз при проведении биопсии слизистой оболочки тонкой кишки. В середине 1980-х гг. были внедрены в клиническую практику серологические методы

исследования, которые позволили расширить возможности популяционного скрининга и целенаправленно проводить отбор пациентов для проведения гистологического исследования [5].

Серологические методы обнаружения целиакии не сразу заняли ведущие позиции в диагностике. Иммунологические тесты раннего поколения демонстрировали низкую прогностическую ценность для диагностики целиакии в связи с низкой диагностической чувствительностью и специфичностью, однако они открыли эру обследования больных групп риска.

Так, например, метод определения антител к глиадину на первых этапах показал хорошую чувствительность (80–90%), что способствовало его широкому распространению в клинической практике. Однако данные антитела обладали низкой специфичностью в связи с большим количеством ложноположительных результатов. Более глубокое изучение патогенетических механизмов развития целиакии позволило обнаружить новые, более специфичные маркеры заболевания, в связи с чем



использование метода определения антител к глиадину при диагностике целиакии заменили более современные серологические тесты.

Последовательные научные разработки позволили выделить следующие серологические маркеры целиакии: антитела к эндомизину (ЭМА), внедренные в 1983 г., антитела к тканевой трансглутаминазе второго типа (АТ тТГ), открытые в 1997 г., антитела к деамидированному пептиду глиадина (АТ ДПГ), открытые в 2001 г., антитела к тТГ третьего типа, открытые в 2005 г., антитела к тТГ шестого типа, открытые в 2008 г., и антитела к деамидированному трансглутаминазному комплексу, открытые в 2019 г. [6].

Внедрение в 1983 г. в диагностическую практику ЭМА класса IgA позволило диагностировать целиакию с более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению со старыми тестами. Определение ЭМА основано на методе непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата срезов пищевода обезьяны или пуповины человека. Данный метод стандартизирован и позволяет получать качественные результаты, но является более дорогостоящим, технически сложным и зависящим от оператора. В экспертных центрах со значительным опытом работы этот тест остается методом, обладающим наибольшей прогностической ценностью в отношении диагностики целиакии.

Следующим иммунологическим тестом, внедренным в клиническую практику в 1997 г., стал метод ELISA определения антител к тТГ. Использование человеческой рекомбинантной тТГ в качестве антигена повысило диагностическую точность этого иммуноферментного (ИФА) метода. Однако доступное в настоящее время большое разнообразие коммерческих наборов для ИФА для тТГ, выпускаемых различными производителями, привело к значимым различиям в точности получаемых результатов, что необходимо учитывать в клинической практике. В начале 2000-х гг. появились новые тесты – определение антител к деамидированному пептиду глиадина (ДПГ). Процесс дезаминирования глиадиновых пептидов индуцируется тТГ и играет важную роль в патогенезе целиакии. Особенно важным представляется определение антител к ДПГ в младенчестве и раннем детском возрасте, поскольку они могут предшествовать появлению других антител. АТ ДПГ демонстрируют у взрослых более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с антителами к глиадину, однако меньшую по сравнению с антителами к тТГ и ЭМА [7].

Последние исследования в серологической диагностике позволили выделить новый маркер – комбинацию антител против комплекса тТГ ДПГ с многообещающими результатами в диагностике целиакии, но данных о чувствительности и специфичности данного метода пока недостаточно, и они нуждаются в дальнейшем изучении [8]. Сравнительный анализ диагностической точности серологических методов диагностики целиакии, основанный на метаанализе 44 исследований с общим охватом 5098 детей и взрослых и 11930 пациентов контрольной группы за 25 лет (с 1998 по 2023 г.), показал, что тТГ-IgA продемонстрировала более высокую диагностическую чувствительность (93,4%), чем ЭМА IgA (92,8%), АТ

ДПГ IgA (83,8%) и IgG (81,8%). При этом специфичность у ЭМА в классе IgA оказалась выше (99,0%), чем у АТ тТГ IgA – 95,8%, АТ ДПГ IgG – 96,4% и АТ ДПГ IgA – 92,1% [6]. Помимо лабораторных стандартизированных методов определения антител к тТГ в клиническую практику внедрен внелабораторный «быстрый» тест, или экспресс-тест, предназначенный для качественного определения антител (IgA/IgG/IgM) против трансглутаминазы человеческой ткани в крови человека. Экспресс-тест на целиакию – это иммунохроматографический тест, разработанный для определения антител к тТГ в капиллярной крови человека. Этот тест обладает рядом преимуществ: возможностью определения антител непосредственно на приеме у врача в пункте оказания медицинской помощи; получение результата в течение нескольких минут. Для проведения теста не требуется определенных знаний, поскольку тест отличается простотой интерпретации – положительные или отрицательные значения. Тем не менее следует отметить, что для получения правильных результатов должны быть соблюдены определенные условия, а именно: правильные условия хранения реактива, использование реагентов строго по инструкции, желателен и обученный персонал.

Некоторые авторы в своих исследованиях продемонстрировали высокую диагностическую точность быстрых тестов: диагностическая чувствительность (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 85,71% (69,74–95,19%)), а специфичность (95% ДИ) – 100% (83,16–100,0%). Положительная предсказательная значимость также оказалась очень высока – 100%, отрицательная предсказательная значимость (95% ДИ) – 80% (63,99–90,01%). Диагностическая эффективность (точность) (95% ДИ) метода составила 90,90% (80,05–96,98%) с воспроизводимостью 100% [9–13].

Одним из наиболее значимых последних исследований является метаанализ публикаций, посвященных сравнению лабораторных серологических и внелабораторных быстрых тестов для диагностики целиакии у детей с гистологическим эталоном за период с 2004 по сентябрь 2009 г. В исследование было включено 2510 статей, 16 метаанализов, сообщено о 3110 пациентах (1876 с целиакией, 1234 без целиакии). В результате исследования выявлено, что чувствительность ЭМА IgA составила  $\geq 90\%$ , а специфичность 98,2%. Для АТ тТГ IgA чувствительность также была выше 90%. Для АТ ДПГ IgA чувствительность колебалась между 80,7 и 95,1% (специфичность – 86,3–93,1%); для АТ ДПГ IgG – между 80,1 и 98,6% (специфичность – 86,0–96,9%). Внелабораторные быстрые тесты показали объединенную чувствительность 96,4% для АТ тТГ IgA-2 (специфичность – 97,7%). Эксперты заключили, что внелабораторные быстрые тесты могут достигать высокой точности при точном исполнении, в то же время исследования ЭМА IgA и АТ тТГ IgA должны быть приоритетнее для диагностики. Тесты АТ ДПГ IgG могут помочь в исключении целиакии. Тесты АГА IgA и АТ ДПГ IgA показывают низкую точность и не применяются для серологического скрининга [14].

Следует помнить, что ложноположительные результаты могут быть получены при аутоиммунных заболеваниях, кишечных инфекциях (например, лямблиозе), хро-



нических заболеваниях печени, застойной сердечной недостаточности и гипергаммаглобулинемии [6]. Важно отметить, что все серологические тесты следует проводить при соблюдении диеты, содержащей глютен, чтобы избежать ложноотрицательных результатов.

Особняком в серологической диагностике целиакии стоят больные с селективным иммунодефицитом IgA. Известно, что у пациентов с избирательным дефицитом IgA риск развития целиакии в 10–20 раз выше, верно и обратное: дефицит IgA в 10–15 раз чаще встречается у пациентов с целиакией. Поэтому для исключения селективного дефицита IgA рекомендуется обязательное определение уровня общего IgA в сыворотке крови при первичном серологическом обследовании на целиакию. У пациентов с подтвержденным низким уровнем общего IgA обследование на целиакию проводится с помощью тех же специфических антител (АТ тТГ, ЭМА, АТ ДПГ), но в классе IgG.

Значительные сложности в диагностике целиакии представляет серонегативный вариант целиакии. Данная форма диагностируется при наличии гистологических изменений (атрофии СОТК) и выявлении HLA-антигенов, характерных для целиакии в отсутствии положительной серологии, и встречается крайне редко, лишь у 0,5–2% пациентов с целиакией. Подтверждение диагноза серонегативной целиакии возможно только после исключения других состояний, сопровождающихся атрофией СОТК, и положительной динамики в виде нормализации морфологической структуры на фоне строгой безглютеновой диеты (БГД) [15]. При подозрении на серонегативную целиакию должны быть исключены такие заболевания как: аутоиммунная энтеропатия (положительные антитела к энтероцитам), общий переменный иммунодефицит, болезнь Крона, эозинофильный гастроэнтерит, инфекционные заболевания (болезнь Уиппла, Г. лямблии, туберкулез, ВИЧ-ассоциированная энтеропатия и тропическая спру), избыточный бактериальный рост, лимфопролиферативные заболевания и энтеропатия, связанная с приемом лекарств. Необходимо проанализировать лекарственный анамнез (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунодепрессантов (азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат и др)). Особое внимание следует уделить приему антагонистов рецепторов ангиотензина, в частности олмесартану, на который приходится пятая часть случаев серонегативной атрофии двенадцатиперстной кишки в США [2]. Патофизиология серонегативного варианта целиакии до сих пор не ясна, но некоторые исследования показали, что высокое сродство антител к антигенам приводит к тому, что антитела задерживаются в собственной пластинке слизистой оболочки и не поступают в кровотока. Соответственно, обнаружение иммунокомплексов тТГ-АТ тТГ в слизистой оболочке может помочь в выявлении таких пациентов [16].

### **Стратегии постановки диагноза целиакии на основании серологических маркеров**

Как показано в многочисленных научных работах, высокие титры АТ тТГ IgA тесно коррелируют со степенью атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Это наблюдение легло в основу решения ESPGAN о возможности

постановки диагноза целиакии без биопсии двенадцатиперстной кишки у детей, у которых помимо клинических проявлений типичной целиакии (диареи, синдрома мальабсорбции и т.п.) уровень АТ к тТГ IgA превышает верхнюю границу нормы в 10 раз, а также имеются положительные значения ЭМА и генетические маркеры целиакии (DQ2, DQ8) [3]. Это решение подчеркивает весомую роль серологических тестов в диагностике целиакии. Однако надо учитывать, что некоторые коммерческие наборы имеют плохую воспроизводимость, поэтому диагностические критерии, основанные только на определении антител, не приняты в некоторых странах, в т.ч. в США и России. В России биопсия по-прежнему является золотым стандартом в диагностике целиакии у взрослых и у детей.

Надо отметить, что проведение эндоскопического исследования с последующим гистологическим изучением биоптатов важно не только для окончательного подтверждения диагноза целиакии, но и в сложных случаях дифференциальной диагностики, а также рефрактерного течения:

- 1) высокие титры АТ к тТГ могут быть ложноположительными у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как тиреозит, сахарный диабет первого типа, заболеваниями соединительной ткани;
- 2) выявление сопутствующих заболеваний, таких как аутоиммунный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, при диагностике хеликобактерной инфекции, лимфоцитарного или коллагенозного колита;
- 3) дифференциальный диагноз аденокарциномы тонкой кишки или Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией;
- 4) комплексное обследование бессимптомных пациентов для того, чтобы убедиться в правильности диагноза;
- 5) оценка состояния СОТК при дальнейшем наблюдении, в т.ч. и при рефрактерной целиакии.

Таким образом, в настоящее время протокол комплексного обследования больных целиакией включает обязательное последовательное определение специфических антител и последующее морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки.

Несмотря на то, что генетическое тестирование не требуется для диагностики целиакии, оно играет важную роль для исключения целиакии, поскольку отсутствие HLA-DQ2/8 имеет практически 100-процентную отрицательную прогностическую ценность. Это особенно полезно для серонегативных пациентов и пациентов, соблюдающих безглютеновую диету, которые отказываются от эндоскопии [17].

В настоящее время изучаются несколько новых неинвазивных маркеров, позволяющих мониторировать состояние СОТК у больных целиакией. К ним относится кишечный белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP), который является маркером повреждения энтероцитов. У пациентов с целиакией уровень I-FABP в сыворотке выше, чем у здоровых людей, что коррелирует с атрофией слизистой оболочки. Уровень I-FABP нормализуется после БГД у 80% детей, но не у взрослых [18]. Некоторые исследования также указывают на роль I-FABP в оценке



соблюдения безглютеновой диеты и случайного употребления глютена [19].

Другим многообещающим методом является определение CD4+ Т-клеток, связывающихся с тетрамерами HLA-DQ-глутена методом проточной цитометрии. Предварительные исследования показали очень высокую точность в дифференциации пациентов с целиакией от здоровых людей даже при соблюдении БГД [20].

### Массовый скрининг целиакии или обследования в группах риска: что выбрать?

Еще одним важным моментом, связанным с серологической диагностикой, является вопрос о необходимости проведения массового скрининга и важности обследования групп риска.

На протяжении всего времени изучения целиакии часто ссылаются на работу, посвященную отношению большей доле диагностированных случаев к недиагностированным (1 : 6–7), так называемый «айсберг целиакии». И с учетом этого факта исследователи до сих пор обсуждают, необходимо ли продвигать массовый скрининг или предпочтительнее применять индивидуальный подход к выявлению отдельных случаев заболевания в группах риска.

С одной стороны, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, целиакия является распространенным заболеванием с доступными неинвазивными тестами и высокоэффективной терапией, то есть подходит под критерии массового скрининга, с другой – массовый скрининг позволил бы выявить бессимптомных людей, целесообразность соблюдения БГД у которых сомнительна. Большинство ученых не поддерживают политику массового скрининга, но настоятельно рекомендуют обследовать пациентов из групп риска [1] (приложение), а именно родственников первой линии, а также пациентов с железодефицитной анемией, с гипертрансаминаземией, ранним остеопорозом, необъяснимым бесплодием, повторяющимися выкидышами, поздним менархе, а также больных, имеющих дефекты зубной эмали, низкий рост, алопецию и др. Кроме того, скрининг рекомендован при наличии сопутствующих аутоиммунных заболеваний, таких как тиреоидит, аутоиммунные гепатиты, первичный склерозирующий холангит, воспалительные заболевания кишечника и другие. В группу риска по целиакии входят также пациенты с неврологическими нарушениями: мозжечковой атаксией, периферической невропатией, криптогенной эпилепсией, а также больные с хромосомными аномалиями: синдромами Дауна, Тернера, Уильямса. Интересен тот факт, что больные из групп риска лучше соблюдают диету, чем те, которые выявлены при массовом скрининге.

### Заключение

В настоящее время серологические маркеры являются одним из главных инструментов диагностики целиакии с высокой прогностической значимостью, хорошей вос-

## Приложение

### Основные клинические проявления целиакии у детей старшего возраста

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ рецидивирующая боль в животе;</li> <li>■ увеличение, вздутие живота, метеоризм;</li> <li>■ тошнота, повторная рвота;</li> <li>■ неустойчивый стул и диарея;</li> <li>■ запоры;</li> <li>■ повышение печеночных трансаминаз;</li> <li>■ хронический неинфекционный гепатит неустановленной этиологии</li> </ul>
Нарушение физического развития	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ низкорослость;</li> <li>■ снижение массы тела;</li> <li>■ избыточная масса тела и ожирение</li> </ul>
Изменения со стороны кожи и слизистых	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ герпетический дерматит («кожная» форма целиакии);</li> <li>■ алопеция;</li> <li>■ витилиго;</li> <li>■ рецидивирующий афтозный стоматит;</li> <li>■ хейлиты, сухость кожи, нарушения роста ногтей и волос (как проявление полигиповитаминоза)</li> </ul>
Изменения со стороны костной системы	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ боль в костях и суставах;</li> <li>■ остеопороз, остеомалация, повторные переломы;</li> <li>■ множественный кариес, дефекты зубной эмали</li> </ul>
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ рефрактерная к терапии железодефицитная или B<sub>12</sub>-дефицитная анемия;</li> <li>■ экхимозы и кровотечения (вследствие дефицита витамина К)</li> </ul>
Неврологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ головная боль, мигрени;</li> <li>■ нарушения сна;</li> <li>■ повторные эпизоды судорог, эпилепсия;</li> <li>■ полинейропатия;</li> <li>■ глютенная атаксия («неврологическая» форма целиакии, описана преимущественно у взрослых)</li> </ul>
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ депрессия;</li> <li>■ хроническая усталость;</li> <li>■ слабость, утомляемость, раздражительность, снижение успеваемости</li> </ul>
Нарушения репродуктивной функции	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ задержка полового развития у взрослых;</li> <li>■ женское и мужское бесплодие;</li> <li>■ невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения</li> </ul>

производимостью и надежностью. Однако подтверждение диагноза целиакии у взрослых требует проведения гистологического исследования, даже в случае серонегативной целиакии. Наиболее значимую роль серологические тесты играют в случае проведения скрининговых исследований в группах риска для выявления пациентов с малосимптомным или бессимптомным течением заболевания. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития целиакии, возможно, приведет к появлению новых серологических маркеров, которые смогут повысить прогностическую значимость и увеличить специфичность и чувствительность иммунологических тестов. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. 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.



2. 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.
3. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 136–160.
4. Singh P., Arora A., Strand T.A., et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 823–836.
5. Парфенов А.И. Целиакия (болезнь Ги-Гертера-Гейбнера). 2-е изд., перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2023.
6. Volta U., Bai J.C., De Giorgio R. The role of serology in the diagnosis of coeliac disease. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2023; 16 (2): 118–128.
7. Porcelli B., Ferretti F., Vindigni C., et al. Assessment of a combination screening assay for celiac disease. *Auto Immun Highlights.* 2011; 2 (2): 67–71.
8. Choung R.S., Khaleghi Rostamkolaei S., Ju J.M., et al. Synthetic neoepitopes of the transglutaminase-deamidated gliadin complex as biomarkers for diagnosing and monitoring celiac disease. *Gastroenterol.* 2019; 156 (3): 582–591.e1.
9. Raivio T., Kaukinen K., Nemes E., et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (1): 147–154.
10. Caballero-Villarraso J., Flores-Moreno S., Villegas-Portero R., Rodríguez-Cantalejo F. Monitoring coeliac disease using point of care testing: expectations and realities. *Aten Primaria.* 2009; 41 (9): 526–527.
11. Kotze L.M., Brambila Rodrigues A.P., Kotze L.R., Nisihara R.M. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. *World. J. Gastroenterol.* 2009; 15 (35): 4423–4428.
12. Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (2): 229–241.
13. Magazzù G., Aquilina S., Barbara C., et al. Recognizing the emergent and submerged iceberg of the celiac disease: ITAMA project-global strategy protocol. *Pediatric Reports.* 2022; 14 (2): 293–311.
14. Singh P., Arora A., Strand T.A., et al. Diagnostic accuracy of point of care tests for diagnosing celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2019; 53: 535–542.
15. Gulseren Y.D., Adiloglu A.K., Yucel M., et al. Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33: 22722.
16. Korponay-Szabó I.R., Halttunen T., Szalai Z., et al. *In vivo* targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004; 53: 641–648.
17. Aboulaghras S., Piancatelli D., Taghzouti K., et al. Meta-analysis and systematic review of hla dq2/dq8 in adults with celiac disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (2): 1188.
18. Ochocińska A., Wysocka-Mincewicz M., Groszek A., et al. Could I-FABP be an early marker of celiac disease in children with type 1 diabetes? Retrospective study from the tertiary reference centre. *Nutrients.* 2022; 14 (3): 414.
19. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (4): 511–516.
20. Høydahl L.S., Richter L., Frick R., et al. Plasma cells are the most abundant gluten peptide mhc-expressing cells in inflamed intestinal tissues from patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2019; 156 (5): 1428–1439.e10.

## Difficulties in Serological Diagnostics of the Celiac Disease

S.V. Bykova, PhD, E.A. Sabelnikova, PhD, K.K. Noskova, PhD, A.A. Novikov, PhD, A.S. Dorofeev, R.B. Gudkova, PhD, A.I. Parfenov, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Svetlana V. Bykova, s.bykova@mknc.ru

*Celiac disease (gluten enteropathy) is a systemic disease manifested by autoimmune enteropathy caused by gluten consumption in genetically predisposed individuals and associated with specific circulating autoantibodies and human leukocyte antigen haplotype (HLA-DQ2 or HLA-DQ8). It is considered that the most patients are not diagnosed in time, although approximately 1% of the population suffers. Classic clinical symptoms are diarrhea and malabsorption syndrome, but the disease can often manifest with extraintestinal manifestations such as osteoporosis, iron deficiency anemia, hypertransaminasemia, or be asymptomatic. Screening for celiac disease does not recommended for the general population and should performed in high-risk groups. Diagnosis of celiac disease is complex and based on serological tests, histological examination of the duodenum and genetic testing. Managing the disease is particularly difficult in seronegative patients, as well as diagnosis in seropositive patients who have been on a gluten-free diet before histological examination. We present an overview of diagnostic problems of celiac disease.*

**Keywords:** celiac disease, serological screening, tissue transglutaminase antibodies, diagnostic difficulties





Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

# IX Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием

## МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

12-13 сентября 2025 года

Санкт-Петербург

Отель «Введенский», Большой Проспект П.С., д. 37

формат: очный с онлайн трансляцией



*Единое складывается из деталей*



# Пробиотики в комплексной терапии псевдомембранозного колита

И.Н. Ручкина, д.м.н., А.Е. Блещенко, Н.Г. Самсонова, к.м.н.,  
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Николаевна Ручкина, ruchkinai@mail.ru

Для цитирования: Ручкина И.Н., Блещенко А.Е., Самсонова Н.Г., Хомерики С.Г. Пробиотики в комплексной терапии псевдомембранозного колита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 80–87.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-80-87

**Цель исследования** – обратить внимание практикующих врачей на необходимость назначения лабораторно-инструментальных методов исследования для выявления псевдомембранозного колита и назначения адекватной терапии. В статье описан случай развития псевдомембранозного колита у больного после курса ципрофлоксацина, при этом *Clostridioides difficile* своевременно не диагностирована. Отсутствие патогенетической терапии привело к тяжелому течению псевдомембранозного колита с развитием метаболических нарушений (гипопротеинемия, железодефицитная анемия, полиэлектролитные изменения). Больному проводили терапию ванкомицином в комбинации с метронидазолом, коррекцию белково-электролитных нарушений. С учетом тяжелого течения псевдомембранозного колита и высокого риска раннего рецидива больному назначен длительный курс пробиотиков – *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 с последующим переходом на *Bifidobacterium longum* 35624®. **Заключение.** Включение в терапию псевдомембранозного колита комбинации пробиотиков *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®) и *Bifidobacterium longum* 35624® (Симбиозис Альфлорекс) позволило добиться положительной динамики заболевания, предотвратить рецидив клостридиальной инфекции после отмены ванкомицина.

**Ключевые слова:** антибиотик-ассоциированная диарея, *Clostridioides difficile*, псевдомембранозный колит, Энтерол®, Симбиозис Альфлорекс, клинический случай, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium longum* 35624®

## Введение

В настоящее время во всех странах продолжает увеличиваться численность пожилых людей, страдающих различными хроническими заболеваниями. Практикующие врачи часто без достаточных оснований назначают антибиотики пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), при обострениях хронических заболеваний и т.д. В результате растет заболеваемость антибиотик-ассоциированной диареей (ААД) и клостридиальной инфекцией [1].

Если раньше считалось, что ААД и клостридиальная инфекция развиваются после назначения тетрациклина и линкомицина, то в настоящее время прием любого антибиотика, независимо от способа введения, может привести к росту активности условно-патогенной микрофлоры (табл. 1).

Клиническим проявлением ААД является диарея на фоне проводимой антибактериальной терапии или после ее окончания. Причиной возникновения ААД служит рост условно-пато-



Таблица 1. Антибактериальные препараты, вызывающие развитие ААД и клостридиальной инфекции [по 1]

Препараты высокого риска развития ААД и клостридиальной инфекции
Ампициллин
Амоксициллин/клавулановая кислота
Клиндамицин
Линкомицин
Цефиксим и другие цефалоспорины
Фторхинолоны
Препараты низкой частоты развития ААД и клостридиальной инфекции
Макролиды
Тетрациклины
Тигециклин

Таблица 2. Факторы риска развития колитов, вызванных *C. difficile* [по 1]

Возраст старше 65 лет
Иммунодефицитные состояния
Длительный прием ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, прием глюкокортикостероидов, цитостатиков
Проведение химио- и лучевой терапии
Хронические воспалительные заболевания с частыми обострениями (органов дыхания, ЛОР-органов, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы, урогенитальные инфекции и др.)
Повторный прием антибактериальных средств
Стационарное лечение, пребывание в реанимационном отделении

генной микрофлоры, резистентной к применяемому антибиотику, и/или уменьшение активности симбионтной кишечной микрофлоры [1]. Крайним проявлением нарушения микробиоценоза кишечника при назначении антибиотикотерапии является рост *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) – анаэробной спорообразующей грамположительной палочки, входящей в состав условно-патогенной микрофлоры человека. *C. difficile* вырабатывает два белковых экзотоксина: А – энтеротоксин, вызывающий геморрагии и диарею, и В – цитотоксин, повреждающий слизистую оболочку кишечника [2]. Токсины инициируют синтез провоспалительных цитокинов, нарушают формирование актинового цитоскелета клеток с их последующим апоптозом или некрозом. *C. difficile* вызывает повреждение эпителиального барьера слизистой оболочки толстой кишки с выбросом провоспалительных цитокинов и активацией воспалительных процессов в стенке кишки [1, 2].

Согласно данным страховых компаний, ежегодно в США регистрируется около полумиллиона случаев заболеваний, вызываемых *C. difficile*, из

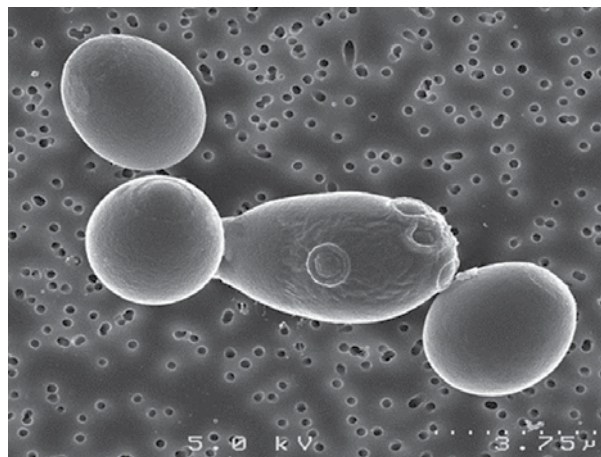


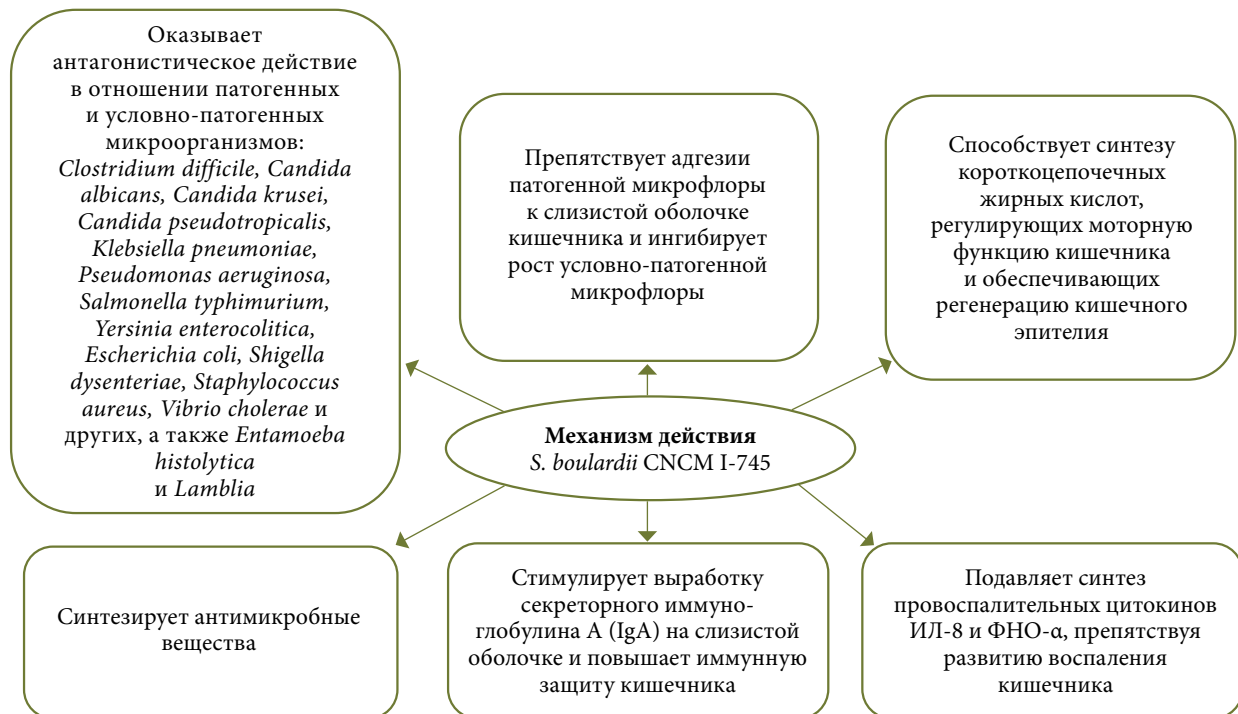
Рис. 1. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

которых 20 тыс. заканчиваются летальным исходом. В Европе частота заболевания составляет примерно 7–10 случаев на 10 000 койко-дней [1, 3]. В распространении инфекции, связанной с *C. difficile*, большое значение имеют также факторы риска, способствующие ее активации (табл. 2).

В лечении клостридиальных колитов приоритетное значение отводится курсам ванкомицина и метронидазола. По завершении патогенетической терапии вероятность развития рецидива в последующие восемь недель составляет 12–25%, после первого рецидива возможность дальнейших рецидивов достигает 40–65%. Высокая частота рецидивов клостридиальной инфекции связана с тем, что данные микроорганизмы способны образовывать споры, благодаря которым они сохраняются в неблагоприятных условиях внешней среды. Споры устойчивы к воздействию антибиотиков, могут сохраняться в кишечнике человека длительное время и приводить к рецидиву заболевания после эрадикации вегетативных форм инфекции. У некоторых пациентов возможны рецидивы на протяжении многих лет [1, 4].

Для профилактики ААД, рецидивов клостридиальной инфекции традиционно применяют различные комбинации пробиотических штаммов, в частности Энтерол®, который оказывает антагонистическое действие на *C. difficile* и относится к самоэлиминирующимся пробиотикам [5, 6]. Энтерол® содержит *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (*S. boulardii* CNCM I-745), синтезируемые из шкурки плодов личи. Впервые *S. boulardii* CNCM I-745 выделены *H. Boulard* в 1923 г. в Индокитае [1, 6, 7] (рис. 1).

В систематическом обзоре, включающем 27 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 5029 пациентов, продемонстрирована эффективность и безопасность *S. boulardii* CNCM I-745 в 84% случаев профилактики ААД и клостридиальных колитов [1, 5, 7]. Подробно изучен механизм действия *S. boulardii* CNCM I-745 на микрофлору кишечника, под-



Примечание. ИЛ-8 – интерлейкин 8, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Рис. 2. Механизм действия *S. boulardii* CNCM I-745

твержденный клиническими исследованиями [7]. Обобщая литературные данные, нами схематично представлено влияние *S. boulardii* CNCM I-745 на микробиоценоз кишечника (рис. 2).

*S. boulardii* CNCM I-745 (Энтерол®) расщепляет бактериальные цито- и энтеротоксины, способствует повышению ферментативной функции кишечника, а также обладает естественной устойчивостью к антибиотикам, благодаря чему может эффективно применяться непосредственно при проведении курса антибактериальной терапии. Лиофилизированные *S. boulardii* CNCM I-745 синтезируют гормоноподобные субстанции спермин и спермидин, стимулирующие восстановление эпителиального кишечного барьера. *S. boulardii* CNCM I-745 проходят через пищеварительный тракт в неизменном виде, устойчивы к действию соляной кислоты и желчных кислот [6, 7].

По данным ряда публикаций, *S. boulardii* CNCM I-745 позволяет снизить риск развития ААД в два раза, а вероятность возникновения колитов, связанных с *C. difficile*, – в три раза [5–7]. *S. boulardii* CNCM I-745 широко используют для лечения диареи путешественников, инфекционной диареи любой этиологии [8, 9]. Согласно инструкции, после прекращения приема препарата *S. boulardii* CNCM I-745 полностью элиминируют из желудочно-кишечного тракта в течение двух – пяти дней [6].

Далее приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее положительное влияние *S. boulardii* CNCM I-745 в комплексной терапии клостридиального колита.

## Клинический случай

Больной Н., 58 лет, обратился в Московский клинический научный центр (МКНЦ) им. А.С. Логгинова ДЗМ с жалобами на водянистый жидкий стул до шести раз в сутки с примесью слизи с императивными позывами, схваткообразные боли в левой подвздошной области при дефекации. Пациент также отмечал повышение температуры тела до фебрильных цифр и потерю в весе до 5 кг за последний месяц.

Из анамнеза известно, что больной лечился у уролога цiproфлоксацином по 1 г/сут по поводу обострения хронического простатита в сочетании с урогенитальной инфекцией. Во время лечения антибиотиком появилась диарея, боль в животе, субфебрильная лихорадка, однако антибактериальная терапия была продолжена: назначен второй курс антибиотика – амоксициллин/клавулановая кислота. В связи с сохраняющимся диарейным синдромом пациент обратился к терапевту. При обследовании в посеве кала обнаружен рост условно-патогенной микрофлоры и снижение бифидо- и лактобактерий. В кале отмечена положительная реакция на скрытую кровь, лейкоциты и эритроциты до 10–15 в поле зрения. В клиническом анализе крови обнаружены признаки анемии, ускорение эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитоз. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, установлены перегиб желчного пузыря, признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы, по результатам эзофагога-



строудоденоскопии (ЭГДС) – хронический поверхностный гастрит. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – отрицательный. Эндоскопические исследования кишечника не проводили. Установлен диагноз: «антибиотик-ассоциированная диарея» и назначено лечение: лоперамид 2 мг в сутки, панкреатин 30 тыс. ЕД/сут, дротаверин 40 мг/сут, бифидумбактерин 15 доз в сутки. В течение последующих трех месяцев улучшения не наступило, и пациент был направлен в МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания: рост 182 см, вес 67 кг, ИМТ = 20,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Пастозность стоп и нижней трети голени. В легких при аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания – 17 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, артериальное давление – 130/90 мм рт. ст. Пульс – 86 уд./мин. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот не вздут, симметричный, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в проекции сигмовидной кишки, симптомов раздражения брюшины нет. Печень у края реберной дуги. Симптом «поколачивания» – отрицательный с обеих сторон.

В табл. 3–6 представлены результаты лабораторных исследований.

Из представленных в табл. 4 данных видно, что у больного развилась железодефицитная анемия легкой степени, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитоз, гипопро-теинемия, гипоальбуминемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, повышен показатель С-реактивного белка (128,80 мг/л).

В клиническом анализе кала обращали на себя внимание примесь лейкоцитов и эритроцитов, положительная реакция на скрытую кровь (табл. 5).

Для выявления *S. difficile* больному выполнено исследование кала с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), при котором обнаружены токсины *S. difficile* (табл. 6).

По результатам УЗИ (ультрасонографии): в поперечном отделе стенка толстой кишки толщиной до 5,0–6,0 мм, подслизистый слой выражен. В нисходящем отделе стенка толщиной 5,0–5,8 мм, в проекции сигмовидной кишки стенка наиболее отечная, утолщена до 6,0–7,0 мм. Дифференцировка на слои нечеткая из-за отека. В проекции сигмовидной кишки в слизистом слое гиперэхогенные включения (язвенные дефекты) (рис. 3). Васкуляризация при цветовом доплеровском картировании выражена. Окружающие ткани по ходу сигмовидной кишки повышенной эхогенности за счет воспалительной инфильтрации.

Таблица 3. Клинический анализ крови

Название теста	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Гематокрит	33,7	%	40–48
Количество эритроцитов	3,89	× 10 <sup>12</sup> /л	4–5
Средний объем эритроцита	84,4	фл	80–100
Гемоглобин общий	10,0	г/дл	13–16
Количество тромбоцитов	359	× 10 <sup>3</sup> /мкл	180–320
Количество лейкоцитов	18,98	× 10 <sup>9</sup> /л	4–9
Палочкоядерные нейтрофилы	18	%	1–6
Сегментоядерные нейтрофилы	57	%	46–66
Нейтрофилы (общ. число)	75	%	47–72
Лимфоциты	19	%	19–37
Моноциты	5	%	3–11
Эозинофилы	1	%	0,5–5
Базофилы	0	%	0–1
Нейтрофилы, абс.	13,86	× 10 <sup>9</sup> /л	2–7,5
Лимфоциты, абс.	1,2	× 10 <sup>9</sup> /л	1,2–3
Моноциты, абс.	0,3	× 10 <sup>9</sup> /л	0,09–0,6
Эозинофилы, абс.	0,02	× 10 <sup>9</sup> /л	0,02–0,3
Базофилы, абс.	0,01	× 10 <sup>9</sup> /л	0–0,07
Скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену)	34	мм/ч	0–30

Таблица 4. Биохимический анализ крови

Название теста	Результат	Единицы измерения	Референсные значения
Общий белок	56,9	г/л	62–81
Альбумин	30,7	г/л	32–46
Аланинаминотрансфераза	12,7	МЕ/л	0–50
Аспаргатаминотрансфераза	14,3	МЕ/л	0–50
Гамма-глутамилтранспептидаза	21,9	МЕ/л	0–38
Альфа-амилаза	53,8	МЕ/л	28–100
Глюкоза	5,29	ммоль/л	4,1–6,4
Мочевина	6,95	ммоль/л	2,9–8,2
Креатинин	71,0	мкмоль/л	53–106
Билирубин общий	17,0	мкмоль/л	5–21
Билирубин прямой (конъюгированный), моноглюкоронид и диглюкоронид	4,5	мкмоль/л	0–5
Билирубин непрямой (свободный неконъюгированный)	12,5	мкмоль/л	0–16
Железо	6,0	мкмоль/л	9–30,4
K <sup>+</sup> – концентрация ионов калия в крови	3,1	ммоль/л	3,4–4,5
Cl <sup>-</sup> – концентрация ионов хлора в крови	100	ммоль/л	98–106
Ca <sup>2+</sup> – концентрация ионов кальция в крови	1,03	ммоль/л	1,15–1,29
Na <sup>+</sup> – концентрация ионов натрия в крови	133	ммоль/л	135–146
С-реактивный белок	128,80	мг/л	0–5
Прокальцитонин	0,244	нг/мл	0–0,5



Таблица 5. Клинический анализ кала (в препарате)

Название теста	Результат	Референсные значения
Цвет	Светло-коричневый	Коричневый
Форма	Неоформленный	Оформленный
Запах	Обычный	Каловый слабый
Слизь	В небольшом количестве	Не обнаружено
Реакция на скрытую кровь	Положительно	Отрицательно
Мышечные волокна с исчерченностью	В небольшом количестве	Не обнаружено
Лейкоциты	24–30 в п/зр.	Отрицательно
Эритроциты	20–25 в п/зр.	Отрицательно
Эпителий цилиндрический	Единичные в препарате	Не обнаружено
Йодофильная микрофлора	Не обнаружено	Не обнаружено
Дрожжевые грибы	Не обнаружено	Не обнаружено
Яйца гельминтов и цисты простейших	Не обнаружено	Не обнаружено

Таблица 6. Определение в кале токсинов *C. difficile*

Название теста	Результат	Референсные значения
<i>Clostridioides difficile</i> токсин А	Обнаружен	Нет
<i>Clostridioides difficile</i> токсин В	Обнаружен	Нет



Рис. 3. УЗИ: отек, утолщение стенки сигмовидной кишки. Гиперэхогенные включения (язвенные дефекты)



Рис. 4. УЗИ: свободная жидкость в межпетельном пространстве

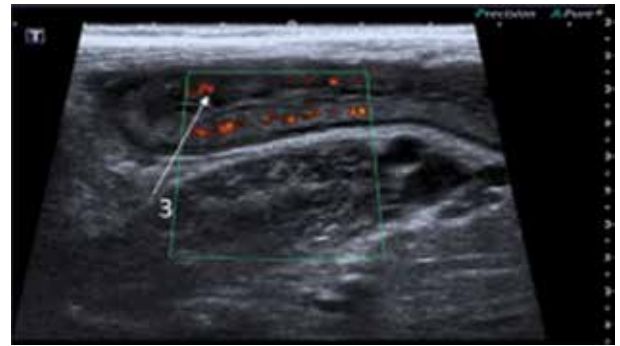


Рис. 5. УЗИ: васкуляризация стенки толстой кишки

Стенка видимого отдела прямой кишки утолщена до 4 мм. В брюшной полости и малом тазу выявлена свободная жидкость в небольшом количестве (рис. 4, 5). Заключение: субтотальный колит с гиперэхогенными включениями в проекции сигмовидной кишки.

По результатам ЭГДС: хронический гастродуоденит, уреазный тест на *H. pylori* – отрицательный. По результатам колоноскопии с илеоскопией: перианальная область без особенностей; тонус анального сфинктера сохранен; баугиньева заслонка губовидной формы, слизистая не изменена; при осмотре 15 см терминального отдела подвздошной кишки – ворсинчатость слизистой оболочки сохранена; в просвете кишки небольшое количество прозрачного кишечного содержимого; слизистая оболочка восходящей ободочной кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, контактно не кровоточит; сосудистый рисунок сохранен; гаустрация сохранена; тонус сохранен, перистальтика прослеживается; слизистая оболочка поперечно-ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки отечная, бледная, тусклая, сосудистый рисунок очагово смазан; слизистая оболочка сигмовидной кишки с множественными эрозиями до 0,5 см неправильной формы, покрытыми белесовато-желтыми наложениями овальной формы, не смывающимися водой. Заключение: эндоскопическая картина субтотального псевдомембранозного колита (рис. 6).

При морфологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки: на поверхностном эпителии определяются фибрино-слизистые наложения со значительными скоплениями микробной флоры и эритроцитами. Собственная пластинка скудная с отеком, зонами фиброза и фибриноидного некроза. Заключение: псевдомембранозный колит (рис. 7).

Таким образом, на основании анамнеза, жалоб больного, клинических, лабораторных и инструментальных данных, гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки установлен диагноз: «Псевдомембранозный колит, ассоциированный с токсинами А и В *C. difficile*,



Рис. 6. Эндоскопическая картина субтотального псевдомембранозного колита

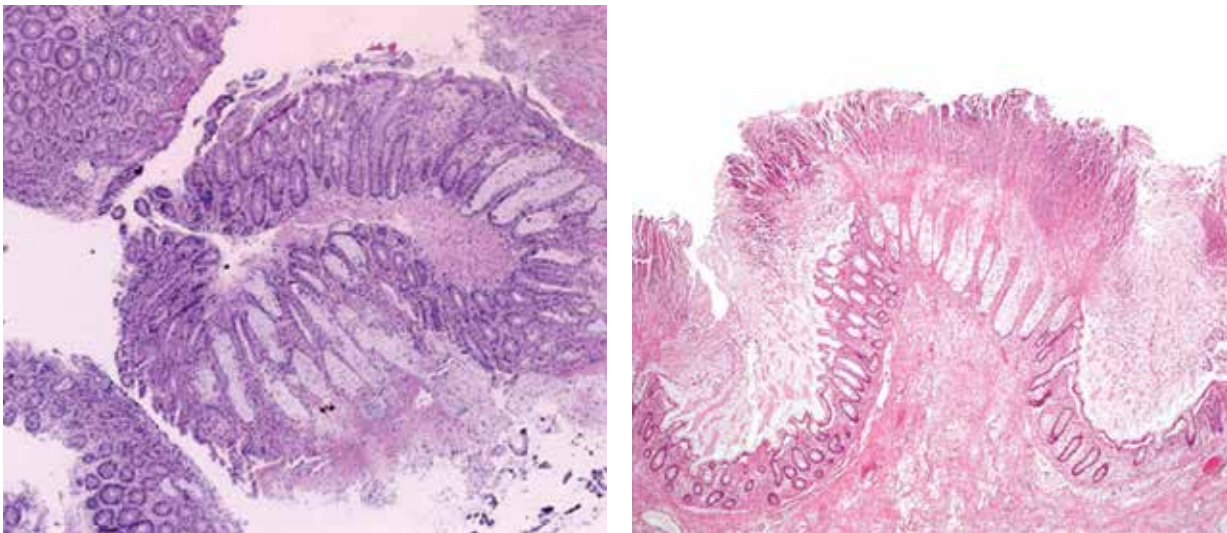


Рис. 7. Гистологическая картина псевдомембранозного колита

с субтотальным поражением толстой кишки, среднетяжелого течения. Метаболические нарушения: белково-энергетическая недостаточность второй степени, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия. Железодефицитная анемия легкой степени».

Больному назначена комплексная терапия: ванкомицин перорально 1 г два раза в сутки семь дней и в виде микроклизм по 500 мг два раза в день на 100 мл физиологического раствора; метронидазол (в/в капельно) 1,5 г/сут. Одновременно был назначен Энтерол® по две капсулы два раза в день. Для устранения гипопротемии проводили внутривенное вливание смесей аминокислот, альбумина 20% – 100 мл, полиэлектrolитных смесей, препаратов железа. Дополнительно назначали полиферментные препараты в мини-микросферах, не содержащие желчных кислот, спазмолитики – дротаверин, а также препараты 5-аминосалициловой кислоты – месалазин 3 г/сут.

На фоне комплексной терапии состояние больного улучшилось: частота стула уменьшилась до двух-трех раз в сутки, исчезли императивные позывы на дефекацию, прекратилась боль в животе, исчезли отеки стоп и нижней трети голеней. В анализах крови выросли показатели гемоглобина и сывороточного железа, исчезли воспалительные изменения и электролитные нарушения, нормализовались значения общего белка и альбумина (табл. 7).

Улучшились показатели клинического анализа кала, при повторном исследовании токсина А и В *C. difficile* в кале не определялись (табл. 8). При контрольном ультразвуковом исследовании тонкая кишка не утолщена, структура сохранена, при доплерографии – без патологической васкуляризации. Толстая кишка расширена. Стенка в проекции правых отделов толщиной до 2,6 мм, явных структурных изменений не выявлено. В поперечном отделе стенка толщиной до



Таблица 7. Клинические и биохимические показатели сыворотки крови больного до и после лечения

Название теста	Показатели до лечения	Показатели после лечения	Норма	Единицы измерения
Гематокрит	33,7	41	40–48	%
Количество эритроцитов	3,89	4,3	4–5	$\times 10^{12}/л$
Гемоглобин общий	10,0	13,0	13–16	г/дл
Количество тромбоцитов	359	285	180–320	$\times 10^3/мкл$
Количество лейкоцитов	18,98	8,7	4–9	$\times 10^9/л$
Палочкоядерные нейтрофилы	18	4	1–6	%
Нейтрофилы (общ. число)	75	69	47–72	%
Нейтрофилы, абс.	13,86	6,7	2–7,5	$\times 10^9/л$
Скорость оседания эритроцитов (по Вестергрену)	34	12	0–30	мм/ч
Общий белок	56,9	63	62–81	г/л
Альбумин	30,7	34	32–46	г/л
Железо	6,0	10,5	9–30,4	мкмоль/л
K <sup>+</sup> – концентрация ионов калия в крови	3,1	3,7	3,4–4,5	ммоль/л
Ca <sup>2+</sup> – концентрация ионов кальция в крови	1,03	1,16	1,15–1,29	ммоль/л
Na <sup>+</sup> – концентрация ионов натрия в крови	133	136	135–146	ммоль/л
C-реактивный белок	128,80	4	0–5	мг/л

Таблица 8. Показатели клинического анализа кала больного до и после лечения

Название теста	Результат до лечения	Результат после лечения	Референсные значения
Форма	Неоформленный	Оформленный	Оформленный
Слизь	В небольшом количестве	Не обнаружено	Не обнаружено
Реакция на скрытую кровь	Положительно	Отрицательно	Отрицательно
Мышечные волокна с исчерченностью	В небольшом количестве	Не обнаружено	Не обнаружено
Лейкоциты	24–30 в п/зр.	Нет	Нет
Эритроциты	20–25 в п/зр.	Нет	Нет
Эпителий цилиндрический	Единичные в препарате	Не обнаружено	Не обнаружено
<i>Clostridioides difficile</i> токсин А	Обнаружено	Не обнаружено	Нет
<i>Clostridioides difficile</i> токсин В	Обнаружено	Не обнаружено	Нет

2,5–3,1 мм, подслизистый слой выражен. В нисходящем отделе стенка толщиной 2,0–2,5 мм, в проекции сигмовидной кишки стенка несколько утолщена до 3,5–4,0 мм. Дифференцировка на слои четкая. Гиперэхогенные включения не определяются. Стенка видимого отдела прямой кишки до 3,0–3,2 мм. В брюшной полости и малом тазу свободной жидкости не определяется. Заключение: положительная динамика в течение колита.

При завершении стационарного лечения больному рекомендовано продолжить лечение Энтеролом по две капсулы два раза в день в течение трех недель, а затем – пробиотическим штаммом *Bifidobacterium longum* 35624® (Симбиозис Альфлорекс) по одной капсуле в сутки на один месяц с целью нормализации работы кишечника. Коротким курсом до двух недель назначались

ферментные препараты. Препараты месалазина после стабилизации состояния больного и улучшения лабораторных показателей постепенно отменялись. Через 1,5 месяца амбулаторной терапии у больного сохранялась клиническая ремиссия: частота стула не превышала 1–2 раза в сутки, боль в животе не беспокоила, прибавил в весе 3 кг. В клиническом и биохимическом анализе крови все показатели оставались в пределах референсных значений. При повторном исследовании кала методом ИФА токсины А и В *C. difficile* не выявлены, но в посеве кала сохранялись сниженные показатели бифидо- и лактобактерий. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. Пациенту рекомендовано продолжить прием *Bifidobacterium longum* 35624® (Симбиозис Альфлорекс) еще на два месяца с последующим контрольным анализом кала





на дисбиоз, при улучшении микробиоценоза кишечника терапия пробиотиком завершилась под контролем гастроэнтеролога.

### Заключение

Лечение антибиотиками хронического простатита осложнилось у больного тяжелым псевдомембранозным колитом. Поздняя диагностика воспалительного заболевания толстой кишки привела к развитию метаболических нарушений. В результате патогенетической терапии ванкомином в сочетании с метронидазолом и не-

бактериальным пробиотиком *S. boulardii* CNCM I-745 (Энтерол) у пациента достигнута устойчивая клиничко-морфологическая ремиссия псевдомембранозного колита. Комбинация Энтерола и Симбиозис Альфлорекс способствовала нормализации работы кишечника и профилактике рецидива клостридиальной инфекции. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Литература

1. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 56–65.
2. Sun X., Savidge T., Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)*. 2010; 2 (7): 1848–1880.
3. De Roo A.C., Regenbogen S.E. *Clostridium difficile* infection: an epidemiology update. *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2020; 33 (2): 49–57.
4. Samie A.A., Traub M., Bachmann K., et al. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60 (126): 1351–1354.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. *Consilium medicum*. 2002; 2: 24–26.
6. Энтерол: инструкция по применению препарата, представленная фирмой ООО «БИОКОДЕКС». <https://enterol.ru/instruction-pills/>.
7. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Влияние *Saccharomyces boulardii* на микробиоту кишечника. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 6: 126–132.
8. Rodrigues A.C.P., Nardi R.M., Bambirra E.A., et al. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice. *J. Appl. Bacteriol.* 1996; 81: 251–256.
9. Андреева И.В., Стецюк О.У. Отпуск без проблем: современные подходы к профилактике и лечению диареи путешественников. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20 (3): 172–180.

### Probiotics in the Complex Therapy of Pseudomembranous Colitis

I.N. Ruchkina, PhD, A.E. Bleshchenko, N.G. Samsonova, PhD, S.G. Homeriki, PhD, Prof.

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Irina N. Ruchkina, ruchkinai@mail.ru

The **purpose** of the presented case is to draw the attention of practitioners to the need to prescribe laboratory and instrumental research methods to identify pseudomembranous colitis and prescribe adequate therapy. **Main provisions:** a case of pseudomembranous colitis in a patient after a course of ciprofloxacin is described, while *Clostridioides difficile* was not diagnosed in a timely manner. The absence of pathogenetic therapy led to a severe course of pseudomembranous colitis with the development of metabolic disorders (hypoproteinemia, iron deficiency anemia, polyelectrolyte changes). The patient was treated with vancomycin in combination with metronidazole, correction of protein-electrolyte disorders. Given the severe course of pseudomembranous colitis and the high risk of early recurrence, the patient was prescribed a long course of probiotics – *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, followed by the appointment of *Bifidobacterium longum longum*, strain 35624. **Conclusion.** The inclusion in the therapy of pseudomembranous colitis of a combination of probiotics: *Saccharomyces boulardii* (enterol) and *Bifidobacterium longum longum* 35624 (Symbiosis Alflorex) allowed to achieve positive dynamics of the disease, to prevent recurrence of clostridial infection after withdrawal of vancomycin.

**Keywords:** antibiotic-associated diarrhea, *Clostridioides difficile*, pseudomembranous colitis, enterol, symbiosis alflorex, clinical case



# Сложности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы

Д.Д. Коваленко, Е.В. Парфенчикова, д.м.н., В.В. Щадрова,  
К.К. Носкова, к.м.н., Л.Ы. Рахметова, М.В. Орлова, О.А. Гусарова

Адрес для переписки: Елена Владимировна Парфенчикова, 3043062@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Д.Д., Парфенчикова Е.В., Щадрова В.В. и др. Сложности диагностики солидной псевдопапиллярной неоплазии поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (46): 88–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-46-88-93

*Солидная псевдопапиллярная опухоль (СППО) составляет около 0,17–2,7% всех опухолей поджелудочной железы и является редкой и сложной в диагностике эпителиальной опухолью с неизвестным этиопатогенезом. Клиническая симптоматика заболевания неспецифична, а широкий диапазон критериев лучевой диагностики обусловлен многообразием макроскопической картины, в связи с чем СППО сложно дифференцировать от других солидных/кистозно-солидных/кистозных новообразований, которые зачастую имеют схожие визуальные критерии. На современном этапе все большее значение в диагностике этой редкой опухоли имеет эндоскопическое ультразвуковое исследование.*

*В статье описан накопленный опыт диагностики СППО и приведен клинический случай, в результате которого у пациентки была успешно выявлена солидная псевдопапиллярная опухоль. Так как дифференциальную диагностику пациентке проводили по поводу микрокистозной серозной цистаденомы, точный диагноз имел важное значение для определения дальнейшей тактики ведения. Представленный клинический случай, а также анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяют продемонстрировать возможности применения контрастного усиления, тонкоигольной пункции и конфокальной лазерной эндомикроскопии под контролем эндоскопической ультрасонографии в дифференциальной диагностике СППО поджелудочной железы.*

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, солидная псевдопапиллярная опухоль, эндоскопическая ультрасонография, контрастное усиление, тонкоигольная пункция, конфокальная лазерная эндомикроскопия

**С**олидная псевдопапиллярная опухоль (СППО) (опухоль Gruber – Frantz) является редкой эпителиальной опухолью поджелудочной железы (ПЖ) с неизвестным этиопатогенезом, составляет около 0,17–2,7% всех опухолей поджелудочной железы (1–6% от всех экзокринных опухолей ПЖ), чаще встречается у молодых женщин (Ж : М = 10 : 1) в возрасте 15–45 лет [1, 2]. Опухоль представлена мономорфными клетками, формирующими солидные и псевдопапиллярные структуры с частой кистозной дегенерацией. В 90–100% наблюдений СППО обнаружена мутация гена  $\beta$ -катенина, в результате которой в опухолевых клетках выявляется цитоплазматическая и ядерная экспрессия этого протеина [3, 4].

Поскольку солидные псевдопапиллярные опухоли либо представляют собой злокачественные опухоли, либо имеют высокий потенциал злокачественности, хирургическая резекция является предпочтительным методом лечения. В отличие от аденокарциномы поджелудочной железы, пятилетняя выживаемость пациентов после оперативного лечения составляет более 98% [5, 6]. Вопрос своевременной точной диагностики СППО остается актуальным на сегодняшний день.

Клинические проявления СППО ПЖ неспецифичны и связаны в основном с размером опухоли [7]. Систематический обзор 484 исследований, в которых у 2744 пациентов были выявлены СППО, показал, что в 63% случаев клиническим проявлением явля-



Таблица 1. Солидное псевдопапиллярное новообразование – обобщенные характеристики

Метод	Появление
Распространенность	Чаще у молодых женщин (Ж : М = 10 : 1) в возрасте 15–45 лет (средний возраст – 22 года)
Морфология (макропрепарат)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Округлая или овальная форма</li> <li>■ Псевдокапсула</li> <li>■ Солидные, кистозные, геморрагические и некротические части, псевдопапиллярные структуры</li> <li>■ Кальцинаты</li> <li>■ Главный панкреатический проток и общий желчный проток в основном интактны</li> </ul>
В-режим в УЗИ и эндоУЗИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Четкий контур</li> <li>■ Солидный, кистозно-солидный или кистозный вид, в основном неоднородный или однородный, смешанный гипогиперэхогенный или гипозоногенный</li> <li>■ Кистозные части анэхогенны, некротические части гипозоногенны или анэхогенны кальцинаты (по краю)</li> </ul>
Цветная доплерография	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В основном слабые сигналы</li> </ul>
ЭндоУЗИ с контрастным усилением	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Накопление контраста капсулой: небольшое усиление сигнала по контуру новообразования</li> <li>■ Неоднородное усиление</li> <li>■ Артериальная фаза: в основном изоусиление или гипоусиление</li> <li>■ Портально-венозная фаза: обычно гипоусиление</li> </ul>
КТ с контрастным усилением	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Неконтрастируемые кистозные или некротические части</li> <li>■ Артериальная фаза: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ в равных пропорциях гиперконтрастирование, изоконтрастирование или гипоконтрастирование;</li> <li>✓ незначительное контрастное усиление, гиподенность по отношению к нормальной паренхиме поджелудочной железы</li> </ul> </li> <li>■ Портально-венозная фаза: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ преобладающее изоконтрастирование или гипоконтрастность;</li> <li>✓ прогрессирующее усиление солидных частей</li> </ul> </li> <li>■ Отсроченная фаза: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ незначительная гиподенность или изоденсивность по отношению к паренхиме ПЖ</li> </ul> </li> </ul>
МРТ	<p>Первый тип – СППО полностью солидного вида: на T1-взвешенное изображение (ВИ) – однородное гипоинтенсивное новообразование, на T2-ВИ новообразование немного гиперинтенсивнее, чем окружающая паренхима поджелудочной железы</p> <p>Второй тип – СППО с солидной массой с кровоизлиянием: T1-ВИ – гипоинтенсивность с неоднородной гиперинтенсивной зоной. Гиперинтенсивные зоны на T1-ВИ выглядят также гиперинтенсивными на T2-ВИ (что означает кровоизлияние), в гипозоногенных зонах наблюдается постепенное усиление сигнала на T2-ВИ (капсула и солидная часть новообразования)</p> <p>Третий тип – СППО преимущественно кистозного вида (с массивными кровоизлияниями): T1-ВИ – в основном гиперинтенсивность с промежуточными и гипоинтенсивными областями. Гиперинтенсивные области на T1-ВИ оставались гиперинтенсивными и на T2-ВИ. Обнаруживается только капсулярное постепенное усиление сигнала на T2-ВИ</p>

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование; эндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

ется боль в животе, в 38% случаев клинические симптомы отсутствуют [8].

При проведении различных лучевых методов исследования опухоль, как правило, выглядит как четко ограниченное новообразование с фиброзной капсулой, различным числом кистозных полостей, образовавшихся в результате кровоизлияний, а также зонами некроза и кальцификациями (1/3 случаев) [1, 9–11]. С.С. Yu и соавт. на основании полученных с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) изображений 26 пациентов с СППО выделили три основных их типа [12]: первый тип представлен полностью солидным новообразованием, второй – характеризуется сочетанием солидных участков с кровоизлияниями, при третьем типе новообразование представлено преимущественно кистозной полостью. На сегодняшний день характерная локализация опухоли в отделах поджелудочной железы не определена.

Российские исследователи пришли к заключению, что выявление у женщин молодого возраста (до 40 лет) гипозоногенного (при ультразвуковом исследовании (УЗИ)) гиподенсного в артериальную фазу контрастного усиления (при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)) новообразования неоднородной структуры с кальцинатами и жидкостным компонентом без панкреатической гипертензии с вероятностью 82,3% может свидетельствовать о наличии СППО [13].

На основании анализа современных данных литературы, в табл. 1 обобщены типичные характеристики СППО [14–24].

Широкий диапазон критериев лучевой диагностики обусловлен многообразием макроскопической картины СППО (рис. 1–3).

Дифференциальная диагностика СППО проводится с другими солидными, кистозно-солидными или

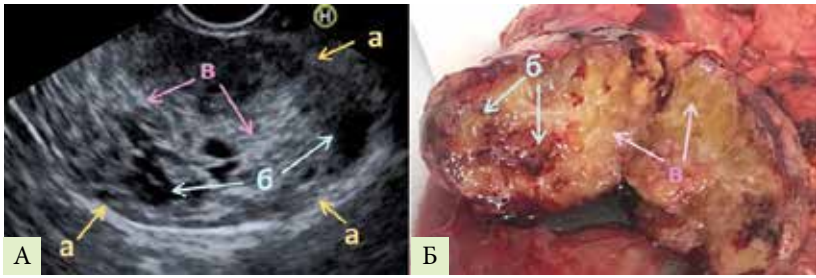


Рис. 1. Сплошная псевдопапиллярная опухоль: А – эндосонограмма, Б – макропрепарат (а – наружный контур новообразования, б – кистозные полости, в – сплошные структуры)

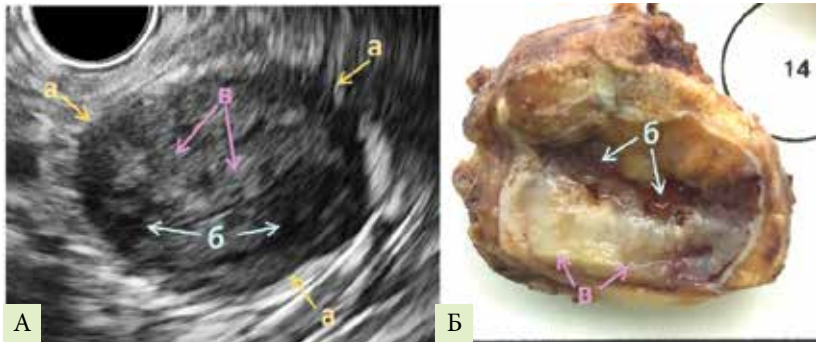


Рис. 2. Клинический случай сплошной псевдопапиллярной опухоли: А – эндосонограмма, Б – макропрепарат (а – наружный контур новообразования, б – кистозные полости, в – сплошные структуры)

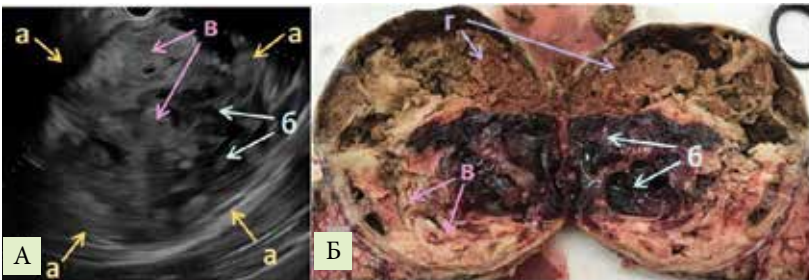


Рис. 3. Клинический случай сплошной псевдопапиллярной опухоли: А – эндосонограмма, Б – макропрепарат (а – наружный контур новообразования (плотная фиброзная стенка), б – кистозные полости (очаги кровоизлияний), в – сплошные структуры, г – некротические ткани)

кистозными новообразованиями, такими как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, цистаденокарцинома, нейроэндокринные опухоли, муцинозная цистаденома, серозная микрокистозная цистаденома, псевдокисты и очаговый псевдотуморозный панкреатит. Именно поэтому возможность безопасной морфологической верификации имеет принципиальное значение. Наиболее безопасным путем получения цитологического и гистологического материала для установления диагноза является эндосонография с тонкоигольной пункцией. В отделении диагностической эндоскопии Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова сплошная псевдопапиллярная опухоль на эндоскопической ультрасонографии выявлена за

10 лет (2014–2024 гг.) у 30 пациентов (у одного мужчины и у 29 женщин), средний возраст всех пациентов составил  $38 \pm 5,8$  лет. Сонографически опухоли были представлены сплошно-кистозными новообразованиями с четкой границей. Сплошная часть была неоднородна по своей эхоструктуре, кистозные полости располагались в разных частях новообразования (одинаково, центрально и периферически).

Оценка контрастного усиления под контролем эндосонграфии сплошных псевдопапиллярных опухолей проведена нами в 10 случаях. Сплошные структуры опухолей активно накапливали контрастное вещество в артериальную фазу (изоусиление ( $n=8$ )/гиперусиление ( $n=2$ )), накопление сплошными структурами было неравномерным вследствие наличия участков некроза ( $n=10$ ). В венозную фазу сохранялись сигналы в участках, накапливающих контраст с последующим медленным вымыванием в позднюю фазу (через 2–3 минуты).

Тонкоигольная пункция под контролем эндосонграфии сплошных псевдопапиллярных опухолей проведена 15 пациентам, во всех случаях был получен материал для цитологического или гистологического исследований, в восьми случаях для подтверждения диагноза потребовалось дополнительное проведение иммуноцитохимии или иммуногистохимии.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики данного заболевания поджелудочной железы.

### Клинический случай

В МКНЦ им. А.С. Логинова была госпитализирована пациентка Ш., 36 лет, с жалобами на боль в животе опоясывающего характера.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. при обследовании, по данным УЗИ органов брюшной полости, в области хвоста поджелудочной железы выявлено кистозное новообразование размерами  $30 \times 20$  мм, главный панкреатический проток не расширен. Общий и биохимический анализы крови от марта 2016 г. – без отклонений от нормы.

По данным МСКТ с внутривенным контрастированием от 05.04.2016: КТ-признаки микрокистозного новообразования хвоста поджелудочной железы (микрокистозная цистаденома/цистаденокарцинома или СППО) (рис. 4).

Результаты эндоскопической ультрасонографии: поджелудочная железа – экзогенность паренхимы повышена, структура неоднородная. В проекции хвоста поджелудочной железы определяется кистозно-сплошное новообразование размером  $40 \times 25$  мм с четкими ровными контурами (рис. 5). Новообразование неоднородной эхоструктуры с наличием микрокист и кист размерами до 3–4 мм. Новообразование прилежит к селезеночным сосудам. При цветовом доплеровском картировании в проекции опухоли определяются единичные сигналы. Главный панкреатический проток не расширен на всем протяжении, связи с новообразованием не выявлено. При проведении контрастного усиления (внутривенное введение



ние препарата SonoVue) определяется неравномерное накопление контраста новообразованием (изоусиление) с последующим медленным вымыванием в венозную фазу, в проекции новообразования выявляются множественные мелкие кистозные структуры, не накапливающие контрастное вещество (рис. 6).

Проведена тонкоигольная аспирационная пункция новообразования иглой 19g для цитологического исследования.

Дополнительно проведена конфокальная лазерная эндомикроскопия, при которой визуализировано скопление множественных мелких клеток вокруг сосудов и ориентированных оппозиционно к ним (рис. 7).

Так как дифференциальную диагностику проводили между микрокистозной серозной цистаденомой и солидной псевдопапиллярной опухолью, а конфокальное изображение не соответствовало серозной цистаденоме, то был выставлен предварительный диагноз: «солидная псевдопапиллярная опухоль». Заключение: Сонографические признаки соответствуют кистозно-солидному новообразованию хвоста поджелудочной железы (вероятнее всего, солидной псевдопапиллярной опухоли).

При цитологическом исследовании определяются ветвящиеся структуры из мнорморфных овальных клеток с преимущественно центрально расположенными ядрами, сгруппированных вокруг фиброваскулярного стержня, миксоидная оксифильная строма – в виде глобул и тяжей; часть клеток с внутриядерными бороздами – по типу «кофейных зерен» (рис. 8). Заключение: Цитологическая картина соответствует солидной псевдопапиллярной опухоли, категория 7 (WHO Reporting System for Pancreaticobiliary Cytopathology, 2022).

Пациентке была проведена лапароскопическая дистальная корпорокаудальная резекция поджелудочной железы. На рис. 9 представлен макропрепарат новообразования в разрезе.

При гистологическом исследовании опухоль построена из мелких мнорморфных клеток, образующих солидные и псевдопапиллярные структуры (рис. 10). Клетки со слабоэозинофильной цитоплазмой, содержат округлое ядро с продольной бороздкой. Строма с кровоизлияниями и многочисленными эозинофильными гиалиновыми тельцами. При иммуногистохимии: позитивная реакция с β-катенином, PR; отрицательная реакция с синптофизином и хромогранином А. Заключение: СППО ПЖ.

В представленном клиническом примере данные конфокальной лазерной эндомикроскопии и анализ материала тонкоигольной пункции позволили исключить у пациентки наличие микрокистозной серозной цистаденомы и поставить диагноз солидной псевдопапиллярной опухоли, что изменило тактику ведения пациента.

Через 12 месяцев после оперативного вмешательства состояние пациентки было удовлетворительное, при повторной МСКТ органов брюшной полости признаков рецидива и метастазирования выявлено не было.

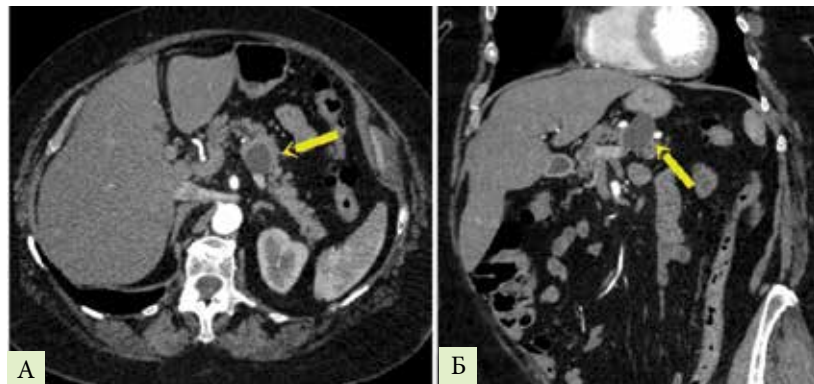


Рис. 4. МСКТ с внутривенным контрастированием (стрелками указано новообразование): А – поперечная проекция, Б – сагиттальная проекция

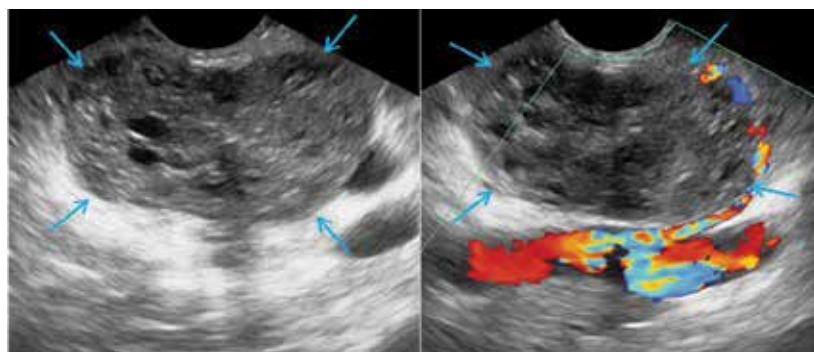


Рис. 5. Эндосонограммы кистозно-солидного новообразования поджелудочной железы (стрелками указан наружный контур новообразования)



Рис. 6. Эндосонизация с контрастным усилением: А – артериальная фаза, Б – венозная фаза (изображение В-режима справа, режим контрастного усиления – слева, стрелками указан наружный контур новообразования)

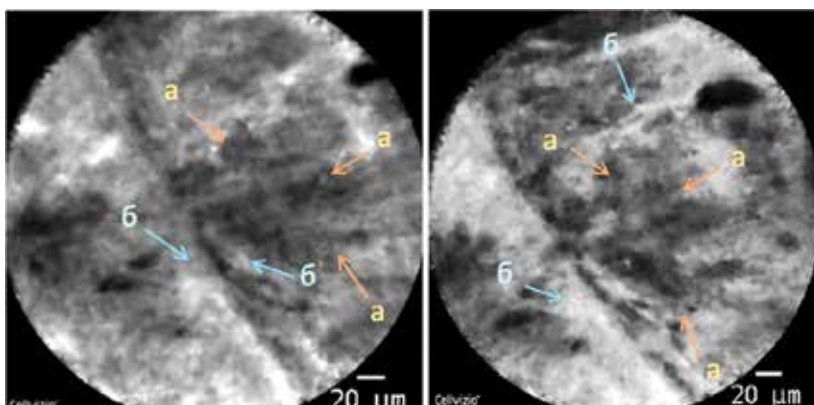
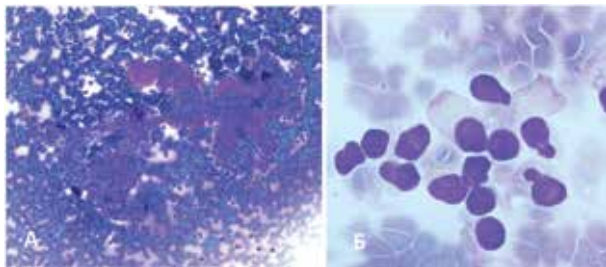


Рис. 7. Конфокальные изображения (стрелками «а» указаны скопления клеток, стрелками «б» указаны фиброваскулярные структуры)



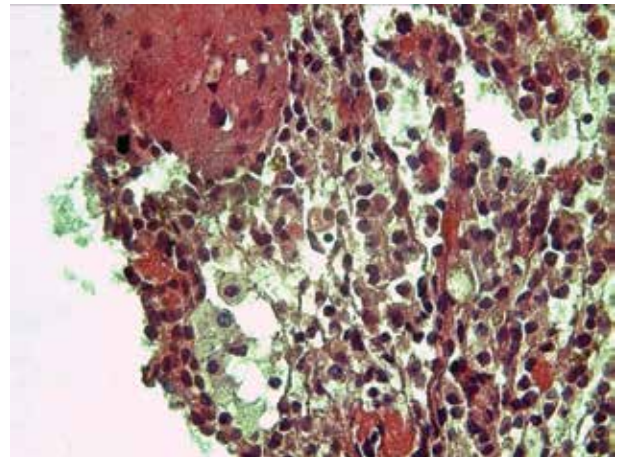
**Рис. 8.** Цитологическая картина солидной псевдопапиллярной опухоли. Окраска по Паптенгейму: А – увеличение  $\times 100$ , Б – увеличение  $\times 1000$



**Рис. 9.** Макропрепарат (стрелками указана опухоль в разрезе)

### Заключение

Несмотря на значительные достижения в области лучевых методов исследования, такое редкое и сложное в диагностике новообразование поджелудочной железы, как СППО, сложно дифференцировать от других солидных/кистозно-солидных/кистозных новообразований, которые зачастую имеют схожие визуальные критерии, что затрудняет предоперационную диагностику.



**Рис. 10.** Микрофото: опухоль построена из мелких монотипных клеток, образующих солидные и псевдопапиллярные структуры (окраска – гематоксилин-эозин, увеличение  $\times 400$ )

Традиционно компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считались ключевыми предварительными диагностическими инструментами визуализации для СППО. Однако на современном этапе все более весомое значение в диагностике этой редкой опухоли занимает эндоскопическое ультразвуковое исследование, при котором можно детально оценить структуру новообразования, накопление контраста в режиме реального времени и провести тонкоигольную аспирационную пункцию с получением материала для цитологического и гистологического исследований.

Собственный клинический опыт позволяет продемонстрировать возможности применения контрастного усиления, тонкоигольной пункции и конфокальной лазерной эндомикроскопии под контролем эндоскопической ультрасонографии в дифференциальной диагностике солидно-кистозных новообразований поджелудочной железы. ●

### Литература

1. Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Гришанков С.А. Кистозные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение. М.: Издательский дом Видар-М, 2013.
2. Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Сетдикова Г.Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы. М.: Издательский дом Видар-М, 2014.
3. Kim M.S., Sun C.D., Park K.C., et al. Accumulation of beta-catenin protein, mutations in exon-3 of the beta-catenin gene and a loss of heterozygosity of 5q22 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. J. Surg. Oncol. 2006; 94 (5): 418–425.
4. Terris B., Cavard C. Diagnosis and molecular aspects of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas. Semin. Diagnost. Pathol. 2014; 31 (6): 484–490.
5. El Nakeeb A., Wahab M.A., Elkashef W.F., et al. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas: incidence, prognosis and outcome of surgery (single center experience). Int. J. Surg. 2013; 11 (6): 447–457.
6. Lubezky N., Papoulas M., Lessing Y., et al. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: management and long-term outcome. Eur. J. Surg. Oncol. 2017; 43 (6): 1056–1060.
7. Чхиквадзе В.Д., Зеленина И.А., Ахаладзе Г.Г. Солидно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы, проблемы диагностики и лечения. Анналы хирургической гепатологии. 2015; 20 (1): 106–115.
8. Law J.K., Ahmed A., Singh V.K., et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? Pancreas. 2014; 43: 331–337.



9. Choi J.Y., Kim M.J., Kim J.H., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 187: 178–186.
10. Park M.J., Lee J.H., Kim J.K., et al. Multidetector CT imaging features of solid pseudopapillary tumours of the pancreas in male patients: distinctive imaging features with female patients. *Br. J. Radiol.* 2014; 87 (1035): 20130513.
11. Ventriglia A. MRI features of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Abdom. Imaging.* 2014; 39 (6): 1213–1220.
12. Yu C.C., Tseng J.H., Yeh C.N., et al. Clinicopathological study of solid and pseudopapillary tumor of pancreas: emphasis on magnetic resonance imaging findings. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 1811–1815.
13. Ветшева Н.Н., Кармазановский Г.Г. Дифференциальная диагностика солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. академика Б.В. Петровского.* 2018; 6 (2): 40–47.
14. De Robertis R., Marchegiani G., Catania M., et al. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: clinicopathologic and radiologic features according to size. *Am. J. Roentgenol.* 2019; 213: 1073–1080.
15. D'Onofrio M., Malago R., Vecchiato F., et al. Contrast-enhanced ultrasonography of small solid pseudopapillary tumors of the pancreas: enhancement pattern and pathologic correlation of 2 cases. *J. Ultrasound. Med.* 2005; 24: 849–854.
16. Gandhi D., Sharma P., Parashar K., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: radiological and surgical review. *Clin. Imaging.* 2020; 67: 101–107.
17. Jani N., Dewitt J., Eloubeidi M., et al. Endoscopic ultrasound – guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a multicenter experience. *Endoscopy.* 2008; 40: 200–203.
18. Jiang L., Cui L., Wang J., et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: findings from routine screening sonographic examination and the value of contrast-enhanced ultrasound. *J. Clin. Ultrasound.* 2015; 43: 277–282.
19. Law J.K., Stoita A., Wever W., et al. Endoscopic ultrasound – guided fine needle aspiration improves the pre-operative diagnostic yield of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: an international multicenter case series (with video) // *Surg. Endosc.* 2014; 28: 2592–2598.
20. Li D.L., Li H.S., Xu Y.K., et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: clinical features and imaging findings. *Clin. Imaging.* 2018; 48: 113–121.
21. Tang S.S., Huang L.P., Wang Y., Ma Y. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: contrast-enhanced sonographic features. *J. Ultrasound. Med.* 2012; 31: 257–263.
22. Waters A.M., Russell R.T., Maizlin I.I. Comparison of pediatric and adult solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *J. Surg. Res.* 2019; 242: 312–317.
23. Xu M., Li X.J., Zhang X.E., et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: imaging findings compared with contrast-enhanced computed tomography. *J. Ultrasound. Med.* 2019; 38: 3247–3255.
24. Yao J., Song H. A review of clinicopathological characteristics and treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas with 2450 cases in Chinese population. *Biomed. Res. Int.* 2020; 2020: 2829647.

### Difficulties in Diagnosing solid Pseudopapillary Neoplasia of the Pancreas

D.D. Kovalenko, E.V. Parfenchikova, PhD, V.V. Shchadrova, K.K. Noskova, PhD, L.Y. Rakhmetova, M.V. Orlova, O.A. Gusarova

*A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center*

Contact person: Elena V. Parfenchikova, 3043062@mail.ru

*Solid pseudopapillary tumor (SPPT) accounts for approximately 0.17–2.7% of all pancreatic tumors and is a rare and difficult to diagnose epithelial tumor with unknown etiopathogenesis. The clinical symptoms of the disease are nonspecific, and the wide range of criteria for radiological diagnostics is due to the diversity of the macroscopic picture, due to which SPPT is difficult to differentiate from other solid/cystic-solid/cystic neoplasms, which often have similar visual criteria.*

*The article describes the accumulated experience of diagnosing SPP and presents a clinical case, as a result of which a solid pseudopapillary tumor was successfully identified in a patient. Since differential diagnostics in the presented case was carried out with microcystic serous cystadenoma, an accurate diagnosis was important for determining further management tactics.*

*At the present stage, endoscopic ultrasound examination is becoming increasingly important in the diagnosis of this rare tumor. Our own clinical experience allows us to demonstrate the possibilities of using contrast enhancement, fine-needle puncture and confocal laser endomicroscopy under the control of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic pseudopapillary tumor.*

**Keywords:** *pancreas, solid pseudopapillary tumor, endoscopic ultrasonography, contrast enhancement, fine-needle puncture, confocal laser endomicroscopy*




23–24 сентября 2025

VIII Междисциплинарная научная конференция

# **СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

[umedp.ru/sovr-trends](http://umedp.ru/sovr-trends)

**Участие бесплатное**

 Москва, пр-кт Академика Сахарова, 12,  
Аналитический центр при Правительстве РФ

 +7 (495) 234-07-34

 [i.fuzeinikova@medforum-agency.ru](mailto:i.fuzeinikova@medforum-agency.ru)







Межрегиональная общественная организация  
«Общество гастроэнтерологов и гепатологов  
«Северо-Запад»



Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Комитет  
по здравоохранению  
Ленинградской области

**VIII Всероссийская  
научно-практическая конференция  
с международным участием**

# **Осенняя школа кислотозависимых заболеваний**

**11 ноября 2025 года**

**Санкт-Петербург  
Отель «Введенский»,  
Большой проспект П.С., д. 37**

**формат: очный с онлайн трансляцией**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте [zakaz@medcongress.su](mailto:zakaz@medcongress.su)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**

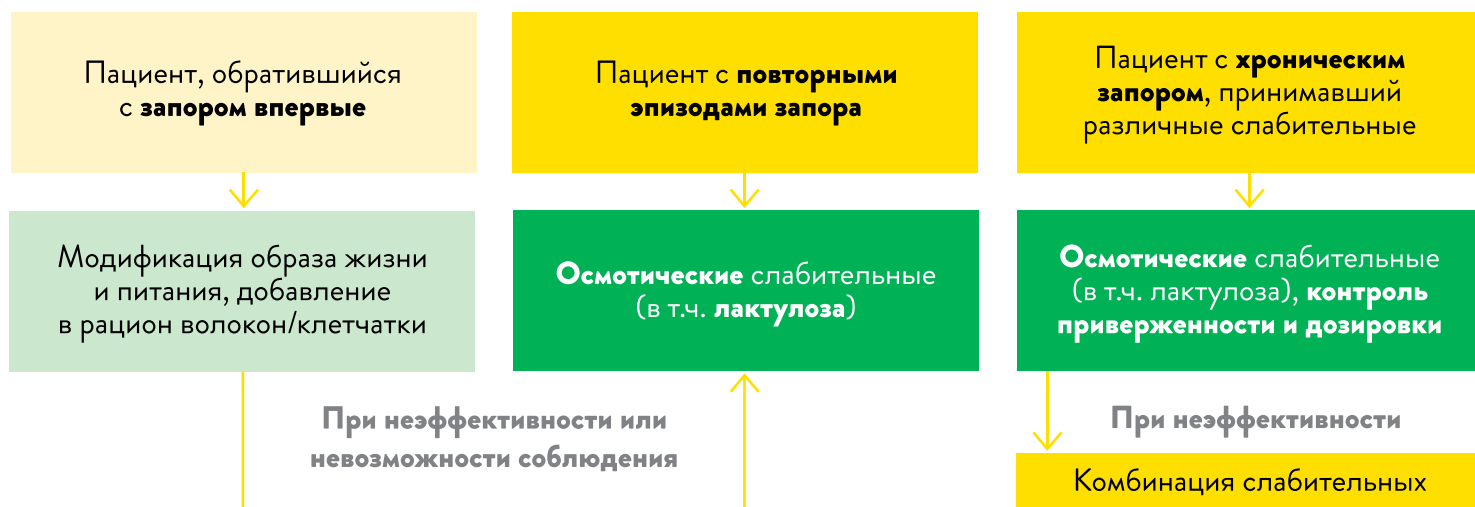


# КАЖДЫЙ 2-й ПАЦИЕНТ С ЗАПОРом

имеет длительный анамнез, опыт самолечения и диетотерапии, однако к врачу **обращается впервые**<sup>1</sup>



## Алгоритм ведения пациентов с запором: место волокон и слабительных<sup>2,3</sup>



- При курсовом приеме **оригинальная лактулоза** гармонизирует микрофлору<sup>6,7</sup>
- Бифидо-и лактобактерии, оставаясь в кишечнике, поддерживают регулярный самостоятельный стул и в будущем, до 4-х месяцев<sup>5,6</sup>

1. Rao, Satish S.C., Brenner, Darren M. Evidence-based treatment recommendations for OTC management of chronic constipation. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. Sep2022, Vol. 34 Issue 9, p1041-1044. 4p. 2. Адаптир. Клинические рекомендации «Запор» 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР274 ([https:// cr.minzdrav.gov.ru/recommend/ 274\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/274_2)). 3. Ивашкин В. Т., Мнацаканян М. Г., Остапенко В. С., и соавт. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (4): 7-20. 4. Pranami et al. Lactulose: a prebiotic, laxative and detoxifying agent. Drugs Ther Perspect (2017) 33:228-233. 5. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015; 95 (28): 2288-2890. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфалак®, сироп, 667 мг/мл, П N011717/02 и Дюфалак®, сироп, со сливовым вкусом, 667 мг/мл, ЛП-000542. 7. Bounhik Y., Neut C., Raskine L. et al. Prospective, randomized, parallel-group trial to evaluate the effects of lactulose and polyethylene glycol-4000 on colonic flora in chronic idiopathic constipation. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 889-899.

Инструкция по медицинскому применению



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Реклама

RUS2320143 (v1.2)

# Энтерол®

**УНИКАЛЬНЫЙ<sup>1</sup> НЕБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОБИОТИК ДЛЯ ЛЮБОГО АНТИБИОТИКА И УНИВЕРСАЛЬНОЕ<sup>2</sup> ПРОТИВОДИАРЕЙНОЕ СРЕДСТВО**

**Единственный** лекарственный препарат на основе штамма **SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745<sup>1</sup>**



**№ 1** в рекомендациях гастроэнтерологов<sup>4</sup>

Возможен **одновременный приём** с антибиотиками<sup>3</sup>

Устраняет **симптомы и причины** диареи<sup>3</sup>

Курс лечения **соответствует курсу** применения антибиотика<sup>3</sup>

1. Уникальный / единственный, т. к. Энтерол® — единственный лекарственный препарат на основе Сахаромицет буларди согласно ГРЛС на дату 10.10.2024. 2. Универсальное, т. к. Энтерол® показан для лечения и профилактики диареи любой этиологии согласно ИМП к РУ П N011277 от 27.04.2010; ЛП-№(005895)-(PF-RU) от 24.06.2024; ЛП-002433 от 17.04.2014; ЛП-№(002853)-(PF-RU) от 24.07.2023. 3. ИМП Энтерол® РУ П N011277 от 27.04.2010; ЛП-№(005895)-(PF-RU) от 24.06.2024; ЛП-002433 от 17.04.2014; ЛП-№(002853)-(PF-RU) от 24.07.2023. 4. В 2 кв. 2024 г. согласно исследованию PrindexTM «Мониторинг назначений врачей», проведённому ООО «Ипсос Комкон» в 19 городах РФ с участием 4163 врачей 16 специальностей: специальность «Гастроэнтеролог»

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## СИМБИОЗИС альфлорекс

Содержит таргетный<sup>1</sup> штамм **Bifidobacterium longum 35624<sup>®</sup>**, для комплексного облегчения проявлений синдрома раздражённого кишечника (абдоминальная боль, нарушение стула, вздутие)<sup>1</sup>



Единственный **бактериальный пробиотик с уровнем доказательности A1 при СРК**, вошедший в рекомендации НСОИМ и РГА<sup>2</sup>

**1 упаковка на месяц приёма<sup>1</sup>**

**1 капсула в день<sup>1</sup>**

ООО «БИОКОДЕКС» 127051, г. Москва, Цветной б-р, Бизнес – центр «Легенды Цветного» +7 (495) 783-26-80; phv@biocodex-corp.ru; www.biocodex.ru; ПМ-RX-2024-10-171 от 11.10.2024

1. Инструкция (дополнительная информация для потребителей) Симбиозис Альфлорекс. 2. Практические рекомендации НСОИМ и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабитиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых (2024)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ