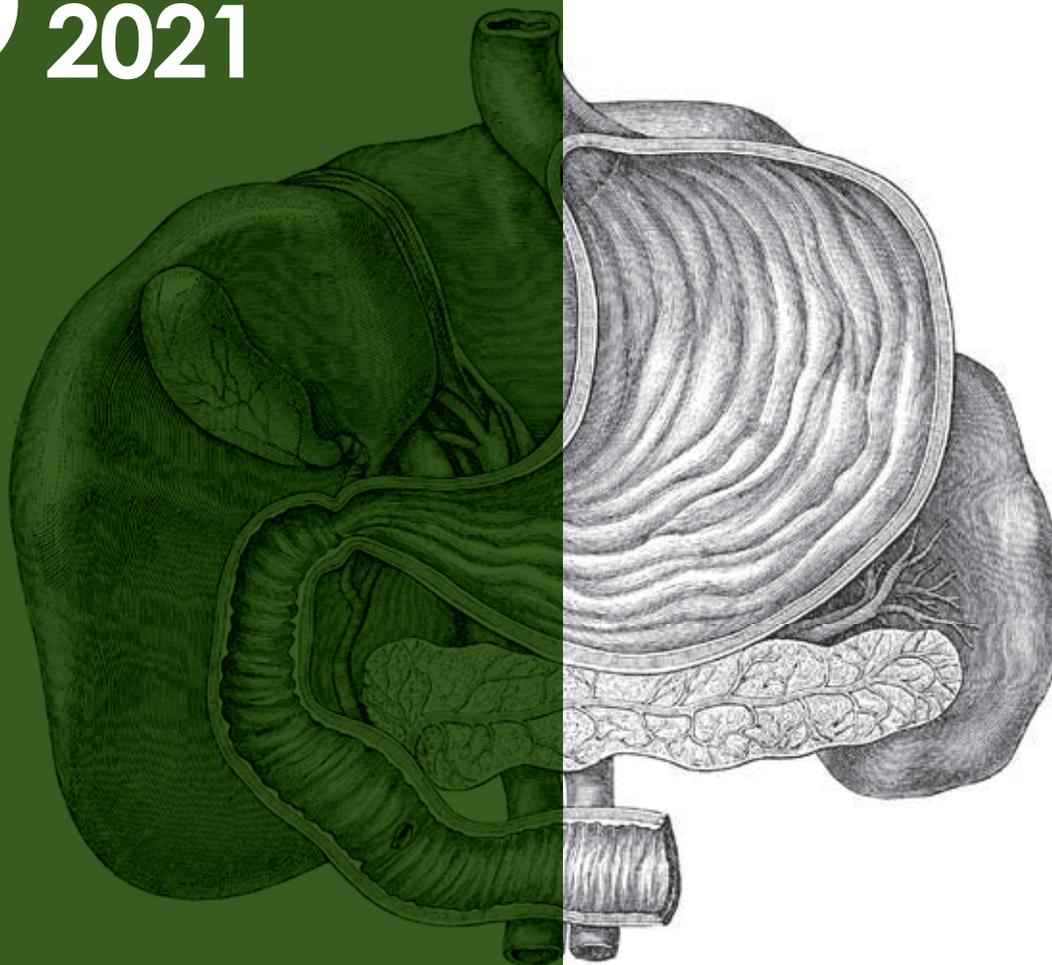


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **16** ТОМ 17
2021



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №2

В.Л. Коробка
и В.Д. Пасечников
о достижениях и развитии
трансплантологии
в Южном федеральном
округе

6

Сравнение
эффективности
генно-инженерных
биологических препаратов
при болезни Крона

46

Оценка
информированности
врачей о целиакии
с помощью анонимного
добровольного
анкетирования

92



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

панкреатин Мезим® нео

Современный капсулированный ферментный препарат
с высоким терапевтическим эффектом^{1,2}

Eurand Minitabs® Tehnology¹



Клинически доказано³:

- купирует все симптомы внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы
- восстанавливает пищеварение и нутритивный статус у больных ВНПЖ*
- обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится

1. Инструкции по применению лекарственного препарата Мезим® Нео 25000. 2. Тейл С.М., Швед О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечению экзокриной панкреатической недостаточности». Журнал «Гастроэнтерология» 2014, с. 49-54. 3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2.32-36. Практическая гастроэнтерология: О.Н. Меньшук, Л.В. Масдраскин, А.Е. Евсиков. «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (последствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрон® 25 000».

* Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. ** Препарат Пангрон® с 17.08.2020 изменил торговое наименование на Мезим® Нео. Сокращённая информация по применению препарата Мезим® Нео 10000, Мезим® Нео 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокриной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; острые и хронические внешнесекреторные нарушения функции поджелудочной железы (после резекции органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающегося нарушением переваривания пищи; метеоризм; диарея (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швацмана-Даймеда; подострый панкреатит; другие заболевания, сопровождающиеся экзокриной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера; при острых кишечных инфекциях; синдроме раздражённого кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи. Показания к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит; обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающиеся побочные действия: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства свабном, главным образом, с острым заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению Мезим® Нео 10000, Мезим® Нео 25000. Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_MEZ_NEO_01_2021_V01_Medical. Утверждено 03.2021.

Эффективная фармакотерапия. 2021.
Том 17. № 16. 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)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (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, 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)
В.С. КОЗЛОВ, 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-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, 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)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2021.
Volume 17. Issue 16. 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)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, 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)
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. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, 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)
Lyudmila V. LUSS, Prof., 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)
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)
В.Ф. УЧАЙКИН, 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, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

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. ГАДЖИГОРОЕВА, 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.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

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)
Vasily F. UCHAYKIN, 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, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

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.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

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. PREOBRAZHENSAYA, 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. NEZANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

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, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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.

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.

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.

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.

'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

Российская региональная трансплантология наращивает темпы развития	6
Первое совместное заседание гастроэнтерологов Москвы и Казани прошло в онлайн-формате	10
Весенние итоги Московской школы гастроэнтеролога	12
Итоги конференции «Гастроэнтерология двух столиц» 2021	14

Клинические исследования

Д.С. БОРДИН, И.Г. БАКУЛИН, Н.В. БАКУЛИНА, Т.А. ИЛЬЧИШИНА, Т.Э. СКВОРЦОВА, М.Ю. СЕРКОВА, Е.Ю. ПАВЛОВА, И.А. ОГАНЕЗОВА, Е.В. МАНИЛО, М.М. МАКАРОВА, Р.Н. БОГДАНОВ, Ю.Г. ВЛАСЕНКО, М.Ю. ГВОЗДЕВА, О.И. ДОРОФЕЕВА, Е.М. ДУЛЕПОВА, Т.Ю. ПОХОДУН, И.А. СЕМЕНЧЕНКО, Р.Г. ПЛАВНИК, М.И. ШЕНГЕЛИЯ, В.А. ИВАНОВА, Ю.Г. ТОПАЛОВА, И.В. МАЕВ Симптомы диспепсии и их динамика после эрадикации <i>H. pylori</i> . Итоги образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний»	16
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, П.Р. МОВТАЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ, Р.И. ШАБУРОВ, Д.Т. ДИЧЕВА Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, требующих временную отмену антисекреторной терапии	26
О.И. БЕРЕЗИНА, Э.Р. ВАЛИТОВА, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ, Д.С. БОРДИН Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	32
Г.С. ДЖУЛАЙ, С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, О.Н. ГУСЬКОВА Неалкогольная жировая болезнь печени и послеоперационный гипотиреоз у женщин: клинико-патогенетические параллели	40

Фармакоэкономика

А.Ю. КУЛИКОВ, В.Г. СЕРПИК, А.В. ВЕСЕЛОВ, Д.С. БОРДИН, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, О.В. КНЯЗЕВ, Н.А. ФАДЕЕВА, Б.А. НАНАЕВА, Р.И. РОМАНОВ Фармакоэкономика терапии болезни Крона генно-инженерными биологическими препаратами в Российской Федерации	46
---	----

Клиническая эффективность

В.И. МОРДАСОВА, Д.В. КОПЫЛОВА Эффективность тофацитиниба в лечении язвенного колита со среднетяжелым и тяжелым течением	56
---	----

Клиническая практика

Н.А. ФАДЕЕВА, О.В. КНЯЗЕВ, М.А. ДАНИЛОВ, С.Г. ХОМЕРИКИ, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, Е.Ю. ЖУЛИНА, М.В. ПАВЛОВ, Б.С. НИКИТИН, Д.С. БОРДИН Клинический случай осложненного течения болезни Крона	62
А.А. СУТЯГИН, С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, О.Н. ГУСЬКОВА, Т.Д. ЩЕЛОЧЕНКОВА, Д.С. БОРДИН Первичная меланома пищевода	70

Обзор

Т.Н. КУЗЬМИНА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, М.А. КИРЮКОВА, М.В. МАЛЫХ, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.С. БОРДИН Единство и различие стратегии клинического питания и нутритивной поддержки больных хроническим панкреатитом: национальные рекомендации и рекомендации ESPEN	76
---	----

Лекции для врачей

С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Е.И. ЗАДИРАН, А.И. ПАРФЕНОВ Осведомленность врачей о целиакии: результаты опроса	92
Л.Д. ФИРСОВА, Н.А. БОДУНОВА, В.В. ПОЛЯКОВА, Р.Г. АСКЕРХАНОВ Бариастрический пациент на приеме у гастроэнтеролога до и после операции	102
О.В. ГАУС, М.А. ЛИВЗАН Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему	108

Contents

People. Events. Dates

Russian Regional Transplantology Increases the Pace of Development	6
The First Joint Meeting of Gastroenterologists of Moscow and Kazan' Was Held in the Online Format	10
Spring Results of the Moscow Gastroenterologist School	12
"Gastroenterology of Two Capitals" 2021 Conference Results	14

Clinical Studies

D.S. BORDIN, I.G. BAKULIN, N.V. BAKULINA, T.A. ILCHISHINA, T.E. SKVORTSOVA, M.Yu. SERKOVA, E.Yu. PAVLOVA, I.A. OGANEZOVA, E.V. MANILO, M.M. MAKAROVA, R.N. BOGDANOV, Yu.G. VLASENKO, M.Yu. GVOZDEVA, O.I. DOROFEEVA, E.M. DULEPOVA, T.Yu. POKHODUN, I.A. SEMENCHENKO, R.G. PLAVNIK, M.I. SHENGELIA, V.A. IVANOVA, Yu.G. TOPALOVA, I.V. MAYEV Symptoms of Dyspepsia and Their Dynamics After <i>H. pylori</i> Eradication. Results of the Educational and Research Project "Real Clinical Practice of Treatment of Acid-Dependent Diseases"	16
Yu.A. KUCHERYAVY, P.R. MOVTAEVA, D.N. ANDREEV, R.I. SHABUROV, D.T. DICHEVA Reduction of the Risk of Relapse of Symptoms when Using Esophagoprotector in Patients Requiring Temporary Cancellation of Antisecretory Therapy	26
O.I. BEREZINA, E.R. VALITOVA, E.V. BYSTROVSKAYA, D.S. BORDIN Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease	32
G.S. DZHULAY, S.V. SHCHELOCHENKOV, O.N. GUSKOVA Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Postoperative Hypothyroidism in Women: Clinical and Pathogenetic Parallels	40

Pharmacoeconomics

A.Yu. KULIKOV, V.G. SERPIK, A.V. VESELOV, D.S. BORDIN, K.A. NIKOLSKAYA, O.V. KNYAZEV, N.A. FADEEVA, B.A. NANAIEVA, R.I. ROMANOV Pharmacoeconomic Evaluation of Biological Drugs in the Crohn's Disease Treatment in the Russian Federation	46
--	----

Clinical Efficacy

V.I. MORDASOVA, D.V. KOPYLOVA Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis	56
---	----

Clinical Practice

N.A. FADEEVA, O.V. KNYAZEV, M.A. DANILOV, S.G. KHOMERIKI, K.A. NIKOLSKAYA, E.Yu. ZHULINA, M.V. PAVLOV, B.S. NIKITIN, D.S. BORDIN Clinical Case of Complicated Course of Crohn's Disease	62
A.A. SUTYAGIN, S.V. SHCHELOCHENKOV, O.N. GUSKOVA, T.D. SHCHELOCHENKOVA, D.S. BORDIN Primary Esophageal Melanoma	70

Review

T.N. KUZMINA, K.A. NIKOLSKAYA, M.A. KIRYUKOVA, M.V. MALYKH, M.V. CHEBOTAREVA, Yu.A. KUCHERYAVYI, D.S. BORDIN Unity and Difference of Clinical Nutrition and Nutritional Support Strategy for Patients with Chronic Pancreatitis: National Recommendations and Recommendations of ESPEN	76
--	----

Clinical Lectures

S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, E.I. ZADIRAN, A.I. PARFENOV Doctors' Awareness of Celiac Disease: Survey Results	92
L.D. FIRSOVA, N.A. BODUNOVA, V.V. POLYAKOVA, R.G. SKERKHANOV A Bariatric Patient at a Gastroenterologist's Appointment Before and After Surgery	102
O.V. GAUS, M.A. LIVZAN Post-infectious IBS: a New Look at an Old Problem	108



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



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

**V научно-практическая конференция
с международным участием**

**«МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД
В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ»**

**10-11 сентября 2021 года
Санкт-Петербург**

**Мероприятие пройдет в очном формате
с онлайн-трансляцией**

**подробная информация на сайте:
www.gastro-gepa.ru**

*Единое
складывается
из деталей*



Российская региональная трансплантология наращивает темпы развития

Трансплантология – особая, высокотехнологичная, динамично развивающаяся область медицины, большие успехи в которой были достигнуты благодаря техническому прогрессу и высокому уровню специалистов, занятых в этом несомненно очень сложном направлении.

О достижениях и развитии трансплантологии в Южном федеральном округе и, в частности, об особенностях трансплантации печени (ТП) рассказали главный трансплантолог Ростовской области, главный врач Ростовской областной клинической больницы, врач-хирург высшей квалификационной категории, отличник здравоохранения, д.м.н., профессор Вячеслав Леонидович КОРОБКА и директор Центра образовательной и клинической гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, президент Межрегиональной общественной организации врачей-гастроэнтерологов СКФО и ЮФО, д.м.н., профессор Виктор Дмитриевич ПАСЕЧНИКОВ.

Уважаемые доктора! Как бы вы охарактеризовали основные изменения, которые произошли за последние годы в трансплантологии в масштабе всей страны и в Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы в частности?

В.Л. Коробка: Прежде всего я бы отметил существенное распространение методов трансплантологии в стране. Открылось много новых трансплантационных центров в регионах, появилось больше высококвалифицированных спе-



Профессор, д.м.н. В.Л. Коробка



Профессор, д.м.н. В.Д. Пасечников

Накануне 55-летнего юбилея 8 апреля 2021 г. В.Л. Коробка был награжден медалью «За доблестный труд на благо Донского края»

циалистов, освоены и внедрены инновационные техники трансплантации. Важную роль в развитии трансплантологии играют ведущие центры страны, такие как Центр им. В.И. Шумакова под руководством академика С.В. Готье, Центр хирургии и трансплантологии ФМБА под руководством С.Э. Восканяна, Центр трансплантации печени им. Н.В. Склифосовского и др. Решающую роль в развитии трансплантологии играет активное участие наших корифеев-трансплантологов в учебном и консультативном процессе, разборе сложных случаев.

В Центре хирургии и координации донорства Ростовской областной клинической больницы (далее – Центр) первые трансплантации были выполнены в 2013 г. Благодаря улучшению финансирования и бюджетирования единично выполненные пересадки трансформировались в форматы программ и в перспективе характеризовались положительной динамикой. Пандемия COVID-19, безусловно, негативно повлияла на показатели темпов роста трансплантологии как в России, так и в нашем Центре.



Актуальное интервью

Согласно статистике, количество выполненных трансплантаций в Центре растет с каждым годом. Насколько в наши дни удовлетворяется потребность в трансплантации, например, печени? Каково соотношение количества пациентов в листе ожидания к количеству выполненных ТП за один год?

В.Л. Коробка: К сожалению, в наши дни особенно остро стоит общемировая проблема дефицита донорских органов. Как в США, так и в России и других странах количество больных в листе ожидания (ЛО) значительно превосходит возможности хирургов осуществить пересадку органов. Время ожидания трансплантации может варьировать от трех месяцев до одного-двух и даже пяти лет. По данным ВОЗ, на один миллион жителей максимально может быть доступно 30–40 эффективных доноров в год. В нашем Центре в ЛО с 2015 г. было включено около 360 пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ЦП), а количество проведенных за этот период ТП составило около 80.

Какие меры принимаются для решения проблемы удовлетворенности спроса на ТП?

В.Л. Коробка: Работа по решению этой проблемы ведется в нескольких направлениях. Прежде всего это мероприятия, направленные на сокращение ЛО.

В.Д. Пасечников: В этом аспекте важную роль играет проведение курса лечения препаратами прямого противовирусного действия. Благодаря высокой эффективности недавно разработанных комбинированных безинтерфероновых схем, которые выбирают с учетом базовых вирусологических параметров (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС, субтип 1-го генотипа ВГС), устойчивого вирусологического эффекта удается достичь более чем у 90% пациентов. Противовирусная терапия обеспечивает развитие рекомпенсации цирроза печени,

обуславливает выведение больных из ЛО трансплантации печени (делистинг). Рекомпенсация не означает исчезновение цирроза, а представляет собой стабилизацию функции печени. Дело в том, что у пациентов с декомпенсированным ЦП существуют «критические точки возврата и невозврата». Обратимости декомпенсации функции печени можно достичь приблизительно у 20–30% пациентов. Независимым предиктором развития рекомпенсации ЦП и последующего делистинга является уровень лейкоцитов крови $\geq 3,1 \times 10^9/\text{л}$ на момент включения в ЛО. Рекомпенсация ЦП на фоне проведения комбинированной терапии у таких пациентов сопровождается снижением индексов по шкалам MELD (англ. Model for End Stage Liver Diseases) и Чайлда – Пью, увеличением количества тромбоцитов и лейкоцитов, снижением уровня билирубина, щелочной фосфатазы, международного нормализованного отношения. Рекомпенсация ЦП характеризуется отсутствием асцита, печеночного гидроторакса и периферических отеков на фоне отмены диуретиков, а также отсутствием признаков печеночной энцефалопатии (ПЭ) при отсутствии профилактического применения препаратов как минимум в течение шести месяцев. Важным критерием рекомпенсации считается снижение индекса MELD до 15 баллов и ниже. Подтверждение диагноза устойчивой рекомпенсации ЦП обеспечивается заключением как минимум двух независимых экспертов-гепатологов, на основании которого принимают решение о делистинге.

Применение препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с декомпенсацией ЦП в исходе хронического вирусного гепатита, включенных в ЛО, и выявление пациентов с рекомпенсацией ЦП на фоне проведения комплексной терапии способствуют значительному сокращению ЛО и, соответственно, повышению шан-

сов пациентов на трансплантацию печени, даже при нахождении в ЛО на протяжении длительного срока.

В.Л. Коробка: Решению вопроса удовлетворения запроса на ТП способствует постоянное развитие системы координации донорских органов, открытие новых трансплантационных центров, совершенствование хирургических техник и постоянное наращивание профессиональных ресурсов.

Вопрос приоритетности выбора кандидатов на трансплантацию является особенно важным и ответственным. Ведь это не простое соблюдение последовательности включения в ЛО, а выявление наиболее нуждающихся кандидатов на трансплантацию. Какие критерии вы применяете для этой цели?

В.Л. Коробка: Это очень важный вопрос и важный аспект командной работы группы специалистов центров трансплантологии, так как при точной идентификации наиболее нуждающихся в трансплантации снижаются шансы смертельных исходов среди пациентов из ЛО.

В.Д. Пасечников: Прогноз пациентов в ЛО в мировой и российской практике оценивают по индексу MELD и его наиболее распространенной модификации MELD-Na. Модель MELD обладает высокой предсказательной способностью при определении приоритетности пациентов в ЛО для выполнения ТП. По результатам недавно проведенного нами исследования, пороговое значение индекса составляет 25 баллов, шансы развития смертельного исхода при индексе MELD 25 на момент включения в ЛО повышаются в четыре раза. Предсказательность по индексу MELD-Na имеет весьма ограниченный временной интервал – три месяца. Объясняется это тем, что пациенты с терминальной стадией ЦП являются крайне нестабильной категорией больных и, находясь



Актуальное интервью



в стадии рекомпенсации, могут стремительно декомпенсироваться с развитием тяжелых осложнений. Поэтому возникает необходимость регулярного пересчета индекса MELD-На для объективной идентификации наиболее нуждающихся кандидатов на ТП.

В.Л. Коробка: В нашем Центре ведется постоянная научная работа по совершенствованию индекса MELD-На путем добавления дополнительных показателей, например параметров коагулограммы, показателей ПЭ. Наши предложения по оптимизации ведения пациентов ЛО в настоящее время оформляются в виде диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Разработанный нашими сотрудниками «Способ оценки риска неблагоприятного исхода для больного циррозом, находящегося в листе ожидания трансплантации печени», представляющий собой усовершенствованную версию индекса MELD-На, получил государственную регистрацию, на которую имеется патент. Помимо скрининга наиболее нуждающихся в трансплантации пациентов важный аспект работы состоит в анализе совместимости органа по отношению к реципиенту. При получении донорской печени проводится оценка гистосов-

местимости трех – пяти кандидатов, и наш выбор основывается на результатах оценки приоритетности.

Какова выживаемость реципиентов донорской печени?

В.Л. Коробка: Показатели выживаемости пациентов после ТП более чем удовлетворительные, умерших в раннем послеоперационном периоде – единицы. Начиная с 2015 г. в раннем послеоперационном периоде при выполнении около 80 трансплантаций мы потеряли четырех пациентов, а за пятилетний период наблюдения случилось лишь несколько смертей.

Какой тип ТП имеет меньшую частоту побочных эффектов и характеризуется более высокой выживаемостью?

В.Л. Коробка: В России выполняются все известные в мировой практике виды ТП. С точки зрения подбора донорского органа и операционной техники ортотопическую пересадку печени я бы назвал приоритетной для трансплантологов. Эта техника характеризуется более гладким течением послеоперационного периода, низкой частотой осложнений и благоприятными отдаленными результатами. В противоположность, пересадка сплит-трансплантата по сложности занимает верхнюю строчку хирур-

гических вмешательств на органах пищеварения. К функциональным и антропометрическим характеристикам, показателям гистосовместимости сплит-трансплантата предъявляют более строгие требования. Сплит-трансплантат должен быть достаточного размера, без очагов ишемии и жировой дистрофии. На сегодня в России выполнено всего несколько сплит-трансплантаций печени взрослым реципиентам, и одна из них – в нашем Центре. Для родственной трансплантации правой доли печени в сравнении с ортотопической пересадкой характерны более высокие риски для реципиента: общая частота осложнений выше, в ряде наблюдений могут развиваться тяжелые осложнения, в том числе фатальные. Наш Центр имеет позитивный опыт нескольких ТП с тромбэкстракцией у пациентов с тромбозом воротной вены (тромбоз – противопоказание к проведению ТП). Успешность выполненных трансплантаций в нашем Центре во многом обеспечивается использованием высоких технологий, включая проведение селективной сорбции при септических осложнениях.

Отторжение трансплантата – наиболее опасное осложнение. А какие еще жизнеугрожающие осложнения могут развиваться в первые месяцы после пересадки, в течение одного года, через пять и 10 лет?

В.Л. Коробка: Случаев отторжения трансплантата печени в нашем Центре в раннем послеоперационном периоде, закончившихся смертью, не наблюдалось, но могут развиваться тромбозы, инфекционные осложнения. Иногда в силу необходимости мы пересаживаем печень при отсутствии эрадикации вируса гепатита и в послеоперационном периоде проводим противовирусную терапию пересаженной печени. У таких пациентов может развиваться цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома трансплантата. В 2020 г.



Актуальное интервью

при нашем непосредственном участии были изданы «Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени».

В Центре есть опыт проведения повторной трансплантации?

В.Л. Коробка: В ряде случаев клиническая ситуация требует выполнения ретрансплантации. В нашем Центре всего было проведено три ретрансплантации: одна – в раннем послеоперационном периоде, другая – через пять месяцев в связи с компрессией портальной вены, еще одна – через пять лет у пациента, злоупотребляющего алкоголем. Отторжение трансплантатов у этих пациентов не было причиной проведения ретрансплантаций.

Известно, что при благоприятных отдаленных результатах ТП (как минимум в течение года) допускается планирование беременности. В литературе описаны наблюдения даже повторного благополучного родоразрешения пациенток после ТП.

В.Д. Пасечников: Женщины могут планировать беременность при соблюдении ряда условий: стабильная функция трансплантата в течение как минимум года, низкий поддерживающий уровень иммуносупрессии, контроль коморбидных заболеваний. Следует помнить, что планирование, контроль иммуносупрессии, ведение и мониторинг во время беременности должны проводиться только под руководством специалистов. В целом пациенты после ТП физически активны, занимаются спортом, работают, в том числе физически. ТП – это отличный выход для ранее обреченных на смерть пациентов.

Вы уже отметили, что коронавирусная пандемия замедлила темпы развития трансплантологии в России, осложнила оказание плановой помощи в этой

особой области медицины. А как пандемия сказалась на непосредственных результатах работы Центра?

В.Л. Коробка: Трансплантация органов в Ростовской области – единственная региональная служба, которая не прекратила работу из-за коронавирусной пандемии. Клиника приняла повышенные меры предосторожности при госпитализации, и в течение нескольких месяцев мы не имели ни одного случая заражения COVID-19. Важно, что в Ростовской области COVID-19 заявил о себе позже по сравнению с Москвой, Санкт-Петербургом и другими крупными городами России. Положительную роль сыграла и супрессия в режиме пульс-терапии, которая проводится всем реципиентам. Оказалось, что эта неотъемлемая часть ведения пациентов после трансплантации препятствует развитию цитокинового шторма и тяжелых форм течения коронавирусной инфекции. Во время надвигающейся эпидемии мы не снизили, а, наоборот, несколько интенсифицировали нашу работу, и к июлю 2020 г., еще до распространения пандемии в Ростовской области, наша программа была выполнена приблизительно на 70%. В первом квартале 2021 г. в экстренном порядке была организована кампания по вакцинации пациентов ЛО и пациентов, перенесших трансплантацию. В итоге у нас зарегистрирован лишь один случай инфекции COVID-19 после ТП, успешно излеченной в специализированном отделении нашей больницы. Несмотря на эпидемиологические сложности, результаты работы трансплантологов нашего Центра в 2020 г. практически не отличаются от таковых за 2019 г. На сегодняшний день план 2021 г. мы уже выполнили более чем на 60%.

Какой прогноз вы бы дали для трансплантологии как прикладной науки? В каком направлении

будет совершенствоваться эта область медицины?

В.Л. Коробка: Считаю, что будущий успех невозможен без решения ряда регуляторных вопросов, касающихся таких этических и практических аспектов, как использование трупной печени, получение согласия родственников на использование органов умерших пациентов, оптимизация управления службой трансплантации органов на федеральном и региональном уровне, финансирование. Будущее отечественной трансплантологии я вижу в развитии национальных трансплантационных программ, объединении смежно расположенных регионов, из которых пациенты могут быть доставлены на операционный стол в течение 6–8 часов. Глобализация в трансплантологии позволит объединить усилия большего количества высококвалифицированных специалистов, структурировать процесс подготовки кадров, создать общий ЛО и общую базу донорских органов, улучшить логистику и доступность донорских органов и в конечном итоге повысить эффективность трансплантационной службы. Надеюсь, что центры трансплантологии и центры донорских органов будут создаваться с учетом плотности населения регионов и сопровождаться внедрением всего спектра трансплантационных техник. Однородность трансплантационной службы, например ограниченной только пересадкой почки, снижает эффективность использования донорских органов. В регионах большое значение для нуждающихся в трансплантации пациентов играет финансирование, зависимое от административного деления, которое по своей сути является барьером в доступности трансплантационных методов для многих потенциально нуждающихся в пересадке пациентов. Уверен, что количество оказываемых услуг в трансплантологии можно повысить организационными мерами. ●



Первое совместное заседание гастроэнтерологов Москвы и Казани прошло в онлайн-формате

15 апреля 2021 г. в онлайн-формате впервые прошла научно-практическая конференция «Искусство лечения больного». Мероприятие представляет собой обмен опытом между Московской и Казанской школами гастроэнтерологии.

Участие в конференции приняли свыше 900 практикующих врачей из России, Украины, Молдавии, Казахстана, Белоруссии, Узбекистана и Азербайджана. Научным организатором мероприятия выступила Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

В организационный комитет вошли лучшие практикующие специалисты Москвы, Казани и представители РМАНПО: главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы Д.С. БОРДИН, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Республики Татарстан Р.Г. САЙФУТДИНОВ, главный внештатный гастроэнтеролог г. Казани З.М. ГАЛЕЕВА, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России Д.А. СЫЧЕВ, проректор по научной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России М.Ю. ГЕРАСИМЕНКО и декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России И.Д. ЛОРАНСКАЯ.



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин

Декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор И.Д. Лоранская, приветствуя участников, подчеркнула важность мероприятия для профессионального развития врачей: «Мы не зря назвали наше мероприятие „Искусство лечения больного“, поскольку прекрасно знаем, что врачевание – это не только наука и практика, но и искусство. Это всег-



Профессор, д.м.н. И.Д. Лоранская

да индивидуальный, персонализированный подход к каждому пациенту. Надеюсь, сегодняшние сообщения инициируют научный поиск и приведут к новым достижениям в клинической практике слушателей». К участникам конференции также обратилась главный внештатный гастроэнтеролог г. Казани, доцент кафедры терапии, гериатрии и общей врачебной практики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, к.м.н. З.М. Галеева. Она поблагодарила московских коллег за организацию мероприятия и помощь в лечении больных: «Командная консилиумная работа так же важна для успешного лечения, как современные технологии и клиническое мышление. Хочу выразить благодарность коллегам из Москвы, которые оказывают нам помощь в консультировании пациентов. Тем

Мы не зря назвали наше мероприятие „Искусство лечения больного“, поскольку прекрасно знаем, что врачевание – это не только наука и практика, но и искусство



Здравоохранение сегодня



Профессор, д.м.н. Р.Г. Сайфутдинов

самым мы работаем вместе в одной команде и искусно лечим наших больных».

Ведущие гастроэнтерологи и терапевты Татарстана и Москвы обсудили тактику ведения пациентов с патологией органов пищеварения и насущные проблемы, с которыми врачи ежедневно сталкиваются в своей клинической практике. В фокусе внимания специалистов были скрининг и профилактика рака желудка, диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), дивертикулярная болезнь толстой кишки, билиарная боль и другие актуальные проблемы желудочно-кишечного тракта.

Ряд докладов был посвящен ГЭРБ. Наиболее частые ошибки диагностики и лечения ГЭРБ представил главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Д.С. Бордин. О принципах ведения пациентов с рефрактерной формой ГЭРБ рассказала заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта



Профессор, д.м.н. З.М. Галеева

МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Ю.В. ЭМБУТНИЕКС. Актуальные вопросы диагностики и лечения осветил в своем выступлении профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. А.М. Осадчук.

В рамках конференции прошла дискуссия о билиарной боли: ее возможных причинах, алгоритмах диагностики, подходах к лечению. З.М. Галеева рассказала, как помочь пациенту с билиарной болью при заболевании желчного пузыря. Она представила алгоритмы диагностики при дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди. Заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница», к.м.н., доцент Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ рассмотрел проблему билиарной боли у пациентов после холецистэктомии. В своем докладе он привел данные исследования, показывающие, что у 48,7% пациентов состояние после операции значительно не улучшилось.

Во время дискуссии «Рациональный подход к оптимизации функционального состояния органов пищеварения» гастроэнтеролог и физиотерапевт обсудили медицинские показания для санаторно-курортного лечения взрослого населения с болезнями органов пищеварения и оптимизацию ведения пациентов, страдающих дивертикулярной болезнью толстой кишки.

Большой интерес слушателей вызвал симпозиум «Треугольник про-

Командная консилиумная работа так же важна для успешного лечения, как современные технологии и клиническое мышление

блем: печень, поджелудочная железа, желчный пузырь», в рамках которого эксперты обсудили клиническую характеристику спазмолитиков, алгоритм обследования пациента при синдроме холестаза и обзор рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита. Д.С. Бордин привел обзор российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита, гайдлайна Американской коллегии гастроэнтерологов, панъевропейского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита и рекомендаций нутрициологов по ведению больных с острым и хроническим панкреатитом. Профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, д.м.н. Е.Н. КАРЕВА рассказала о различиях и механизмах действия нейротропных и миотропных спазмолитиков. З.М. Галеева представила доклад о формах холестаза, лабораторных показателях и алгоритме обследования пациента при синдроме холестаза.

Подводя итоги научно-практической конференции «Искусство лечения больного», организаторы отметили важность мероприятия для создания совместных проектов и обмена опытом между врачами Москвы и Казани, а также выразили надежду на продолжение проекта в следующем году. ☉

Подробности – на официальном сайте <https://umedp.ru/msc-kazan>



Весенние итоги Московской школы гастроэнтеролога

28–29 апреля 2021 г. прошел весенний сезон Московской школы гастроэнтеролога – постоянного образовательного проекта для практикующих специалистов. Благодаря онлайн-формату мероприятия к нему смогли подключиться врачи не только из России, но и из других стран. В Московской школе гастроэнтеролога приняли участие более 2000 специалистов из России, Республики Беларусь, Украины, Казахстана и Молдовы.

Московская школа гастроэнтеролога состоялась в уникальном формате прямого диалога между лекторами и участниками мероприятия. Во время трансляции врачи могли задать экспертам вопросы в прямом эфире. Научными организаторами уже ставшим традиционным мероприятия выступили Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ и Ассоциация врачей общей практики Московской области. С приветственным словом к участникам мероприятия обратился председатель школы гастроэнтерологов академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректор МГМСУ по учебной работе, д.м.н. Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил важность постоянного обсуждения проблем современной гастроэнтерологии, подчеркнув, что даже за полгода происходит много интересных открытий, которые требуют внимания специалистов: «Издаётся большое количество согласительных документов, меняются подходы к диагностике и ведению больных. Это, безусловно, требует актуализации и ознакомления широкой медицинской общественности с этими последними достижениями».

В течение двух дней работы школы прозвучало более 40 докладов экспертов из ведущих научных и клинических центров страны. Они ознакомили гастроэнтерологов, терапевтов и врачей смежных специальностей с послед-

ними достижениями в области гастроэнтерологической науки и практики. Спикеры обсудили актуальный подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) по новым клиническим рекомендациям, ведение пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения, хроническим панкреатитом, функциональной диспепсией и неалкогольной жировой болезнью печени, а также затронули проблему канцеропревенции при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Мероприятие открыл председатель организационного комитета, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН. Он рассказал о лечении ГЭРБ с позиции новых клинических рекомендаций и привел данные по динамике рефлюкс-эзофагита на фоне терапии. Лечение болезни, по словам Дмитрия Станиславовича, должно быть направлено на снижение агрессивных свойств рефлюксата, уменьшение выраженности рефлюкса, улучшение пищевода клиренса и защите слизистой оболочки пищевода.

В продолжение темы заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор Омского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-терапевт Министерства здра-

воохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу, д.м.н., профессор Мария Анатольевна ЛИВЗАН представила доклад о резистентности слизистой оболочки пищевода у больного ГЭРБ в динамике под влиянием комбинированной терапии. Профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры фармакологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Николаевна КАРЕВА рассказала, могут ли генетические особенности пациента быть причиной развития рефрактерной ГЭРБ, и сделала акцент на выборе оптимальной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП). Рефрактерность к терапии ГЭРБ достаточно высока – 10–30% пациентов продолжают испытывать симптомы болезни. Лектор привела факторы риска, определяющие «не ответ» пациентов на ИПП, и представила сравнительную таблицу современных препаратов.

В работе междисциплинарного круглого стола, посвященного диагностике и лечению очаговых образований печени, смогли принять участие практикующие специалисты. С приветственным словом к участникам обратился модератор круглого стола, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии № 17 Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, президент АНО «МОСОП», д.м.н. Валерий Владимирович БРЕДЕР: «Широкая распространенность заболеваний печени



Здравоохранение сегодня



Профессор, д.м.н., академик РАН
И.В. Маев

обуславливает необходимость своевременной оценки выявления очаговых образований. Мы поговорим об основных проблемах диагностики, скрининге, возможностях хирургического и лекарственного лечения. Надеюсь, дискуссия поможет нам расставить некоторые акценты для того, чтобы актуализировать проблему». Эксперты затронули проблему диагностики и лечения гепатоцеллюлярного рака печени с позиции врача гастроэнтеролога, рентгенолога, онколога и хирурга.

Далее последовал блок докладов о воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Московской области, вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, д.м.н., профессор Елена Александровна БЕЛОУСОВА рассказала о современных подходах к диагностике и лечению ВЗК, включая особенности вакцинации и ведения пациентов в период пандемии COVID-19. По словам профессора, актуален дифференцированный диагноз между абдоминальной формой COVID-19, обострением ВЗК или другими схожими по симптомам заболеваниями. Особенно остро стоит проблема сочетания обострения ВЗК с абдоминальной формой COVID-19, что требует тщательной диагностики. Заведующая отделением



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин

лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова, к.м.н. Нина Александровна ФАДЕЕВА осветила практические аспекты оказания медицинской помощи больным с ВЗК в Москве и привела несколько клинических случаев.

Второй день Московской школы начался с Национального консенсуса по повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП). Идея национального консенсуса принадлежит заведующему кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главному терапевту Комитета по здравоохранению правительства г. Санкт-Петербурга, д.м.н., профессору Владимиру Ильичу СИМАНЕНКОВУ. Он представил доклад на тему «Повышенная эпителиальная проницаемость – новая научная парадигма в медицине. От патофизиологии к клинике», где рассказал о совокупности факторов, которые позволили экспертам, участвовавшим в написании консенсуса, выдвинуть концепцию СПЭП в качестве универсального механизма коморбидности. И.В. Маев в своем докладе показал, как СПЭП реализуется при заболеваниях органов пищеварения. Он выделил три фактора агрессии для слизистой оболочки ЖКТ: экзогенный, гемогенный и гематогенный. Заключительный доклад о новых возможностях и нерешенных проблемах канцеропревенции при заболеваниях верхних отделов ЖКТ представил Д.С. Бордин.

Затем прозвучали доклады, посвященные проблемам поджелудочной железы.

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, академик РАЕН, д.м.н., профессор Александр Нисович КАЗЮЛИН рассказал об ошибках в диагностике и лечении пациентов с хроническим панкреатитом. Заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней НМИЦ им. В.А. Алмазова, врач гепатолог-гастроэнтеролог высшей категории, к.м.н., доцент Ирина Григорьевна ПАХОМОВА осветила проблему относительной экзокринной недостаточности поджелудочной железы и рассмотрела дифференцированный подход к терапии. Доклад заведующей отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Елены Анатольевны ДУБЦОВОЙ был посвящен диагностике осложненного хронического панкреатита, консервативному лечению и показаниям к хирургическому лечению.

Большой интерес у слушателей вызвала междисциплинарная дискуссия «Функциональные нарушения билиарного тракта у пациентов после холецистэктомии», в рамках которой хирурги и гастроэнтерологи обсудили возможности хирургического лечения желчнокаменной болезни, тактику ведения пациентов после холецистэктомии, фармакологию спазмолитиков и подходы к лечению постхолецистэктомных состояний.

В ходе сателлитного симпозиума «Возможности терапии воспалительных заболеваний кишечника» спикеры обсудили цели и возможности терапии ВЗК, порядок маршрутизации пациентов с ВЗК в Москве и особенности лечения ингибиторами интерлейкина-12/23 в клинической практике врача-гастроэнтеролога.

В рамках школы состоялась 3D-выставка, участниками которой стали 13 ведущих фармакологических компаний. Итоги мероприятия подвел Д.С. Бордин, он поблагодарил участников и пригласил их принять участие в осеннем сезоне Московской школы гастроэнтеролога. Следующий сезон школы должен состояться осенью 2021 г. ☺

Подробности – на официальном сайте <http://mgastroschool.ru/>



Итоги конференции «Гастроэнтерология двух столиц 2021»

7 июня 2021 г. в Москве в онлайн-формате состоялась уже ставшая ежегодной научно-практическая конференция с международным участием «Гастроэнтерология двух столиц». На следующий день в Санкт-Петербурге по традиции прошла вторая часть проекта – конференция «Белые ночи гастроэнтерологии».



Профессор, д.м.н. И.В. Маев



Профессор, д.м.н. И.Е. Хатьков



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин

Благодаря онлайн-формату в мероприятии приняли участие врачи не только из России, но и из других стран. К трансляции конференции подключились 1843 специалиста из России, Республики Беларусь, Украины, Молдовы и Казахстана. Организаторами мероприятия выступили Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова (МКНЦ им. А.С. Логинова), Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» и Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации.

С приветственным словом к участникам конференции обратился академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета

Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ им. А.И. Евдокимова), проректор по учебной работе, д.м.н. Игорь Вениаминович МАЕВ, подчеркнув насыщенную программу мероприятия. «Сегодняшняя программа довольно насыщенная и, как нам кажется, интересная. Она охватывает последние достижения в области гастроэнтерологии и освещает наиболее значимые и важные составляющие этой области знаний», – заявил академик. Он также выразил надежду, что в следующем году можно будет перейти к офлайн-формату мероприятия, на котором будет возможность очного общения между коллегами.

Далее к врачам обратился директор МКНЦ им. А.С. Логинова, главный внештатный специалист-онколог Департамента

здравоохранения города Москвы (ДЗМ), заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Игорь Евгеньевич ХАТЬКОВ: «Каждый год мы встречаем на этой конференции большое количество специалистов и из нашей страны, и из стран СНГ, и из стран дальнего зарубежья. В рамках конференций проходят очень эффективные и продуктивные дискуссии, обсуждается очень много нового. Мне кажется, значимым аспектом этой конференции является то, что она объединяет подходы гастроэнтерологов ведущих клиник не только двух столиц, но и многих других городов России». Игорь Евгеньевич пожелал всем успешной продуктивной работы, интересного общения и успехов в профессиональной жизни.



Здравоохранение сегодня

Затем слово перешло к председателям организационного комитета конференции: главному внештатному гастроэнтерологу ДЗМ, заведующему отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, д.м.н., профессору Дмитрию Станиславовичу БОРДИНУ и заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главному внештатному специалисту-терапевту Северо-Западного федерального округа РФ, президенту Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», д.м.н., профессору Игорю Геннадьевичу БАКУЛИНУ. Из Москвы участников приветствовал Дмитрий Станиславович: «Мы желаем вам сегодня полезно провести день, потому что мы очень старались сделать программу интересной, пригласить международных спикеров, дать новые знания. Ведь именно этим отличается конференция, которую мы задумали три года назад. В 2019 г. прошла фееричная конференция с зарубежными спикерами. Мы надеялись, что и в последующие годы будем строить мосты сотрудничества из Москвы в Санкт-Петербург, но пока мы строим только виртуальный мост и верим, что в следующем году он будет реальным».

Игорь Геннадьевич обратился к слушателям из Санкт-Петербурга: «Рад приветствовать вас на уже ставшей традиционной июньской конференции «Гастроэнтерология двух столиц». Мероприятие вышло далеко за рамки двух городов, проникло во все регионы России и стало известным даже за рубежом. Московская и Санкт-Петербургская школы гастроэнтерологии существуют уже более ста лет, мы знаем их основателей. А сегодня вы являетесь свидетелями объединения этих школ».



Профессор, д.м.н. И.Г. Бакулин

Главным гостем конференции стала Джулия МАРЛИ, профессор гастроэнтерологии и гепатологии, руководитель кафедры клинической и поликлинической медицины университета Людвига-Максимилиана (Мюнхен). В рамках сателлитного симпозиума «Новости панкреатологии: обмен опытом Германии и России» она поделилась опытом своей страны в диагностике и лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Джулия Марли привела статистику заболеваемости и смертности от хронического панкреатита, рассказала о факторах риска развития заболевания и представила последние рекомендации по ведению пациентов с данной патологией. Благодаря ее выступлению проблематика предотвращения заболеваний желудочно-кишечного тракта была представлена с учетом новейшей международной практики.

За время работы конференции прозвучало 26 докладов экспертов из ведущих научных и клинических центров. Спикеры обсудили вопросы профилактики рака желудка, ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), функциональной диспепсией, алкогольной болезнью печени и функциональными расстройствами билиарного тракта в сочетании с синдромом раздраженного кишечника (СРК).



Профессор Джулия Марли

В рамках мероприятия прошел симпозиум «4П-медицина», который был посвящен гастроэнтерологическим проблемам у пациентов с избыточным весом. Спикеры рассказали об особенностях течения, диагностики и лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени, ГЭРБ, билиарными расстройствами и страдающих ожирением. Лекторы затронули проблему патогенетической и адъювантной терапии СРК, коррекции энтерокопатии при постковидном синдроме, а также подняли вопросы применения пищевых волокон в терапевтической практике. Участники узнали последние новости гастроэнтерологии, передовой опыт коллег, ознакомились с новыми технологиями, которые будут полезны в ежедневной практике.

Дополнением онлайн-конференции стала виртуальная выставка с интерактивными стендами, участниками которой стали 12 ведущих фармакологических компаний.

Конференция «Гастроэнтерология двух столиц» – это мощная консолидация школ гастроэнтерологии, которая дает возможность практикующим врачам страны продуктивно общаться с коллегами из других регионов, постоянно обновлять свои знания и быть в курсе новейших достижений отрасли. ●



Симптомы диспепсии и их динамика после эрадикации *H. pylori*. Итоги образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний»

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.⁴, Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.⁴, Т.А. Ильчишина, к.м.н.⁵, Т.Э. Скворцова, к.м.н.⁴, М.Ю. Серкова, к.м.н.⁴, Е.Ю. Павлова, к.м.н.⁴, И.А. Оганезова, д.м.н., проф.⁴, Е.В. Манило⁵, М.М. Макарова⁶, Р.Н. Богданов⁷, Ю.Г. Власенко⁸, М.Ю. Гвоздева⁹, О.И. Дорофеева¹⁰, Е.М. Дулепова¹¹, Т.Ю. Походун¹², И.А. Семенченко¹³, Р.Г. Плавник, к.м.н.¹⁴, М.И. Шенгелия¹, В.А. Иванова¹, Ю.Г. Топалова⁴, И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН²

Адрес для переписки: Татьяна Алексеевна Ильчишина, ita17@mail.ru

Для цитирования: Бордин Д.С., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В. и др. Симптомы диспепсии и их динамика после эрадикации *H. pylori*. Итоги образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-16-24

В рамках образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» проведена оценка характера и выраженности клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированной патологии и их динамики после проведенной эрадикации. В анализ были включены 1474 пациента в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст – 45,7 года) с подтвержденной инфекцией *H. pylori*, наблюдавшиеся амбулаторно у 188 врачей Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга. Диагностику *H. pylori* и последующий контроль эрадикации осуществляли с помощью доступных в реальной клинической практике методов. Выраженность симптомов оценивали с помощью Опросника «7×7» (семь симптомов за семь дней). На первом визите средняя сумма баллов составила 12,5, на втором – 4,5, на третьем – 1,7 балла. Выявлена достоверная связь курения и выраженности диспепсических проявлений. Наиболее часто (84,3%) назначаемым ингибитором протонной помпы в схемах эрадикации был рабепразол.

Ключевые слова: *H. pylori*, эрадикационная терапия, диспепсия, динамика симптомов, приверженность лечению, нежелательные явления терапии, рабепразол

Н*elicobacter pylori* (*H. pylori*) – одна из самых распространенных инфекций в мире, доминирующий этиологический фактор атрофического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы и экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы желудка [1]. Несмотря на то что инфекция *H. pylori* у всех ин-

фицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка [2], она часто не имеет клинических проявлений. До недавнего времени полагали, что хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, не является причиной возникновения диспепсических симптомов, однако в последние годы эта точка зрения претерпела существенные изменения. Киотский консенсус выделил отдельную форму заболевания – «диспепсия, а-

¹ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Тверской государственный медицинский университет

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁵ Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Санкт-Петербург

⁶ Лечебно-реабилитационный клинический центр Министерства обороны Российской Федерации, Москва

⁷ Александровская больница, Санкт-Петербург

⁸ Городской консультативно-диагностический центр № 1, Санкт-Петербург

⁹ Консультативно-диагностический центр № 85, Санкт-Петербург

¹⁰ Консультативно-диагностическая поликлиника № 121 Департамента здравоохранения Москвы

¹¹ ООО «Скандинавский центр здоровья», Москва

¹² Медицинский центр «Добромед», Москва

¹³ 52 консультативно-диагностический центр Министерства обороны Российской Федерации, Москва

¹⁴ ООО «ИЗОКАРБ», Москва, Россия



социированная с инфекцией *H. pylori*», что нашло свое отражение и в рекомендации «Маастрихт V» [1, 2].

Известно, что инфекция *H. pylori* может замедлять эвакуаторную функцию желудка за счет инактивации фазы III мигрирующего моторного комплекса [3], а также изменять выработку желудочной кислоты, влияя на секрецию гастрина и соматостатина [4]. Кислотное воздействие на двенадцатиперстную кишку вызывает воспаление слизистой оболочки низкой степени активности, повышение ее проницаемости, нарушение антродуоденальной координации, следствием чего являются замедление опорожнения желудка и возникновение чувства переполнения в эпигастрии [5]. Помимо этого, инфекция изменяет продукцию грелина, который участвует в секреции кислоты, формировании пищевого поведения и регуляции перистальтики [6].

Основным доказательством роли *H. pylori* в формировании симптомов диспепсии являются данные клинических исследований, демонстрирующих купирование симптоматики после эрадикации микроорганизма. В Кокрановском метаанализе, включавшем 3566 человек, было показано исчезновение симптомов диспепсии после проведения антихеликобактерной терапии, при этом снижение относительного риска составило 10% (95% доверительный интервал (ДИ) 6–14), а число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь благоприятного исхода (NNT) – 14 (95% ДИ 10–25). При этом нивелирование симптоматики в конечном счете происходит почти в 40% случаев успешно эрадицированных больных [7].

Тем не менее исследования по влиянию эрадикации на купирование диспепсии показывают противоречивые результаты и продолжают до настоящего времени [8]. Одной из причин гетерогенности результатов являются различия в уровне инфицированности, обусловленные популяцией и региональными особенностями. Так, подгрупповая оценка работ из азиатского региона в метаанализе S.J. Kang и соавт. (2019), включающем 18 РКИ, не показала статистически значимого воздействия эрадикации на диспепсию у пациентов в восточных странах [9].

В рамках образовательно-исследовательского проекта «Реальная клиническая практика лечения кислотозависимых заболеваний» нами была проведена оценка характера и выраженности клинических проявлений *H. pylori*-ассоциированной патологии и влияния эрадикации на динамику симптомов у пациентов Европейской части России.

Материал и методы

В анализ были включены 1474 пациента в возрасте от 18 до 87 лет (средний возраст – 45,7 года) с подтвержденной инфекцией *H. pylori*, наблюдавшиеся амбулаторно у 188 врачей Москвы, Московской области и Санкт-Петербурга.

Согласно дизайну исследования, пациенты трижды получали консультации гастроэнтеролога с интервалом в четыре недели. При включении в исследование

оценивали жалобы пациентов, анамнез, демографические характеристики, статус курения, наследственность, предшествующую фармакотерапию, выполняли общеклиническое обследование.

Каждый визит предполагал балльную оценку пациентами тяжести своего состояния, а также наличие и выраженность симптомов и их динамики с помощью Опросника «7×7» (семь симптомов за семь дней). В зависимости от полученной суммы баллов тяжесть состояния пациента оценивали следующим образом [10]:

- 0–1 – здоров, нет расстройства;
- 2–6 – пограничное расстройство;
- 7–12 – легкое расстройство;
- 13–18 – умеренно выраженное расстройство;
- 19–24 – выраженное расстройство;
- 25 и более – тяжелое расстройство.

Анализировали данные о нежелательных реакциях. Приверженность лечению изучалась путем заполнения теста Мориски – Грина. Все полученные данные регистрировали в истории болезни в электронном виде.

Диагностику инфекции *H. pylori* и последующий контроль эрадикации осуществляли с помощью доступных в реальной клинической практике различных инвазивных и неинвазивных методик. До проведения оценки эффективности эрадикации выдерживали минимальный четырехнедельный интервал после окончания курса антибактериальной терапии.

Результаты

Общая клиническая характеристика пациентов ($n = 1474$) представлена в табл. 1. Исследуемая группа была представлена в основном мужчинами европеоидной расы среднего возраста. Преобладали больные с хроническим гастритом (48,6%), функциональной диспепсией (18,8%), язвенной болезнью (20,6%). В 16,2% случаев врачами не была указана нозологическая форма. В единичных случаях (0,5%) показанием к эрадикации были сочетанные формы заболеваний (функциональная диспепсия и гастрит).

Среди потенциальных факторов риска возникновения диспепсии и эффективности эрадикации было оцене-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	45,7
Мужчины	948 (66%)
Женщины	499 (34%)
Европеоид	1234 (96,2%)
Азиат	47 (3,7%)
Темнокожий	2 (0,16%)
Курит	280 (19%)
Ранее курил	181 (12,3%)
Родственники с раком желудка	203 (14%)
Родственники с язвенной болезнью	333 (23%)
Лекарственная аллергия	108 (8%)

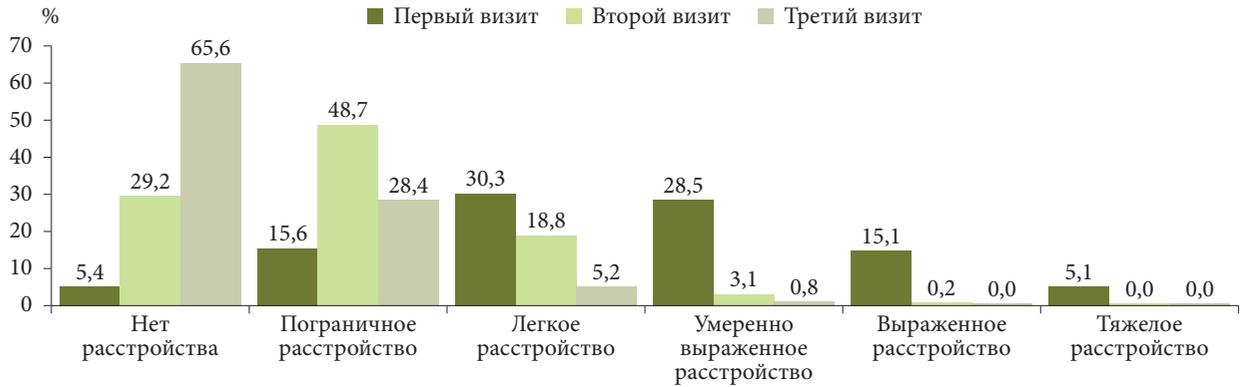


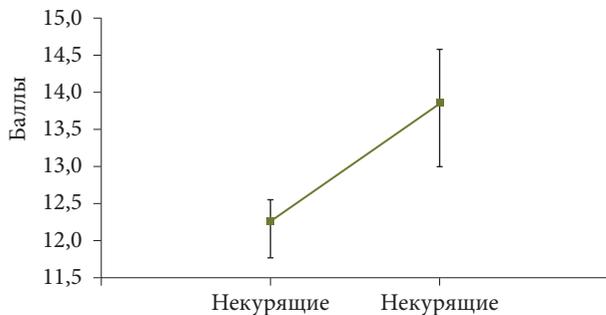
Рис. 1. Распределение пациентов по тяжести общего состояния согласно Опроснику «7×7»

по курение: 19% пациентов были активными курильщиками, 12,3% курили ранее. Также была проанализирована отягощенная наследственность: в 14% случаев в анализируемой группе пациенты указали наличие родственников, больных раком желудка, в 23% – язвенной болезнью.

На первом визите, согласно Опроснику «7×7», большинство *H. pylori*-позитивных больных оценивали тяжесть своего состояния как легкое и умеренно выраженное расстройство (рис. 1). Средняя сумма баллов при включении в исследование составила 12,5 (минимум 0 баллов, максимум 35 баллов), жалобы не предъявляли 78 человек (5,4%).

Через две и шесть недель после завершения эрадикации количество больных без симптомов выросло соответственно до 29,2 и 65,6%, а доля пациентов с пограничным состоянием составила 48,7 и 28,4%, что свидетельствует о выраженном положительном эффекте проведенной эрадикации на самочувствие пациентов. Средняя сумма баллов по шкале диспепсии Опросника «7×7» для второго визита была 4,5 (минимум 0 баллов, максимум 23 балла), что соответствует понятию «пограничное расстройство». На третьем визите состояние большинства пациентов было оценено как «нет расстройства» (среднее значение 1,7 балла; с диапазоном от 0 до 17 баллов).

К третьему визиту ни один из пациентов не указывал на наличие выраженного и тяжелого расстройства.



Примечание. Вертикальные черты – 0,95% ДИ; $p = 0,0063$.

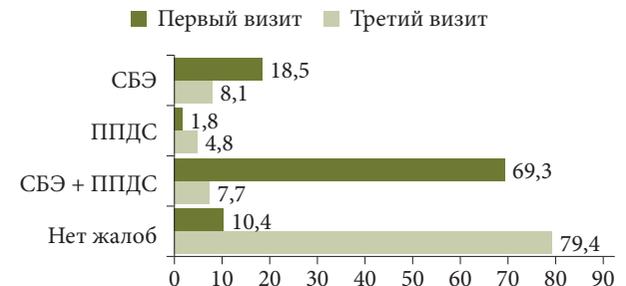
Рис. 2. Влияние курения на клинические проявления диспепсии на первом визите по результатам Опросника «7×7» (дисперсионный анализ)

При сохранении симптомов ко второму визиту подавляющее большинство из них было расценено как легкое расстройство (18,2%), умеренно выраженные жалобы были зафиксированы у 42 пациентов (3,1%), выраженное расстройство – у трех человек.

Не была выявлена корреляция жалоб с возрастом и расовой принадлежностью *H. pylori*-позитивных пациентов. В то же время дисперсионный анализ показал наличие достоверной связи курения и выраженности диспепсических проявлений у пациентов с инфекцией *H. pylori* (рис. 2).

До лечения подавляющее большинство больных (69,3%) беспокоили симптомы, характерные для смешанной формы диспепсии (рис. 3). Боль и/или жжение в эпигастрии отмечали 18,5%, на чувство переполнения в области желудка и/или раннее насыщение указали только 1,8% опрошенных, жалобы отсутствовали у 10,4% *H. pylori*-положительных пациентов. В большинстве случаев больные указывали на минимальную или умеренную степень тяжести симптомов.

После проведения эрадикации характер жалоб изменился. У большей части пациентов (79,4%) симптомы диспепсии были полностью купированы, 7,7% больных одновременно беспокоили боли в эпигастрии и симптомы постпрандиального дистресс-синдрома, изолированный болевой синдром был зафиксирован в 8,1% наблюдений. По сравнению с первым визитом обращал на себя внимание более чем двукратный рост



Примечание. ППДС – постпрандиальный дистресс-синдром, СБЭ – синдром боли в эпигастрии.

Рис. 3. Характер проявлений диспепсического синдрома на момент включения в исследование и после проведенной эрадикации



доли пациентов, испытывающих постпрандиальные жалобы (4,8% vs 1,8%).

В случае успешной эрадикации выраженность жалоб к третьему визиту была достоверно ниже (табл. 2).

Анализ используемых схем эрадикации показал, что чаще всего в качестве терапии первой линии в Москве и Санкт-Петербурге используются схемы, содержащие четыре компонента: классическая квадротерапия (40,1%) и тройная терапия, усиленная висмутом (31,6%). Классическую тройную терапию применяли только у одного из пяти пациентов (18,9%), у 7,4% использовали гибридную терапию без препаратов висмута, в 1% случаев врачи назначали последовательную терапию без препаратов висмута или монотерапию *H. pylori* пробиотиком с лизатами *Lactobacillus reuteri*.

В преобладающем большинстве случаев (84,3%) в качестве ингибитора протонной помпы (ИПП) в схемах эрадикации назначали рабепразол, при этом 96,3% врачей отдали предпочтение оригинальному препарату Париет®.

Выбор данного ИПП был обусловлен его приоритетным местом в национальных и международных клинических протоколах эрадикационной терапии [1, 11, 12]. Париет® (рабепразол) отличается от других ИПП минимальной зависимостью от фенотипически детерминированных вариантов печеночного метаболизма, давая более предсказуемый антисекреторный эффект, так как он, в отличие от других ИПП, метаболизируется преимущественно в результате неферментативного процесса [12]. На выбор препарата Париет® (рабепразола) влияли и его плейотропные эффекты: способность снижать двигательную активность *H. pylori*, переводить ее в вегетативную форму, увеличивая доступность и чувствительность бактерии к антибиотикам [13], а также способность препарата Париет® стимулировать секрецию муцинов, обладающих антихеликобактерной активностью [14, 15]. Стоит отметить, что данный эффект был отмечен только у рабепразола и отсутствовал или был существенно менее выражен у других ИПП [16].

Вне зависимости от назначенных схем антибактериальной терапии у пациентов было отмечено значительное уменьшение симптомов диспепсии (рис. 4).

Таблица 2. Выраженность жалоб пациентов к моменту окончания исследования в зависимости от успешности эрадикационной терапии

Опросник «7×7»	Пациенты, у которых достигнута эрадикация, %	Пациенты, у которых не достигнута эрадикация, %
Нет расстройства	65,8	50*
Пограничное расстройство	28,9	36,5
Легкое расстройство	4,6	9,6*
Умеренно выраженное расстройство	0,5	3,8*
Выраженное расстройство	0	0
Тяжелое расстройство	0	0

* $p < 0,05$.

Как минимум одно нежелательное явление (НЯ) было отмечено у 24,9% пациентов, участвующих в исследовании (табл. 3). Зафиксировано девять типов различных побочных реакций терапии, из которых наиболее частыми были диарея (7,6%), общее недомогание (5,5%), боль в животе (2,1%) и головная боль (1,9%); большинство из них (79,7%) были легкими. Средняя общая продолжительность НЯ составила $5,3 \pm 3,1$ дня, длительность – от одного до 20 дней.

Наибольшая частота НЯ наблюдалась при классической квадротерапии с висмутом, содержащей ИПП, соли висмута, метронидазол и тетрациклин (54,4%), а также при классической тройной терапии, усиленной висмутом (28%). Классическая тройная терапия способствовала возникновению НЯ в 13,8% случаев, гибридная и последовательная терапия – в 2,1 и 1,7% соответственно. При монотерапии пробиотиком с лизатами бактерии *Lactobacillus reuteri* у пациентов не были отмечены побочные эффекты (табл. 4).

Вне зависимости от назначенной схемы самым частым НЯ была диарея. Амоксициллин в двойных схемах или при применении в составе комбинированных схем был самой частой причиной антибиотик-ассоциированной диареи (94,9% от всех пациентов с диареей). Наиболее частая комбинация, приводящая к послаблению стула, – совместное применение амоксицилина и кларитромицина (81,8%). Реже всего диарея возникала на фоне приема левофлоксацина (5,1%)



Рис. 4. Частота синдрома диспепсии до и после эрадикации в зависимости от используемых антибактериальных схем



Таблица 3. Общая частота, интенсивность и продолжительность различных типов нежелательных явлений (НЯ)

Тип НЯ	Частота			Интенсивность									Длительность	
	Количество	%	95% ДИ	Легкая (количество)	%	95% ДИ	Средняя (количество)	%	95% ДИ	Тяжелая (количество)	%	95% ДИ	Среднее (SD)	Min Max
Диарея	112	7,6	7,4–7,8	97	86,6	86,4–86,8	14	12,5	12–13	1	0,9	1,1–2,9	5,1 (2,9)	1–14
Запор	15	1,0	0,5–1,5	10	66,7	66,0–67,3	5	33,3	32,5–34,2	0	0,0	0	5,8 (3,5)	2–20
Крапивница	15	1,0	0,5–1,5	12	80,0	79,4–80,6	3	20,0	18,9–21,1	0	0,0	0	3,13 (1,2)	1–8
Боли в животе	30	2,1	1,7–2,4	23	76,7	76,3–77,1	6	20,0	19,2–20,8	1	3,3	1,4–5,3	4,7 (2,7)	1–14
Головная боль	29	1,9	1,6–2,3	20	68,9	68,5–69,4	9	31,1	30,4–31,7	0	0,0	0	4,4 (2,9)	1–14
Головокружение	24	1,6	1,2–2,0	21	87,5	87,1–87,9	3	12,5	11,4–13,6	0	0,0	0	2,5 (1,2)	1–5
Общее недомогание	81	5,5	5,3–5,7	71	87,7	87,4–87,9	9	11,1	10,5–11,8	1	1,2	0,7–3,2	5,4 (3,1)	1–20
Другое	59	4,0	3,7–4,3	37	62,7	62,4–63,0	20	33,9	33,5–34,3	2	3,4	2,0–4,8	7,9 (3,5)	1–14
Итого	365	24,9	24,7–24,9	291	79,7	79,6–79,8	69	18,9	18,7–19,1	5	1,4	0,5–2,2	5,3 (3,1)	1–20

Таблица 4. Нежелательные явления (НЯ) при наиболее частых схемах лечения *H. pylori* (n = 239)

НЯ	Классическая квадротерапия с висмутом, n = 130 (54,4%)	Классическая тройная терапия, усиленная висмутом, n = 67 (28,0%)	Классическая тройная терапия, n = 33 (13,8%)	Гибридная терапия (без препаратов висмута), n = 5 (2,1%)	Последовательная терапия, n = 4 (1,7%)
Диарея	45	31	17	3	1
Запор	9	1	4	0	1
Крапивница	7	3	1	1	0
Боли в животе	7	9	8	3	1
Головная боль	17	6	2	0	1
Головокружение	11	8	4	1	0
Общее недомогание	46	15	10	2	0
Другое	27	23	3	0	0
Серьезные нежелательные реакции	3	2	1	1	0
Эрадикация прекращена досрочно	8	4	1	2	0

Примечание. При монотерапии пробиотиком НЯ не зафиксировано.

Таблица 5. Частота возникновения антибиотик-ассоциированной диареи в зависимости от антибиотика и его комбинаций с другими антибактериальными средствами, n = 99

Препарат	Количество пациентов, абс. (%)
Амоксициллин	94 (94,9)
Кларитромицин	84 (84,8)
Метронидазол	8 (8,1)
Левофлоксацин	5 (5,1)
Тетрациклин	2 (2,0)
Комбинация препаратов	
Амоксициллин + кларитромицин	81 (81,8)
Амоксициллин	6 (6,1)
Амоксициллин + левофлоксацин	4 (4,0)
Метронидазол + тетрациклин	2 (2,0)
Амоксициллин + кларитромицин + метронидазол	2 (2,0)
Кларитромицин + метронидазол	1 (1,0)
Метронидазол	1 (1,0)
Метронидазол + левофлоксацин	1 (1,0)
Амоксициллин + метронидазол	1 (1,0)

и тетрациклина (2,0%). Частота возникновения антибиотик-ассоциированной диареи в зависимости от вида антибиотика и его комбинаций с другими антибактериальными средствами представлена в табл. 5. Серьезные НЯ (аллергия, крапивница, токсико-аллергический дерматит, артралгия и диарея) возникли у девяти пациентов. Досрочно прекратили лечение из-за побочных реакций 15 человек.

Приверженность лечению оценивали с помощью теста Мориски – Грина на втором визите. Из 1347 пациентов, прошедших тест, приверженными оказались 71,6%, недостаточно приверженными – 17,7%, отсутствие комплаенса отмечено у 10,7%.

Обсуждение

С момента открытия *H. pylori* Уорреном и Маршаллом в 1983 г. знания о распространенности и клиническом значении данной инфекции значительно расширились. Инфекция *H. pylori* поражает миллионы людей во всем мире и рассматривается как один из причинных факторов диспепсии [17].

Одним из подтверждений причинно-следственной связи является тот факт, что острая ятрогенная инфекция или самозаражение приводит к возникнове-



нию острых симптомов диспепсии [18, 19], хотя эти симптомы являются транзиторными у большинства пациентов [19, 20].

Несмотря на то что ожидаемая продолжительность жизни больных с диспепсией не сокращается [21], данное состояние оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, увеличивает прямые медицинские расходы и косвенные затраты из-за отсутствия на рабочем месте или более низкой производительности труда, а также оказывает влияние на семейные отношения [22], что обуславливает постоянный поиск наиболее эффективных подходов к терапии.

Эрадикация *H. pylori* служит терапией первого выбора у *H. pylori*-позитивных больных с синдромом диспепсии [1, 2, 5, 23].

Ряд исследований говорит об отсроченной перспективе контроля симптомов диспепсии после эрадикации, когда клиническое улучшение наблюдается только через 6–12 месяцев после успешно проведенной терапии [2, 9]. В то же время облегчение симптомов диспепсии через три месяца после успешной эрадикации *H. pylori* рассматривается как положительный прогностический фактор стойкого купирования симптомов диспепсии через один год [24]. В последнее время публикуются работы, свидетельствующие о возможности гораздо более ранней оценки эффекта эрадикации на течение диспепсии. Так, в работе М. Tsuda и соавт. (2020) с помощью специального опросника определили примерно у 60% больных с диспепсией, инфицированных *H. pylori*, в течение одного месяца после эрадикации, были ли симптомы диспепсии связаны с этой инфекцией (чувствительность – 64,3%, специфичность – 56,3%) [25].

В нашем исследовании пациенты находились под наблюдением врача в течение двух месяцев. Через две недели после завершения эрадикации у большей части больных наблюдалось облегчение симптоматики с полным разрешением симптомов у 65,6% пациентов к восьмой неделе исследования, что говорит о высокой способности эрадикационной терапии купировать диспепсические симптомы.

Точные механизмы, приводящие к разрешению симптомов диспепсии у части пациентов после эрадикации, до конца не известны. Но необходимо принимать во внимание, что симптоматическое улучшение после антибиотикотерапии может быть связано в том числе и с воздействием антибактериальных препаратов на микробиоту, отличную от инфекции *H. pylori*, поскольку эрадикационная терапия никогда не применялась в группе пациентов с негативным хеликобактерным статусом [26].

Хотя большинство *H. pylori*-позитивных больных, включенных в наше исследование, оценивали свое состояние как легкое и умеренно выраженное расстройство, в дисперсионном анализе была показана достоверная связь курения и выраженности диспепсических проявлений. С учетом данных о двукратном повышении риска диспепсии у курильщиков [27] и нормализации двигательной функции желудка при прекращении курения [28], у всех *H. pylori*-позитив-

ных пациентов с симптомами диспепсии отказ от курения должен рассматриваться как обязательная рекомендация при лечении.

Нами не была выявлена корреляция жалоб с возрастом и расовой принадлежностью *H. pylori*-позитивных пациентов, что связано с небольшой долей азиатов (3,7%). При этом опубликованные исследования свидетельствуют об отличиях в клиническом ответе на эрадикацию в азиатской и европейской популяциях [9, 29]. Мы не проводили оценку влияния пола и массы тела на эффективность эрадикации в купировании симптомов диспепсии, но в литературе есть данные о том, что мужской пол и избыточная масса тела – факторы, связанные с лучшим клиническим ответом [30].

В нашем исследовании у подавляющего большинства больных (69,3%) были выявлены жалобы, характерные для смешанной формы диспепсии. Изолированный вариант синдрома боли в эпигастрии (СБЭ) и постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) был отмечен у 18,5 и 1,8% опрошенных соответственно. После лечения у большей части пациентов диспепсические жалобы были полностью купированы (79,4%), но обращал на себя внимание более чем двукратный рост относительного числа пациентов, испытывающих постпрандиальные жалобы (4,8% vs 1,8%). Возможно, это связано с возникновением у части пациентов жалоб *de novo*, не как отражение отсутствия эффекта от проводимой терапии или ухудшения течения заболевания, а как НЯ эрадикационной терапии. Сложно оценить совпадение наших результатов с имеющимися литературными данными, так как эпидемиологические исследования, оценивающие распространенность отдельных субтипов диспепсии и ее сочетанных форм, продемонстрировали конфликтные результаты с превалированием в популяции или СБЭ, или ППДС, в зависимости от региона, выбора субъектов исследования (амбулаторные пациенты или население в целом) и дизайна работы [31].

Некоторые исследования, оценивавшие эффект эрадикационной терапии на отдельные симптомы диспепсии, показали значительное ее влияние на боль и жжение в эпигастрии, но не на ощущение раннего насыщения или постпрандиальную тяжесть в желудке. Был сделан вывод, что пациенты с СБЭ могут получить больше пользы от эрадикационной терапии [32]. Напротив, Y.J. Fang и соавт. (2015) обнаружили, что *H. pylori* ассоциирован с изолированным вариантом ППДС (отношение шансов (ОШ) 1,86; 99,5% ДИ 1,01–3,45), но не с «чистым» СБЭ (ОШ 1,43; 99,5% ДИ 0,72–2,84) или сочетанной формой расстройства (ОШ 1,12; 99,5% ДИ 0,55–2,28). Авторы предположили, что это может быть связано с более высокой распространенностью положительных штаммов *CagA* при ППДС и опосредовано выраженностью воспаления в антральном отделе желудка [33].

Вопрос о более эффективной схеме для купирования симптомов диспепсии при эрадикации до настоящего времени не решен. Имеющиеся работы свидетельствуют о том, что последовательная терапия не имеет



преимуществ по сравнению со стандартной тройной терапией как в отношении облегчения симптомов, так и в отношении показателей эффективности эрадикации [34]. Также неизвестно, полезно ли добавление субсалицилата висмута для ослабления симптомов диспепсии.

В нашей работе вне зависимости от назначенных схем антибактериальной терапии у пациентов отмечалось значительное уменьшение симптомов диспепсии. Две схемы (гибридная и последовательная) характеризовались наименьшим процентом больных с сохраняющимися проявлениями диспепсии после эрадикации. Однако мы не склонны делать вывод о преимуществе данных схем, так как в нашей предыдущей работе было показано, что наблюдается крайне широкая вариабельность понимания врачами Санкт-Петербурга и Москвы понятия «гибридная схема» и других, не так часто используемых в клинической практике схем. Так, было выявлено, что любая схема терапии, подразумевающая изменение в режиме приема антибиотиков или их неклассическом сочетании, являлась основанием для указания термина «гибридная» в заполняемых электронных историях болезни [35].

В ряде работ отмечено, что наиболее эффективный режим эрадикации *H. pylori* при диспепсии для облегчения симптомов – это режим лечения на основе метронидазола. Применение метронидазола имеет преимущества также при overlap-синдроме *H. pylori*-ассоциированной диспепсии с синдромом избыточного бактериального роста или дисбактериозом [36]. Современные схемы эрадикационной терапии хорошо переносятся и, как правило, вызывают побочные эффекты минимальной степени выраженности и чаще всего только во время лечения. В проведенной нами работе о НЯ сообщили 24,9% пациентов, большей степени побочных реакций (79,7%) были минимальной степени выраженности со средней продолжительностью $5,3 \pm 3,1$ дня. Наиболее часто пациенты жаловались на диарею (7,6%), общее недомогание (5,5%) и боль в животе (2,1%), что соответствует характеру жалоб у пациентов, оцененных в рамках Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg) и описанных в Кокрановском обзоре [37, 38].

Наличие побочных эффектов привело к отмене терапии у 1% пациентов, что говорит о хорошей переносимости схем и отсутствии значимого влияния побочных эффектов на соблюдение режима лечения.

Экономический анализ показывает, что эрадикация *H. pylori* может быть наиболее экономически эффективным подходом у пациентов с диспепсией, если распространенность инфекции *H. pylori* в популяции составляет $> 5\%$ [39].

Стратегия «test and treat» и эрадикация у пациентов с диспепсией оказалась более рентабельной, чем экстренная эндоскопия [40], а эрадикация *H. pylori* оказалась более рентабельным подходом для инфицированных пациентов с диспепсией по сравнению с альтернативными подходами, подразумевающими длительное лечение [41].

В странах, где эндоскопия технически и материально доступна, ее проведение считается более эффективной мерой, чем эмпирическое лечение диспепсии, поскольку исключение органических заболеваний с помощью эндоскопии успокаивает и, следовательно, приводит к большей удовлетворенности пациентов [22]. В нашем исследовании эндоскопическая оценка была проведена у подавляющего большинства пациентов до терапии и в 36,9% случаев после эрадикации. Такой подход характерен для Российской Федерации [42, 43] и позволяет исключить онкологическую патологию, что, по всей видимости, способствует снижению уровня тревожности и стресса и является одним из факторов, настраивающих пациента на более эффективное лечение. Кроме того, P. Moayyedi и соавт. [7] предположили определенную роль плацебо-эффекта при лечении пациентов с симптомами диспепсии.

Заключение

Наша работа показала, что частота встречаемости *H. pylori*-ассоциированной диспепсии значительно выше, чем считалось ранее. У 79,4% пациентов с инфекцией *H. pylori* произошло полное купирование жалоб через шесть недель после проведения эрадикационной терапии. Современные схемы эрадикации хорошо переносятся и не приводят к отмене терапии даже при наличии жалоб у пациентов. Таким образом, эрадикационная терапия по своим клиническим и потенциальным экономическим эффектам превосходит любые другие консервативные подходы в ведении пациентов с синдромом диспепсии. ●

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud K, O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V / Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
3. Zullo A., Hassan C., De Francesco V. et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 27. P. 8957–8963.
4. Miwa H., Nakajima K., Yamaguchi K. et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid infusion into the stomach of healthy Japanese subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 26. № 2. P. 257–264.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 1. С. 50–61.



6. *Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н.* Инфекция *Helicobacter pylori*: монография. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 256.
7. *Moayyedi P, Soo S, Deeks J. et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD002096.
8. *Wang J, Gu S, Qin B.* Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for treatment of functional dyspepsia: a protocol for systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100. № 20. P. e26045.
9. *Kang S.J., Park B., Shin C.M.* *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis by region and *H. pylori* prevalence // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. № 9. P. 1324.
10. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А. и др.* Возможности применения Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26. № 3. С. 24–32.
11. *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. Т. 138. № 2. С. 3–21.
12. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
13. *Tsutsui N., Taneike I., Ohara T. et al.* A novel action of the proton pump inhibitor rabeprazole and its thioether derivative against the motility of *Helicobacter pylori* // *World J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 44. № 11. P. 3069–3073.
14. *Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al.* Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration its potential clinical significance in acid-related disorders // *Dig. Dis. Sci.* 2003. Vol. 48. № 2. P. 322–328.
15. *Niv Y.* *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 31. P. 9430–9436.
16. *Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Мазуров А.Л.* Выбор ингибитора протонной помпы с учетом мультиморбидности: фокус на рабепразол // *Медицинский совет*. 2019. № 3. С. 34–42.
17. *Koletzko L., Macke L., Schulz C., Malfertheiner P.* *Helicobacter pylori* eradication in dyspepsia: new evidence for symptomatic benefit // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 40. № 41. P. 101637.
18. *Morris A., Nicholson G.* Ingestion of *Campylobacter pylori* discauses gastritis and raised fasting gastric pH // *Am. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 82. № 3. P. 192–199.
19. *Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J.* Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // *Med. J. Aust.* 1985. Vol. 142. № 8. P. 436–439.
20. *Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S. et al.* Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers // *Gut*. 2004. Vol. 53. № 9. P. 1235–1243.
21. *Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al.* Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 6. P. 912–921.
22. *Lacy B.E., Weiser K.T., Kennedy A.T. et al.* Functional dyspepsia: the economic impact to patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 38. № 2. P. 170–177.
23. *Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А. и др.* Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 5 (153). С. 4–18.
24. *Zhao B., Zhao J., Cheng W.F. et al.* Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up // *J. Clin. Gastroenterol.* 2014. Vol. 48. № 3. P. 241–247.
25. *Tsuda M., Kato M., Ono S. et al.* Changes of dyspeptic symptom after successful eradication in *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia // *Digestion*. 2020. Vol. 101. № 2. P. 165–173.
26. *Wauters L., Dickman R., Drug V. et al.* United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia // *United European Gastroenterol. J.* 2021. Vol. 9. № 3. P. 307–331.
27. *Boekema P.J., van Dam E.F., Bots M.L. et al.* Associations between use of alcohol, coffee and smoking and functional bowel symptoms in the general Dutch population // *DDW*. 1998: A1070.
28. *Kadota K., Takeshima F., Yoda A. et al.* Effect of smoking cessation on gastric emptying in smokers // *Gut*. 2008. Vol. 57. Suppl. II. A2.
29. *Gwee K.A., Teng L., Wong R.K. et al.* The response of Asian patients with functional dyspepsia to eradication of *Helicobacter pylori* infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 417–424.
30. *Kim S.E., Park Y.S., Kim N. et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 233–243.
31. *Fujiwara Y., Arakawa T.* Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 20. № 4. P. 447–457.
32. *Talley N.J., Walker M.M., Holtmann G.* Functional dyspepsia // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 32. № 6. P. 467–473.
33. *Fang Y.J., Liou J.M., Chen C.C. et al.* Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria // *Gut*. 2015. Vol. 64. № 10. P. 1517–1528.



34. Sarikaya M., Dogan Z., Ergul B., Filik L. Functional dyspepsia symptom resolution after *Helicobacter pylori* eradication with two different regimens // *Gastroenterol.* 2014. Vol. 9. № 1. P. 49–52.
35. Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г. и др. Клиническая практика ведения пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями в Москве и Санкт-Петербурге // *Фарматека.* 2021. Т. 28. № 2. С. 64–73.
36. Kim Y.J., Chung W.C., Kim B.W. et al. Is *Helicobacter pylori* associated functional dyspepsia correlated with dysbiosis? // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 23. № 4. P. 504–516.
37. Nyssen O.P., Perez-Aisa A., Tepes B. et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22,000 patients from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg) // *Am. J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 116. № 6. P. 1220–1229.
38. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy in *Helicobacter pylori* positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 9. P. 1833–1855.
39. Fischbach W., Malfertheiner P., Lynen Jansen P. et al. S2k-guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease // *Z. Gastroenterol.* 2016. Vol. 54. № 4. P. 327–363.
40. Mahadeva S., Chia Y.C., Vinothini A. et al. Cost-effectiveness of and satisfaction with a *Helicobacter pylori* "test and treat" strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia // *Gut.* 2008. Vol. 57. № 9. P. 1214–1220.
41. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L. et al. Gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150. № 6. P. 1380–1392.
42. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92. № 2. С. 12–18.
43. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (HP-EUREG): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.

Symptoms of Dyspepsia and Their Dynamics After *H. pylori* Eradication. Results of the Educational and Research Project "Real Clinical Practice of Treatment of Acid-Dependent Diseases"

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}, I.G. Bakulin, PhD, Prof.⁴, N.V. Bakulina, PhD, Prof.⁴, T.A. Ilchishina, PhD⁵, T.E. Skvortsova, PhD⁴, M.Yu. Serkova, PhD⁴, E.Yu. Pavlova, PhD⁴, I.A. Oganezova, PhD, Prof.⁴, E.V. Manilo⁵, M.M. Makarova⁶, R.N. Bogdanov⁷, Yu.G. Vlasenko⁸, M.Yu. Gvozdeva⁹, O.I. Dorofeeva¹⁰, E.M. Dulepova¹¹, T.Yu. Pokhodun¹², I.A. Semenchenko¹³, R.G. Plavnik, PhD¹⁴, M.I. Shengelia¹, V.A. Ivanova¹, Yu.G. Topalova⁴, I.V. Mayev, PhD, Prof., Academician of RAS²

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Tver State Medical University

⁴ Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

⁵ Multidisciplinary medical holding "CM-Clinic", St. Petersburg

⁶ Treatment and Rehabilitation Clinical Center of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

⁷ Alexander Hospital, St. Petersburg

⁸ City Consultative and Diagnostic Center No. 1, St. Petersburg

⁹ Consultative and Diagnostic Center No. 85, St. Petersburg

¹⁰ Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 121 of the Moscow Department of Health

¹¹ LLC "Scandinavian Health Center", Moscow

¹² Dobromed Medical Center, Moscow

¹³ 52 the Advisory and Diagnostic Center, Moscow

¹⁴ LLC "IZOCARB", Moscow, Russia

Contact person: Tatiana A. Ilchishina, ita17@mail.ru

Within the framework of the educational and research project "Real Clinical Practice of Treatment of Acid-Dependent Diseases", H. pylori-associated pathology and their dynamics after the eradication the nature and severity of clinical manifestations were evaluated. In the analysis 1,474 patients were included aged 18 to 87 years old (average age 45.7 years) with confirmed H. pylori infection, who were observed on an outpatient basis in 188 doctors in Moscow, the Moscow Region and St. Petersburg. Diagnosis of H. pylori and subsequent eradication control were carried out with the use of methods available in real clinical practice. The severity of symptoms was assessed using "7×7" Questionnaire (seven symptoms for seven days). On the first visit, the average score was 12.5, on the second 4.5, and on the third 1.7 points. The significant relationship between smoking and the severity of dyspeptic manifestations was revealed. Rabeprazole was the most commonly prescribed proton pump inhibitor (84.3%) in the eradication regimens.

Key words: *H. pylori, eradication therapy, dyspepsia, symptoms dynamics, treatment adherence, adverse events of therapy, rabeprazole*



28 сентября 2021

VI Междисциплинарная научная конференция **СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ**

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ

Сайт трансляции
<https://medivector.ru/gastro28>

Научные модераторы:

Бордин Дмитрий Станиславович, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ А.С. Логинова ДЗМ, д.м.н., профессор
Лоранская Ирина Дмитриевна, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и декан терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н., профессор

Участие бесплатное

📍 Москва, ул. Новый Арбат, 36

☎ +7 (495) 234-07-34, +7 (916) 584-94-24

✉ i.fuzeinikova@medforum-agency.ru





¹ Ильинская больница

² Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, которым требуется временная отмена антисекреторной терапии

Ю.А. Кучерявый, к.м.н.¹, П.Р. Мовтаева², Д.Н. Андреев, к.м.н.²,
Р.И. Шабуров, к.м.н.², Д.Т. Дичева, к.м.н.²

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Мовтаева П.Р., Андреев Д.Н. и др. Снижение риска рецидива симптоматики при применении эзофагопротектора у пациентов, которым требуется временная отмена антисекреторной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-26-30

Цель – оценка эффективности эзофагопротектора в снижении риска рецидива симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов, которым требуется временная отмена терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Материал и методы. В проспективное сравнительное исследование селективно были отобраны пациенты, которые длительно (не менее одного месяца) принимали ИПП по поводу основного заболевания и которым требовалась временная отмена антисекреторной терапии ввиду объективных медицинских причин. В исследование были включены пациенты с эндоскопически и/или рН-метрически верифицированной ГЭРБ, а также гистологически верифицированным пищеводом Барретта. В процессе рандомизации пациентов сформированы две равные группы в зависимости от получаемой терапии на время отмены ИПП: первая группа получала антациды в режиме «по требованию», вторая группа – антациды в режиме «по требованию», а также эзофагопротектор Альфазокс в дозе 10 мл четыре раза в сутки (после каждого приема еды и на ночь). Период наблюдения за пациентами составил две недели. Эпизоды изжоги пациенты регистрировали в личных дневниках.

Результаты. В исследование были включены 60 пациентов (28 мужчин и 32 женщины), которым в силу разных причин требовалась отмена ИПП в течение двух недель. Средний возраст обследованных составил $43,1 \pm 5,3$ года. Было выделено две группы по 30 человек, дифференцированных по методу купирования рецидива изжоги – монотерапия антацидами по требованию или Альфазокс 10 мл четыре раза в день в комбинации с антацидом по требованию. К окончанию двухнедельного периода наблюдения частота рецидива симптоматики в первой группе составила 36,7%, тогда как во второй группе – 13,3%. Применение эзофагопротектора Альфазокса способствовало достоверному регрессу риска рецидива изжоги (отношение шансов 0,2657; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,07328–0,9637; $p=0,0438$) в сравнении с группой пациентов, которая получала только антациды в режиме «по требованию». При анализе популяции пациентов, у которых произошел рецидив симптоматики, было продемонстрировано, что среднее количество эпизодов изжоги в первой группе составило 6,18 (95% ДИ 4,1930–8,1706), а у пациентов второй группы – 4,50 (95% ДИ 0,7121–8,2879).

Заключение. Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что использование эзофагопротектора Альфазокса способствует снижению риска рецидива симптоматики ГЭРБ у пациентов, которым требуется временная отмена терапии ИПП.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, ингибиторы протонной помпы, эзофагопротектор, Альфазокс



Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) представляет собой чрезвычайно распространенное в мировой популяции кислотозависимое заболевание, при котором соляная кислота желудочного сока выступает основным повреждающим фактором при развитии клинических симптомов и морфологических проявлений [1, 2]. Для данного заболевания характерной чертой является хронический, рецидивирующий паттерн симптоматики, оказывающий существенное негативное влияние на качество жизни больных [3–5]. Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что показатели распространенности и заболеваемости ГЭРБ имеют неуклонную тенденцию к росту во многих регионах мира [6, 7]. Согласно последнему метаанализу J.S. Nirwan и соавт. (2020), обобщившему результаты 102 исследований, глобальная распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% доверительный интервал (ДИ) 12,47–15,56%) [8]. Медико-социальное значение ГЭРБ определяется ее главной ролью в развитии предракового состояния, известного как пищевод Барретта (ПБ), при котором специализированный цилиндрический эпителий с бокаловидными клетками замещает нормальный нероговевающий многослойный плоский эпителий дистального отдела пищевода [9, 10]. Согласно недавнему метаанализу L.H. Eusebi и соавт. (2021), обобщившему результаты 44 исследований, частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составляет 7,2% (95% ДИ 5,4–9,3%), тогда как эндоскопические признаки ПБ выявляются у 12,0% больных (95% ДИ 5,5–20,3%) [11]. С учетом того что ГЭРБ является классическим кислотозависимым заболеванием, препаратами первой линии при индукции и поддержании ремиссии данной болезни являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [1, 2, 12, 13]. Купирование изжоги в первые сутки применения ИПП происходит примерно у 31% пациентов с ГЭРБ (95% ДИ 0,30–0,32) [14]. При эмпирическом лечении ГЭРБ относительный риск ремиссии изжоги в плацебоконтролируемых исследованиях с использованием ИПП составляет 0,37 (95% ДИ 0,32–0,44) [15]. В метаанализе P.W. Weijenberg и соавт. (2012) терапия ИПП в течение четырех недель приводила к полному купированию изжоги как у пациентов с эрозивной формой заболевания (отношение шансов (ОШ) 0,72; 95% ДИ 0,69–0,74), так и у лиц с неэрозивным фенотипом (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,44–0,55) [16]. Вместе с тем с учетом хронического и рецидивирующего течения ГЭРБ после инициального курса ИПП (4–12 недель) для стабильного контроля симптоматики заболевания требуется длительная поддерживающая терапия, которая может назначаться неопределенно долго, повторными курсами, а при наличии ПБ – пожизненно [2, 9, 17]. В клинической практике нередко возникают ситуации, при которых требуется вре-

менная (от одной недели до месяца) отмена ИПП для валидного проведения ряда диагностических мероприятий, включая диагностику и контроль эрадикации *H. pylori*, рН-импедансометрию, а также лабораторный скрининг атрофического гастрита [2, 18, 19]. Отмена ИПП может привести к рецидиву симптоматики у значимой части пациентов, что негативно скажется на их качестве жизни. В ряде исследований частота рецидива при отмене ИПП достигала 60–80% [20–22]. Использование антацидных препаратов для снижения риска рецидива симптоматики на время отмены ИПП малоэффективно ввиду выраженной краткосрочности их действия. В этой связи перспективным представляется оценка эффективности эзофагопротектора Альфазокса, использующегося для формирования макромолекулярного комплекса, обволакивающего слизистую оболочку пищевода и выступающего в качестве механического барьера в отношении соляной кислоты, пепсина и желчных кислот, попадание которых и последующий контакт с эпителием дистального отдела пищевода приводят к индукции симптоматики ГЭРБ [23].

Цель проспективного сравнительного исследования – оценить эффективность эзофагопротектора в снижении риска рецидива симптоматики ГЭРБ у пациентов, которым требуется временная отмена терапии ИПП.

Материал и методы

В исследование селективно отбирали пациентов, которые длительно (не менее одного месяца) принимали ИПП по поводу основного заболевания и которым требовалась временная отмена антисекреторной терапии ввиду объективных медицинских причин. Были включены пациенты с эндоскопически и/или рН-метрически верифицированной ГЭРБ, а также гистологически верифицированным ПБ. Пациенты с ПБ и дисплазией высокой степени в исследовании участия не принимали.

В процессе рандомизации пациентов сформировано две равные группы в зависимости от получаемой терапии на время отмены ИПП: первая группа получала антациды в режиме «по требованию»; вторая группа – антациды в режиме «по требованию», а также эзофагопротектор Альфазокс в дозе 10 мл четыре раза в сутки (после каждого приема еды и на ночь). Период наблюдения за пациентами составил две недели. Эпизоды изжоги пациенты регистрировали в личных дневниках.

Статистическую обработку данных проводили с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.7.1 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Анализировали такие показатели, как частота рецидива изжоги (в относительном соотношении), кумулятивная частота изжоги (в абсолютном соотношении) и среднее количество эпизодов изжоги на одного пациента за пе-



риод наблюдения (в абсолютном соотношении). Статистические гипотезы проверяли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни и параметрического критерия Фишера. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В проспективное сравнительное исследование было включено 60 пациентов (28 мужчин

Причины временной отмены антисекреторной терапии у обследованных лиц

Причина	Количество пациентов, n
Диагностика инфекции <i>H. pylori</i>	20
Контроль эрадикации <i>H. pylori</i>	16
Лабораторный скрининг атрофического гастрита (гастропанель)	9
Выполнение рН-импедансометрии	14
Определение сывороточного гастрина	1

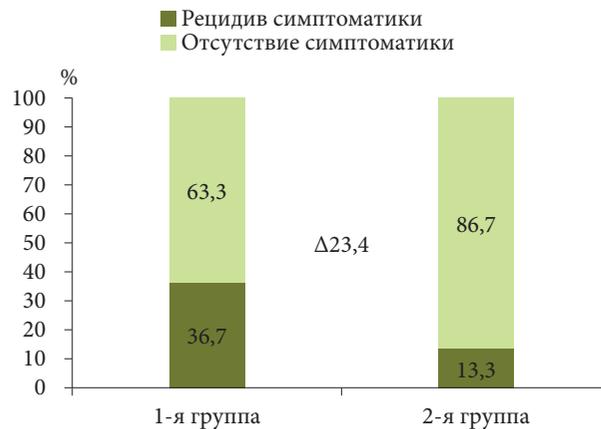


Рис. 1. Частота рецидива симптоматики в группах за период наблюдения

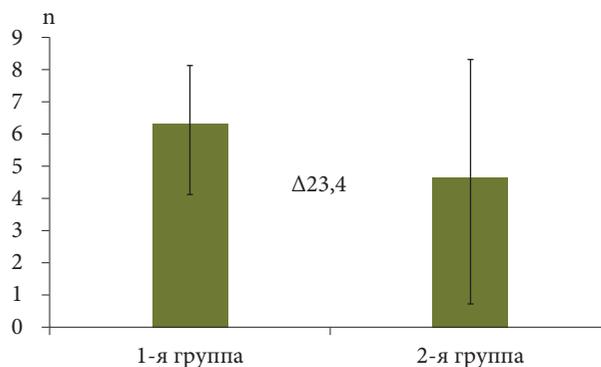


Рис. 2. Среднее количество эпизодов изжоги (n) у пациентов с рецидивом симптоматики в группах за период наблюдения

и 32 женщины). Средний возраст обследованных составил $43,1 \pm 5,3$ года. В нозологической структуре преобладали пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью ($n = 32$), затем расположились больные эрозивным рефлюкс-эзофагитом ($n = 13$) и ПБ ($n = 15$). Основные причины временной отмены антисекреторной терапии с применением ИПП приведены в таблице.

К окончанию двухнедельного периода наблюдения частота рецидива симптоматики в первой группе составила 36,7% (в 11 случаях из 30), тогда как во второй группе – всего 13,3% (в четырех случаях из 30) (рис. 1). Таким образом, применение эзофагопротектора Альфазокса способствовало достоверному регрессу риска рецидива изжоги (ОШ 0,2657; 95% ДИ 0,07328–0,9637; $p = 0,0438$) в сравнении с группой пациентов, которая получала только антациды в режиме «по требованию». Кумулятивная частота эпизодов рефлюкса в первой группе составила 68 единиц, а во второй группе – 20 единиц. Анализ популяции пациентов, у которых произошел рецидив симптоматики, показал, что среднее количество эпизодов изжоги в первой группе составило 6,18 (95% ДИ 4,1930–8,1706), а у пациентов второй группы – 4,50 (95% ДИ 0,7121–8,2879) (рис. 2).

Обсуждение

ГЭРБ – широко распространенное кислотозависимое заболевание, развивающееся на фоне первичного нарушения двигательной функции верхних отделов пищеварительного тракта, классическим проявлением которого является изжога [1, 24]. На сегодняшний день антисекреторная терапия с использованием ИПП является терапией первой линии при индукции и поддержании ремиссии ГЭРБ [12, 13, 24–27]. В рутинной клинической практике нередко бывают ситуации, при которых требуется временная (от одной недели до месяца) отмена ИПП для валидного проведения ряда диагностических мероприятий, что может привести к рецидиву симптоматики у значимой части пациентов [2, 18, 19, 21, 22]. Предупреждение рисков рецидива с применением современных групп препаратов является важной задачей современной гастроэнтерологии, так как от его успеха зависит качество жизни пациента – главного интегрального показателя качественной медицинской помощи [2]. Эзофагопротекторы – это новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата (Альфазокс), созданная для защиты слизистой оболочки пищевода [1, 23, 28]. Настоящее сравнительное исследование на популяции пациентов, которым требуется временная отмена терапии ИПП, продемонстрировало, что применение эзофагопротектора Альфазокса в сочетании с антацидами способствовало регрессу риска рецидива изжоги. Представляется,



что такая эффективность обусловлена механизмом действия препарата. Так, Альфазокс оказывает заживляющее и восстанавливающее действие по отношению к эпителию пищевода, а благодаря высокой способности к биоадгезии обеспечивает защиту слизистой оболочки органа в течение длительного времени, снижая вероятность контакта соляной кислоты с эпителиоцитами, что необходимо для индукции симптоматики заболевания [23]. Согласно клиническим исследованиям, Альфазокс способствует заживлению эрозий пищевода, в том числе в сочетании с ИПП у пациентов с ГЭРБ [29, 30]. В исследовании V. Savarino и соавт. (2017) комбинация Альфазокса и ИПП позволила более эффективно добиться регрессии клинических проявлений заболевания и улучшения

качества жизни пациентов (согласно опроснику SF36) по сравнению с монотерапией ИПП [31]. Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают, что оптимизация схем лечения ГЭРБ с использованием эзофагопротекторов открывает новые перспективы ведения этой непростой группы пациентов, в том числе в нетривиальных клинических ситуациях.

Заключение

Настоящее проспективное сравнительное исследование продемонстрировало, что использование эзофагопротектора Альфазокса способствует снижению риска рецидива симптоматики ГЭРБ у пациентов, которым требуется временная отмена терапии ИПП. ☉

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 4. С. 70–97.
2. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Ofman J.J. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 3. P. 8–14.
4. Maleki I., Masoudzadeh A., Khalilian A., Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population // Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench. 2013. Vol. 6. № 2. P. 96–100.
5. Gorczyca R., Pardak P., Pękala A., Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients // World J. Clin. Cases. 2019. Vol. 7. № 12. P. 1421–1429.
6. Chatila A.T., Nguyen M.T.T., Krill T. et al. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease // Dis. Mon. 2020. Vol. 66. № 1. P. 100848.
7. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. 2014. Vol. 63. № 6. P. 871–880.
8. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U. et al. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 5814.
9. Tanțău M., Laszlo M., Tanțău A. Barrett's esophagus – state of the art // Chirurgia (Bucur). 2018. Vol. 113. № 1. P. 46–60.
10. Mohy-Ud-Din N., Krill T.S., Shah A.R. et al. Barrett's esophagus: what do we need to know? // Dis. Mon. 2020. Vol. 66. № 1. P. 100850.
11. Eusebi L.H., Cirotta G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's esophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis // Gut. 2021. Vol. 70. № 3. P. 456–463.
12. Akiyama J., Kuribayashi S., Baeg M.K. et al. Current and future perspectives in the management of gastroesophageal reflux disease // Ann. NY Acad. Sci. 2018. Vol. 1434. № 1. P. 70–83.
13. Chapelle N., Ben Ghezala I., Barkun A., Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD) // Expert Opin. Pharmacother. 2021. Vol. 22. № 2. P. 219–227.
14. McQuaid K.R., Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 3. № 6. P. 553–563.
15. Sigterman K.E., van Pinxteren B., Bonis P.A. et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 11. CD 002095.
16. Weijenberg P.W., Cremonini F., Smout A.J., Bredenoord A.J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis // Neurogastroenterol. Motil. 2012. Vol. 24. № 8. P. 747–757.
17. Venkataraman J., Krishnan A. Long-term medical management of gastro-esophageal reflux disease: how long and when to consider surgery? // Trop. Gastroenterol. 2012. Vol. 33. № 1. P. 21–32.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Диагностика и эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: пособие для врачей. Серия Практическая гастроэнтерология. М.: Прима Принт, 2021. 28 с.
19. Тактика врача-гастроэнтеролога: практическое руководство / под ред. акад. РАН И.В. Маева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 312 с.
20. Björnsson E., Abrahamsson H., Simrén M. et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 24. № 6. P. 945–954.



21. *Schey R., Alla S.P., Midani D., Parkman H.P.* Gastroesophageal reflux disease-related symptom recurrence in patients discontinuing proton pump inhibitors for Bravo® wireless esophageal pH monitoring study // *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2017. Vol. 82. № 4. P. 277–286.
22. *Hoshikawa Y., Nikaki K., Sonmez S. et al.* Exacerbation of gastroesophageal reflux symptoms after discontinuation of proton pump inhibitors is not associated with increased esophageal acid exposure // *Neurogastroenterol. Motil.* 2020. Vol. 32. № 1. P. e13735.
23. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Шабуров Р.И.* Современные достижения в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: фокус на эзофагопротекцию // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91. № 8. С. 4–11.
24. *Бордин Д.С., Колбасников С.В., Кононова А.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: типичные проблемы терапии и пути их преодоления // *Доктор.ру. Гастроэнтерология.* 2016. Т. 1. № 118. С. 14–18.
25. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др.* Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
26. *Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al.* Pharmacologic treatments for esophageal disorders // *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1325. № 1. P. 23–39.
27. *Бордин Д.С.* Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 2. С. 53–58.
28. *Эмбунтниецс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С.* Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // *Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15. № 18. С. 16–22.
29. *Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D.* Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect // *Trends. Med.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 219–225.
30. *Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al.* Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
31. *Savarino V., Pace F., Scarpignato C., Esoxx Study Group.* Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 5. P. 631–642.

Reduction of the Risk of Relapse of Symptoms When Using Esophagoprotector in Patients Requiring Temporary Cancellation of Antisecretory Therapy

Yu.A. Kucheryavy, PhD¹, P.R. Movtaeva², D.N. Andreev, PhD², R.I. Shaburov, PhD², D.T. Dicheva, PhD²

¹ Ilyinsky Hospital

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Dmitry N. Andreev, dna-mit8@mail.ru

Objective: to evaluate the effectiveness of an esophagoprotector in reducing the risk of recurrent symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients who requiring temporary cancellation of therapy with proton pump inhibitors (PPIs).

Material and methods. For the prospective comparative study there were selectively chose patients who had been taking PPIs for a long time (at least one month) for the underlying disease and who required temporary discontinuation of antisecretory therapy due to objective medical reasons. The study included patients with endoscopically and/or pH-metrically verified GERD, as well as histologically verified Barrett's esophagus. In the process of randomization of patients, two equal groups were formed, depending on the therapy received at the time of PPI withdrawal: group 1 received antacids on demand, group 2 received antacids on demand, as well as the esophagoprotector Alfasoxx at a dose of 10 ml four times a day (after each meal and at night). The follow-up period was two weeks. The patients recorded episodes of heartburn in their personal diaries.

Results. The study included 60 patients (28 men and 32 women). The average age of the examined patients was 43.1 ± 5.3 years. By the end of the two-week follow-up period, the frequency of recurrent symptoms in group 1 was 36.7%, while in group 2 it was 13.3%. The use of the esophagoprotector Alfasoxx contributed to the significant regression of the risk of heartburn recurrence (odds ratio 0.2657; 95% confidence interval (CI) 0.07328-0.9637; $p = 0.0438$) in comparison with the group of patients who received only antacids in the on-demand mode. When analyzing the population of patients who had relapsed symptoms, it was demonstrated that the average number of heartburn episodes in group 1 was 6.18 (95% CI 4,1930-8,1706), and in group 2 – 4.50 (95% CI 0,7121-8,2879).

Conclusion. This prospective comparative study demonstrated that the use of the esophagoprotector Alfasoxx helps to reduce the risk of relapse of GERD symptoms in patients requiring temporary cancellation of PPI therapy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, proton pump inhibitors, esophagoprotector, Alfasoxx

Альфазокс

Раствор для приема внутрь
в пакетиках-саше по 10 мл

Гиалуроновая кислота
Хондроитина сульфат
Полоксамер 407



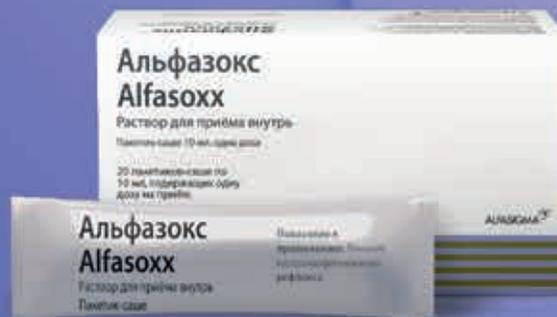
Защита там, где
это необходимо

SMART* – РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЭРБ**

Принципиально новый продукт для лечения
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, действие которого
направлено на защиту и восстановление¹ слизистой пищевода

Способствует:

-  заживлению и восстановлению¹
-  снижению воспаления¹
-  устранению симптомов¹



1. КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АЛЬФАЗОКС. Раствор для приема внутрь.

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 19 ноября 2018 года № РЗН 2017/5664.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Афарм С.р.л.», Виа Рома, 26 – 28041 Арона (НО), Италия. СОСТАВ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ: Раствор для приема внутрь Альфазокс, Пакетики – саше 10 мл, в упаковке 20 пакетиков – саше. ОПИСАНИЕ ИЗДЕЛИЯ: Медицинское изделие Альфазокс действует механически, обеспечивая быстрое устранение симптомов, обусловленных гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется такими симптомами как изжога, кислотный рефлюкс либо не кислотный (смешанный, щелочной) рефлюкс, кашель и дисфония, которые могут быть связаны с наличием эрозивных дефектов слизистой пищевода. Выраженность симптомов ГЭРБ часто усиливается в положении на спине, поэтому состояние пациентов ухудшается в ночное время. Комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата способствует защите слизистой оболочки желудка и пищевода. Наличие в составе Альфазокс компонента «Полоксамер 407», обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надёжный контакт комплекса «гиалуроновая кислота – хондроитина сульфат» с поверхностью стенки пищевода, способствуя её защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка. Альфазокс способствует снижению воспаления и заживлению эрозий слизистой при эзофагитах и гастродуоденитах. ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение гастроэзофагеального рефлюкса. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Не рекомендуется применять Альфазокс в случаях известной или подозреваемой повышенной чувствительности к любому его компоненту. Не рекомендуется применять Альфазокс беременным и кормящим женщинам, так как соответствующие исследования не проводились. УКАЗАНИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ: Нельзя превышать рекомендованную дозу. Если симптомы ГЭР сохраняются, или возникли нежелательные явления, необходимо обратиться к врачу. Нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Ингредиенты: натрия гиалуронат, хондроитина сульфат натрия, сквитол С, полоксамер 407, поливинилпирролидон, бензоат натрия, сорбат калия, ароматизатор, вода. ПРИМЕНЕНИЕ: Пакетики-саше: по 1 пакету (10 мл) после основных приёмов пищи и перед сном или в соответствии с рекомендациями врача. ХРАНЕНИЕ: При температуре от +5 °С до +30 °С. Не замораживать. СРОК ГОДНОСТИ: 36 месяцев. СЛУЖБА ПОДДЕРЖКИ ПОКУПАТЕЛЕЙ: ООО «Альфасigma Рус» 125009 г. Москва, Тверская ул., 22/2 корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел./факс: +7 (495) 225-3626, эл. адрес: info.ru@alfasigma.com

* SMART (англ.) – умное. ** ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр им. А.С. Логинова

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Московский
государственный медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

О.И. Березина, к.м.н.¹, Э.Р. Валитова, к.м.н.¹, Е.В. Быстровская, д.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Ольга Игоревна Березина, o.berezina@mknc.ru

Для цитирования: Березина О.И., Валитова Э.Р., Быстровская Е.В., Бордин Д.С. Комбинированная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 32–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-32-39

Цель – оценка преимуществ совместного приема эзофагопротектора Альфазокс и ингибитора протонной помпы (ИПП) для купирования симптомов и эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследовано 40 больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом. Больные были рандомизированы на две группы: 19 больных первой группы (8 мужчин и 11 женщин, возраст – 48,0 [39,0;60,5] лет) получали комбинированную терапию: пантопразол 40 мг в сутки и Альфазокс 10 мл четыре раза в день; 21 пациент второй группы (13 мужчин и 8 женщин, возраст – 47,0 [33,0; 64,0] лет) получали пантопразол 40 мг в сутки. Продолжительность терапии составила 28 дней.

Оценивали динамику частоты и выраженности симптомов заболевания по шкале Likert. По данным эзофагогастродуоденоскопии оценивали эффективность лечения эрозивного эзофагита.

Результаты. Отмечены преимущества в уменьшении выраженности симптомов в первой группе. В первый день комбинированного лечения изжога купирована у 64% пациентов (критерий χ^2 , $p < 0,05$). К четвертому дню лечения в этой группе изжога сохранялась у 11% больных и у 42% пациентов, получавших монотерапию пантопразолом (критерий χ^2 , $p < 0,05$). Комбинированная терапия была более эффективна в снижении выраженности и частоты возникновения отрыжки и дисфагии (критерий Вилкоксона, $p < 0,01$, критерий χ^2 , $p < 0,05$). На фоне комбинированной терапии у всех больных достигнута эндоскопическая ремиссия рефлюкс-эзофагита, у 25% больных в контрольной группе сохранялись эрозии слизистой оболочки пищевода (критерий χ^2 , $p = 0,033$).

Выводы. Проведенное исследование показало преимущества комбинированной терапии (ИПП + Альфазокс) как в достижении симптоматического ответа, так и в улучшении эндоскопической картины у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом.

Ключевые слова: ГЭРБ, эрозии пищевода, рефлюкс-эзофагит, изжога, регургитация, пантопразол, эзофагопротекторы, Альфазокс

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из самых распространенных кислотозависимых заболеваний. Средняя распространенность ГЭРБ в мире оценивается на уровне 13,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 12,0–14,6%) [1], в Москве составляет 23,6% [2], в городах

России – 13,3% (95% ДИ 11,3–14,3%) [3]. ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Ведущие симптомы ГЭРБ – изжога и регургитация (отрыжка кислым, горьким, содержимым желудка),



наиболее частым осложнением ГЭРБ является рефлюкс-эзофагит [4].

Высокая распространенность с тенденцией к увеличению заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение болезни, негативно влияющие на качество жизни и психологический статус больных, а также сложности лечения отличают ГЭРБ от других заболеваний органов пищеварения и определяют актуальность разработки новых подходов к терапии.

Медицинское изделие Альфазокс обладает способностью усиления барьерной функции слизистой оболочки пищевода (эзофагопротективным действием). Оно представляет собой комбинацию гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата на биоадгезивном носителе полоксамер 407. Этот макромолекулярный комплекс покрывает слизистую оболочку пищевода, создавая вязкий защитный барьер в отношении повреждающих компонентов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [5].

Эзофагопротективное действие Альфазокса было доказано экспериментально *ex vivo* на модели свиней [6]. Клинические исследования показали эффективность его применения у больных с неэрозивным и эрозивным эзофагитом для купирования симптомов ГЭРБ [7, 8]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование доказало эффективность и безопасность применения Альфазокса в течение 15 дней в комбинированной терапии с ингибиторами протонной помпы (ИПП) у больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) и выявило преимущества в устранении клинических проявлений заболевания и улучшении качества жизни пациентов по сравнению с монотерапией ИПП [9].

С декабря 2019 г. по ноябрь 2020 г. на базе МКНЦ им. А.С. Логинова проведено пилотное проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности комбинации медицинского изделия Альфазокс и пантопразола 40 мг в сравнении с монотерапией пантопразолом 40 мг при лечении больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом в параллельных группах в течение четырех недель.

Материал и методы

В исследование были включены 40 больных с эндоскопической картиной эрозивного рефлюкс-эзофагита и симптомами ГЭРБ (изжога, регургитация, загрудинная боль и отрыжка). Критериями исключения были пищевод Барретта; прием антисекреторных препаратов (ИПП и H₂-блокаторы), альгинатов и антацидов менее чем за 10 дней до визита; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; злокачественные новообразования; оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе; беременность и лактация. Перед включением в исследование проводили оценку клинической картины заболевания и эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС). Оценка степени рефлюкс-эзофагита проводили по Лос-Анджелесской эндоскопической классификации 1994 г. [10].

Распределение больных по группам осуществляли методом компьютерной рандомизации. Первую группу составили 19 больных, получавших комбинированную терапию: пантопразол 40 мг за 30 минут до завтрака и Альфазокс в дозе 10 мл через час после трех основных приемов пищи и перед сном. Факт и кратность приема препаратов больной отмечал в индивидуальном дневнике пациента. Во вторую группу вошел 21 пациент, получавший монотерапию пантопразолом в дозе 40 мг за 30 минут до завтрака.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, а также выраженности рефлюкс-эзофагита (табл. 1).

До начала и после окончания исследования оценивали выраженность и частоту возникновения симптомов ГЭРБ (изжога, отрыжка, регургитация, одинофагия, дисфагия и нарушение ночного сна). Выраженность симптомов оценивалась по пятибалльной шкале Likert: 0 – симптом отсутствует; 1 – симптом причиняет небольшое беспокойство; 2 – симптом причиняет беспокойство; 3 – симптом причиняет сильное беспокойство и мешает повседневной деятельности; 4 – непереносимый симптом, не позволяющий осуществлять повседневную деятельность. Частоту симптома оценивали по следующей шкале: 0 – 0 дней в неделю; 1 – один день в неделю; 2 – два-три дня в неделю; 3 – 4–7 дней в неделю.

До начала лечения группы были сопоставимы по среднему баллу как выраженности, так и частоты симптомов (табл. 2). Не было достоверного различия при распределении больных в зависимости от симптомов по балльной оценке (табл. 3).

Закончили прием препаратов и прошли заключительную оценку выраженности и частоты симптомов все 19 больных из исследовательской группы и 19 пациентов контрольной группы. Двое больных из контрольной группы прервали исследование (по собственному желанию и в связи с заболеванием COVID-19). Контрольную ЭГДС провели 16 больным из исследовательской группы и 16 пациентам из контрольной.

Таблица 1. Общие сведения о больных, включенных в исследование

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
	Пантопразол + Альфазокс, n = 19	Пантопразол, n = 21	
Пол:	8 (42,1%)	13 (61,9%)	$\chi^2 = 0,875$ p-value 0,350
■ мужской ■ женский	11 (57,9%)	8 (38, %)	
Возраст (годы), медиана [Q1; Q3]	48,0 [39,0; 60,5]	47,0 [33,0; 64,0]	U-критерий Манна – Уитни = 191,5 p = 0,419
Индекс массы тела (кг/м ²), медиана [Q1; Q3]	28,0 [26,5; 32,0]	27,0 [24,0; 32,0]	U-критерий Манна – Уитни = 166,0 p = 0,185
Рефлюкс-эзофагит (Лос-Анджелесская классификация)	A	10 (52,6%)	$\chi^2 = 1,401$ p = 0,319
	B	7 (36,8%)	
	C	2 (10,5%)	
		7 (33,3%)	
		11 (52,4%)	
		3 (14,3%)	



Таблица 2. Характеристика симптомов в группах ГЭРБ до начала терапии

Симптом	Группа 1			Группа 2			* χ ² , p-value	** χ ² , p-value
	Пантопразол + Альфазокс, n = 19			Пантопразол, n = 21				
	Количество пациентов	Выраженность симптома	Частота симптома	Количество пациентов	Выраженность симптома	Частота симптома		
Изжога	100%	2,32 ± 0,2	2,1 ± 0,2	19 (90,5%)	1,9 ± 0,2*	2,0 ± 0,2**	3,078; 0,545	2,540; 0,468
Отрыжка	16 (84,2%)	1,8 ± 0,2	2,2 ± 0,3	13 (61,9%)	1,1 ± 0,2*	1,2 ± 0,3**	6,279; 0,179	6,623; 0,085
Регургитация	16 (84,2%)	1,8 ± 0,3	1,3 ± 0,2	15 (71,4%)	1,3 ± 0,2*	1,3 ± 0,3**	2,526; 0,640	2,904; 0,407
Дисфагия	11 (57,89%)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	9 (42,9%)	0,6 ± 0,2*	0,6 ± 0,2**	1,959; 0,582	5,915; 0,116
Одинофагия	4 (21,5%)	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	1 (4,8%)	0,1*	0,1**	2,350; 0,503	2,350; 0,309
Плохой сон	13 (68,4%)	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	11 (52,4%)	1,2 ± 0,3*	1,1 ± 0,3**	1,881; 0,758	1,189; 0,756

* Сравнение выраженности симптома между группами.

** Сравнение частоты симптома между группами.

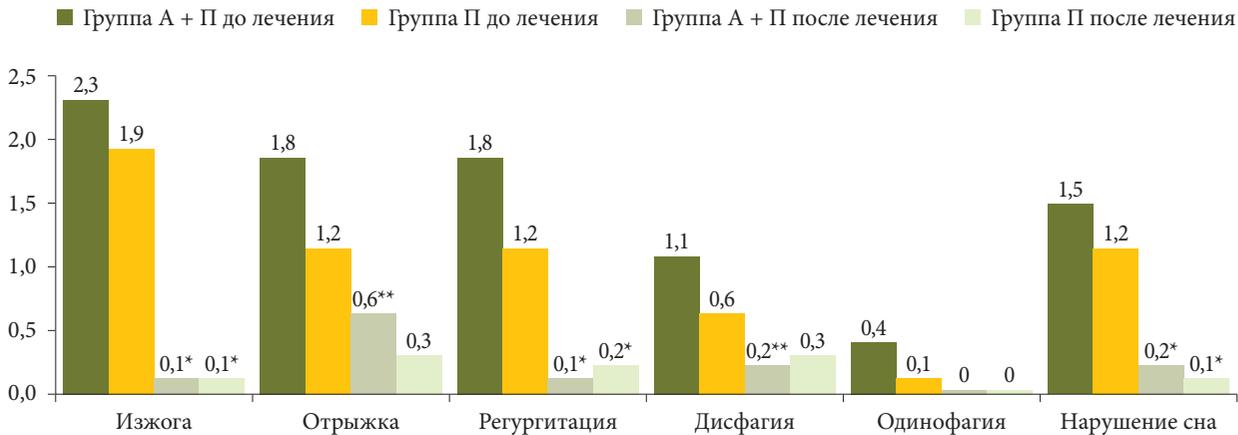
Таблица 3. Распределение больных согласно выраженности и частоте возникновения клинических симптомов до начала терапии

Симптом		Выраженность симптома		Частота возникновения симптома	
		Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
		Пантопразол + Альфазокс, n = 19	Пантопразол, n = 21	Пантопразол + Альфазокс, n = 19	Пантопразол, n = 21
Изжога	1 балл	4 (21,1%)	4 (19,1%)	5 (26,4%)	3 (14,3%)
	2 балла	8 (42,1%)	9 (42,9%)	7 (36,8%)	8 (38,1%)
	3 балла	4 (21,1%)	5 (23,8%)	7 (36,8%)	8 (38,1%)
	4 балла	3 (15,7%)	1 (4,8%)	–	–
Отрыжка	1 балл	6 (31,8%)	5 (23,8%)	2 (10,5%)	4 (19,1%)
	2 балла	3 (15,8%)	6 (28,6%)	3 (15,9%)	5 (23,7%)
	3 балла	6 (31,6%)	2 (9,5%)	11 (58%)	4 (19,1%)
	4 балла	1 (5,3%)	–	–	–
Регургитация	1 балл	6 (31,6%)	7 (33,3%)	9 (47,4%)	6 (28,6%)
	2 балла	3 (15,8%)	4 (19,1%)	5 (26,4%)	4 (19,1%)
	3 балла	6 (31,6%)	4 (19,1%)	2 (10,5%)	5 (23,8%)
	4 балла	1 (5,3%)	–	–	–
Дисфагия	1 балл	4 (21,1%)	5 (23,8%)	3 (15,8%)	7 (33,3%)
	2 балла	4 (21,1%)	3 (14,3%)	4 (21,1%)	1 (4,8%)
	3 балла	3 (15,8%)	1 (4,8%)	4 (21,1%)	1 (4,8%)
	4 балла	–	–	–	–
Одинофагия	1 балл	1 (5,3%)	–	2 (10,5%)	1 (4,8%)
	2 балла	2 (10,5%)	1 (4,8%)	2 (10,5%)	–
	3 балла	1 (5,3%)	–	–	–
	4 балла	–	–	–	–
Плохой сон на фоне симптомов ГЭРБ	1 балл	4 (21,1%)	3 (14,3%)	4 (21,1%)	3 (14,3%)
	2 балла	3 (15,8%)	3 (14,3%)	4 (21,1%)	3 (14,3%)
	3 балла	5 (26,3%)	3 (14,3%)	5 (26,3%)	5 (23,8%)
	4 балла	1 (5,3%)	2 (9,5%)	–	–

Пятеро больных не явились на эндоскопию в связи с эпидемиологической обстановкой в марте – мае 2020 г.; один больной не допущен к контрольной ЭГДС из-за положительного теста ПЦР к COVID-19.

Для систематизации и анализа полученных результатов была создана электронная база данных. Статисти-

ческую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel (Microsoft, США) с учетом нормальности распределения признака. Использовали критерий χ², U-критерий Манна – Уитни, T-критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при p < 0,05.

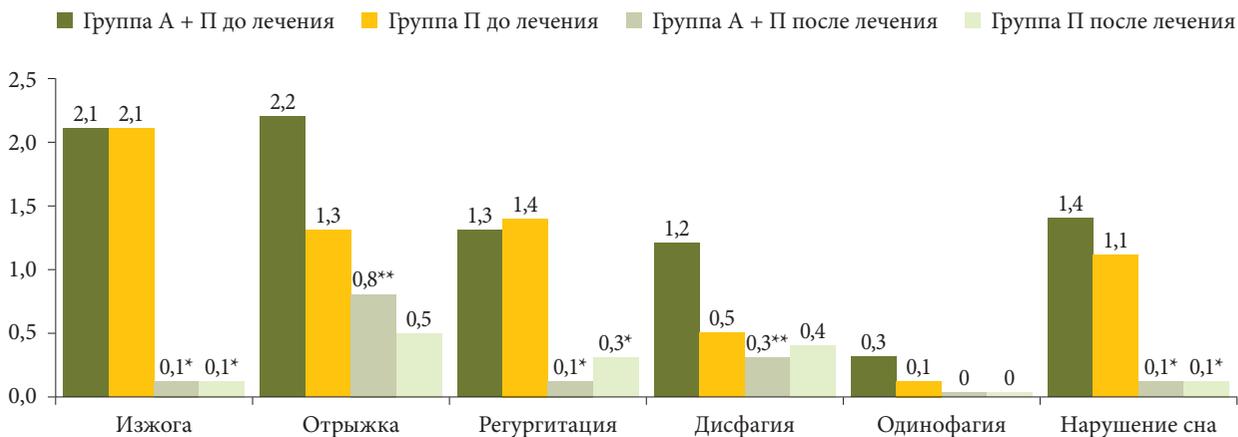


Примечание. А – Альфакок; П – пантопразол.

* Wilcoxon $p < 0,01$; $\chi^2 p < 0,01$

** Wilcoxon $p < 0,01$; $\chi^2 p < 0,05$

Рис. 1. Динамика выраженности симптомов на фоне терапии



Примечание. А – Альфакок; П – пантопразол.

* Wilcoxon $p < 0,01$; $\chi^2 p < 0,01$

** Wilcoxon $p < 0,01$; $\chi^2 p < 0,05$

Рис. 2. Динамика частоты возникновения симптомов на фоне терапии

Результаты исследования

Проведен анализ динамики симптомов на фоне лечения у больных, закончивших исследование (исследовательская группа – 19 больных, группа контроля – 19 больных). Данные, представленные на рис. 1 и 2, свидетельствуют, что как комбинированная терапия, так и лечение ИПП к 28-му дню обеспечили положительную клиническую динамику.

В обеих группах выявлено достоверное уменьшение выраженности и частоты возникновения изжоги (в исследовательской группе критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$; в контрольной группе критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$) и большая доля пациентов с устраненным симптомом изжоги на фоне терапии (в исследовательской группе критерий $\chi^2 30,5$; $p < 0,01$; в группе контроля $\chi^2 27,6$; $p < 0,01$).

При оценке динамики симптома отрыжки отмечено преимущество комбинированной терапии. В исследовательской группе зафиксировано достоверное снижение выраженности отрыжки (критерий Вилкоксона 16,0;

$p < 0,01$) и частоты возникновения данной жалобы (критерий Вилкоксона 7,5; $p < 0,01$), кроме того, достоверна и доля пациентов с устраненным симптомом на фоне проведенного лечения (критерий $\chi^2 4,2$; $p < 0,04$). В группе больных, получавших монотерапию пантопразолом, наблюдалась положительная динамика выраженности (критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$) и частоты отрыжки (критерий Вилкоксона 8,0; $p < 0,01$), однако сохранялся высокий процент пациентов, которых отрыжка продолжала беспокоить (критерий $\chi^2 4,886$; $p < 0,180$).

Была показана достоверная динамика регургитации в обеих группах: отмечен регресс ее выраженности (в группе исследования критерий Вилкоксона 3,0; $p < 0,01$; в контрольной группе критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$) и частоты возникновения (в исследовательской группе критерий Вилкоксона 11,0; $p < 0,01$; в группе контроля критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$); в обеих группах достигнута высокая доля пациентов с купированным симптомом (в группе исследования критерий $\chi^2 14,0$; $p < 0,01$; в контрольной – $\chi^2 11,49$; $p < 0,01$).



Выявлено достоверное облегчение дисфагии на фоне терапии в исследовательской группе: выраженность (критерий Вилкоксона 22,5; $p < 0,01$) и частота возникновения (критерий Вилкоксона 22,5; $p < 0,01$) и увеличение доли больных без дисфагии (критерий χ^2 5,54; $p < 0,019$). В контрольной группе выраженность дисфагии (критерий Вилкоксона 7,0; $p < 0,106$) и частота ее возникновения (критерий Вилкоксона 12,0; $p < 0,728$) сохранялись. Достоверных различий в динамике симптома одинофагии не выявлено в обеих группах.

В связи с купированием симптомов ГЭРБ, прежде всего изжоги и регургитации, у больных в обеих груп-

пах выявлена достоверная динамика улучшения ночного сна: как по выраженности (в исследовательской группе критерий Вилкоксона 23,0; $p < 0,01$; в контроле – критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$), так и по частоте симптома (в исследовательской группе критерий Вилкоксона 14,0; $p < 0,01$; в контроле – критерий Вилкоксона 0,0; $p < 0,01$), в обеих группах достигнута высокая доля пациентов с нормализованным ночным сном (исследовательская – критерий χ^2 11,0; $p < 0,01$; контрольная – критерий χ^2 9,662; $p < 0,01$).

До начала исследования изжога беспокоила 100% пациентов исследовательской группы и 91% больных контрольной группы. В первые сутки изжога купирована у 64% пациентов (критерий χ^2 20,476; $p < 0,05$), получавших комбинированную терапию, и у 44% больных (критерий χ^2 9,106; $p = 0,059$) в группе контроля. В течение первых дней терапии доля пациентов с купированной изжогой увеличилась в обеих группах (рис. 3), к четвертому дню лечения не испытывали изжогу 89% больных первой группы, а во второй группе больных – 58% (критерий χ^2 4,885; $p = 0,027$). С пятых суток приема препаратов статистически значимых межгрупповых отличий не выявлено.

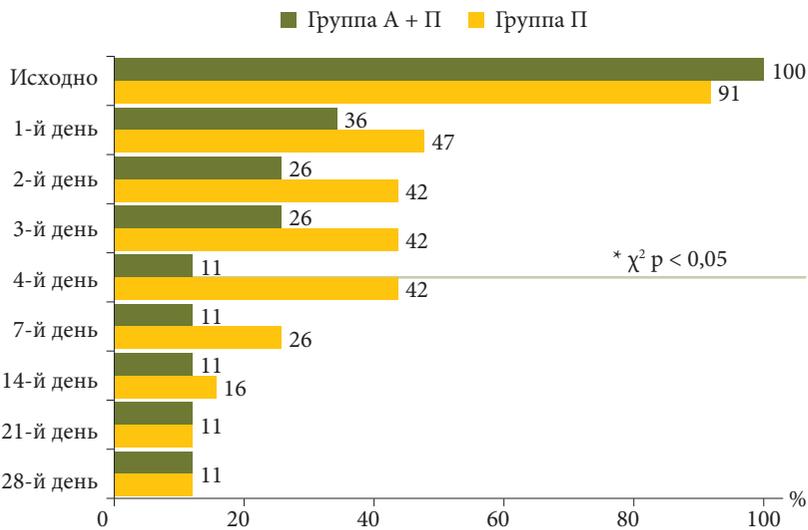
Данные, представленные на рис. 4, свидетельствуют, что в начале терапии в обеих группах достоверно снизилась доля пациентов с симптомом регургитации (в исследовательской группе – критерий χ^2 14,25; $p < 0,05$; в контрольной – критерий χ^2 15,55; $p < 0,05$), однако статистически значимых межгрупповых отличий на фоне терапии не отмечено (критерий χ^2 1,15; $p = 0,283$).

Проведен анализ динамики эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода на фоне проводимого лечения у больных, закончивших принимать участие в исследовании (рис. 5). Сопоставление доли пациентов первой и второй групп с достигнутой эндоскопической ремиссией продемонстрировало преимущество комбинированного лечения (критерий χ^2 4,571; $p = 0,033$).

К 28-му дню лечения у всех больных исследовательской группы зафиксирована эпителизация эрозий пищевода, что свидетельствовало об эффективности комбинированного лечения (критерий χ^2 34,105; $p < 0,01$). В группе контроля достоверной динамики улучшения эндоскопической картины не выявлено (критерий χ^2 2,57; $p = 0,109$). У 4 (25%) больных, прошедших контрольное эндоскопическое исследование, сохранялся эрозивный эзофагит. При этом у 2 (12,5%) больных на фоне терапии пантопрозолом отмечено снижение стадии эзофагита со стадии В до стадии А по Лос-Анджелесской классификации; у 2 (12,5%) пациентов эндоскопической динамики не было, сохранялся эзофагит стадии С и стадии В по Лос-Анджелесской классификации.

Обсуждение

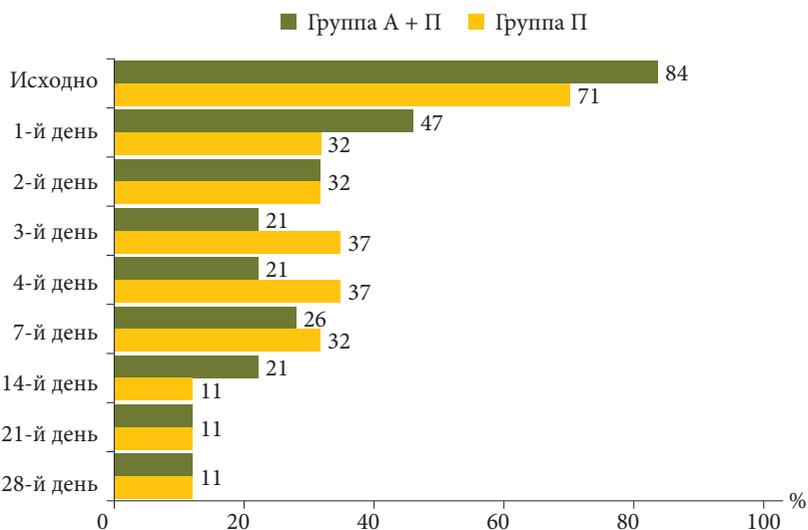
В основе патогенеза ГЭРБ лежат моторные нарушения, приводящие к дисфункции антирефлюксных механизмов и возникновению патологического ГЭР, источником которого является «кислотный карман». Результат воздействия ГЭР на слизистую оболочку пищевода определяется его составом, длительностью



Примечание. А + П – Альфацокс + пантопрозол; П – пантопрозол.

* $\chi^2 p < 0,05$

Рис. 3. Доля больных с симптомом изжоги на фоне терапии в группах больных, получавших комбинированное лечение и монотерапию пантопрозолом



Примечание. А + П – Альфацокс + пантопрозол; П – пантопрозол.

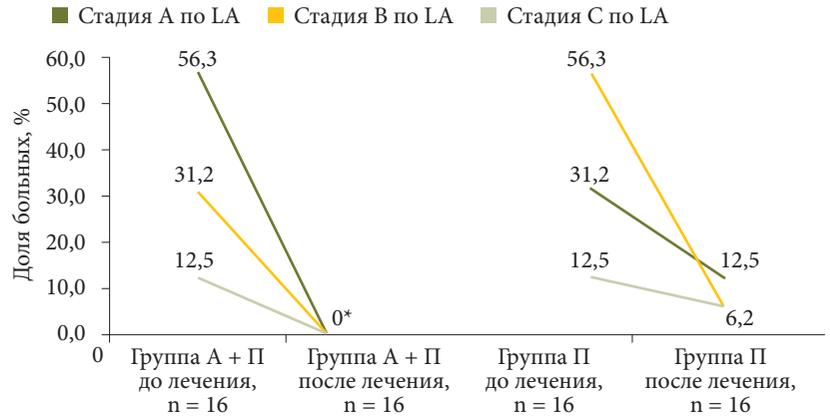
* $\chi^2 p < 0,05$

Рис. 4. Доля больных с симптомом регургитации на фоне терапии (28 дней) в группах больных, получавших комбинированное лечение и монотерапию ИППП



воздействия, адекватностью клиренса пищевода и резистентностью слизистой оболочки пищевода [11]. Экспериментальные модели продемонстрировали наибольший повреждающий потенциал для слизистой оболочки пищевода ГЭР, состоящего из кислоты, пепсина и конъюгированных желчных кислот, при этом неконъюгированные желчные кислоты могут вызывать повреждение при более высоких значениях pH. По результатам исследования J. Task, у людей также отмечен синергический повреждающий эффект кислотного и дуоденогастрального рефлюксов [12]. Резистентность слизистой оболочки пищевода к воздействию повреждающих агентов зависит от сохранности ее барьерной функции [13]. В межклеточных пространствах поверхностных слоев слизистой пищевода содержатся мукополисахариды, обеспечивающие его защиту от физических и химических повреждений. При электронной и световой микроскопии выявляются гистопатологические изменения слизистой пищевода, вызванные ГЭР [14, 15]. Расстояние между клетками увеличивается, что приводит к повышению проницаемости и проникновению в подслизистый слой пищевода ионов водорода и других веществ, включая пепсин и желчные кислоты, которые раздражают рецепторы, вызывая ощущение изжоги [16]. Установлено расширение межклеточных пространств у всех больных ГЭРБ как при эндоскопически негативной форме, так и при рефлюкс-эзофагите. Поэтому они рассматриваются как гистологический маркер ранних повреждений слизистой оболочки пищевода вследствие рефлюкса. У больных функциональной изжогой межклеточные пространства не расширены [17]. Целью лечения ГЭРБ является устранение симптомов, а при эрозивном эзофагите – заживление эрозий и предупреждение осложнений [18]. При лечении больных используется комплексный подход, традиционно включающий диету и модификацию образа жизни, назначение препаратов, снижающих повреждающий потенциал ГЭР. В меньшей степени реализованы подходы, направленные на улучшение клиренса пищевода и защиту его слизистой оболочки. Широкое применение нашли антациды, химически нейтрализующие содержимое желудка, поступившее в пищевод, альгинаты, физически препятствующие рефлюксу [19], и ингибиторы протонной помпы, уменьшающие кислотопродукцию в желудке с целью повышения pH и уменьшения объема рефлюктата [20]. Антациды и альгинаты используются для скорой помощи при изжоге [21]. ИППП является основным фармакологическим средством для лечения ГЭРБ, обеспечивающим контроль симптомов и заживление повреждений слизистой оболочки пищевода [22]. Вместе с тем до 40% больных ГЭРБ не получают адекватного облегчения симптомов с помощью ИППП [23].

Дополнительное повышение защитных свойств слизистой барьера наряду с кислотосупрессией является важным компонентом лечения ГЭРБ [18]. Решение этой задачи стало возможным с появлением медицинского изделия Альфазокс, в состав которого входят низкомолекулярная (80–100 кДа) гиалуриновая кис-



Примечание. А + П – Альфазокс + пантопразол; П – пантопразол.

* $\chi^2 p < 0,05$

Рисунок 5. Динамика доли пациентов с рефлюкс-эзофагитом на фоне терапии в группах больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию ИППП

лота и низкомолекулярный (10–20 кДа) хондроитина сульфат, растворенные в биоадгезивном носителе (полоксамер 407). Альфазокс покрывает слизистую оболочку пищевода, ограничивает контакт компонентов ГЭР с поверхностью эпителия и оказывает местное лечебное воздействие [24].

Проведенное нами исследование отражает преимущество комбинированной терапии, включавшей ИППП и Альфазокс, по сравнению с монотерапией ИППП как по динамике снижения частоты возникновения симптомов, так и по доле больных с симптомами в первые дни лечения. В первый день комбинированного лечения изжога купирована у 64% пациентов (критерий χ^2 , $p < 0,05$). К четвертому дню лечения в этой группе изжога сохранялась у 11% больных и у 42% пациентов, получавших монотерапию пантопразолом (χ^2 , $p < 0,05$). Отмечено преимущество комбинированной терапии в снижении выраженности и частоты возникновения отрыжки и дисфагии (критерий Вилкоксона, $p < 0,01$; критерий χ^2 , $p < 0,05$). К 28-му дню на фоне комбинированной терапии у всех больных достигнута эндоскопическая ремиссия рефлюкс-эзофагита, в контрольной группе эрозии сохранялись у 25% больных (критерий χ^2 , $p = 0,033$).

В ходе ранее проведенных исследований оценивали эффективность Альфазокса в комбинации с ИППП у больных НЭРБ. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании В. Palmieri и соавт. основными показателями эффективности были суммарная оценка интенсивности симптомов (SSSI) за 14-дневный терапевтический период и разница в степени интенсивности симптомов (SSID). На момент окончания терапии Альфазоксом было отмечено значимо более низкое абсолютное значение SSSI по сравнению с группой плацебо. Начиная с первой недели терапии Альфазоксом значения SSID стабильно превышали показатели группы плацебо и достигли максимума через две недели лечения. Полное устранение симптомов чаще наблюдалось на фоне терапии Альфазоксом: 52% по сравнению с 12% в группе пла-



цебо, $p = 0,01$. Кроме того, в группе Альфазокса было отмечено более быстрое купирование симптомов по сравнению с группой плацебо [25].

В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования V. Savarino и соавт. проведена оценка эффективности и безопасности комбинации ИПП и Альфазокса течение 15 дней у больных НЭРБ. В группе Альфазокса наблюдалось вдвое большее уменьшение оценки выраженности симптомов по сравнению с группой плацебо ($-3,1 \pm 3,1$ по сравнению с $-1,5 \pm 3,0$; $p = 0,002$; популяция ИТТ), значимое уменьшение количества дней с наличием симптомов по сравнению с плацебо ($-6,07$ и $-3,96$; $p = 0,0059$; популяция ИТТ) и статистически значимое улучшение общего состояния здоровья и социального функционирования (опросник SF-36). Отмечен высокий уровень безопасности Альфазокса [9].

В недавно опубликованном исследовании И.В. Матошиной и соавт. представлены предварительные данные об эффективности комбинации ИПП и Альфазокса у больных с эрозивным эзофагитом C и D по Лос-Анджелесской классификации. Подобно нашей работе, больные были рандомизированы на две группы: основная получала пантопразол и Альфазокс в течение четырех недель, группа сравнения – монотерапию пантопразолом. Помимо оценки динамики

симптомов и выраженности рефлюкс-эзофагита авторами был проведен морфологический анализ слизистой оболочки пищевода с определением уровня экспрессии белка плотных контактов клаудина-1. До начала лечения по исследуемым параметрам группы не отличались. На контрольном визите в группе Альфазокса отмечено более быстрое купирование клинических симптомов, более выраженная положительная динамика по данным эндоскопии и морфологии с повышением экспрессии белка клаудина-1 [26].

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует преимущество комбинации ИПП и Альфазокса в купировании клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (изжоги, отрыжки, регургитации, дисфагии, а также нормализации ночного сна) и эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода по сравнению с монотерапией ИПП. Полученные данные подтверждают, что компоненты медицинского изделия Альфазокс (гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат) усиливают барьерную функцию слизистой оболочки пищевода, способствуют ограничению воздействия на нее агрессивных факторов, снижают выраженность воспаления и способствуют заживлению эрозивных повреждений слизистой оболочки пищевода. ☉

Литература

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis // *Gut*. 2018. Vol. 67. № 3. P. 430–440.
2. Bor S., Lazebnik L.B., Kitapcioglu G. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow // *Dis. Esophagus*. 2016. Vol. 29. № 2. P. 159–165.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
4. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
5. Tang M., Dettmar P., Batchelor H. Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury // *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 292. № 1–2. P. 169–177.
6. Di Simone M.P., Baldi F., Vasina V. et al. Barrier effect of Esoxx(®) on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 103–107.
7. Palmieri B., Corbascio D., Capone S., Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect // *Trends Med.* 2009. Vol. 9. № 4. P. 219–222.
8. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
9. Savarino V., Pace F., Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45. № 5. P. 631–642.
10. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut*. 1999. Vol. 45. № 2. P. 172–180.
11. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
12. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. № 1. P. 48–54.
13. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E. et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? // *Ann. Gastroenterol.* 2017. Vol. 30. № 6. P. 585–591.



14. Caviglia R., Ribolsi M., Maggiano N. et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. № 3. P. 543–548.
15. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn // J. Gastroenterol. 2013. Vol. 48. № 4. P. 473–482.
16. Weijenberg P.W., Smout A.J., Versijden C. et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2014. Vol. 307. № 3. P. 323–329.
17. Li Y.W., Sifrim D., Xie C. et al. Relationship between salivary pepsin concentration and esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease // J. Neurogastroenterol. Motil. 2017. Vol. 23. № 4. P. 517–525.
18. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 4. С. 70–97.
19. Бордин Д.С., Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В. и др. Альгинаты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 12–18.
20. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Кожурина Т.С. и др. Большой с изжогой: тактика врача общей практики // Лечащий врач. 2009. № 7. С. 5–9.
21. 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. № 2 (138). С. 3–21.
22. Blackshaw L.A., Bordin D.S., Brock C. et al. Pharmacologic treatments for esophageal disorders // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2014. № 1325. P. 23–39.
23. Kahrilas P.J., Boeckstaens G., Smout A.J. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013. Vol. 27. № 3. P. 401–414.
24. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 16–22.
25. Palmieri B., Merighi A., Corbascio D. et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 17. № 24. P. 3272–3278.
26. Матошина И.В., Федорин М.М., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Резистентность слизистой оболочки пищевода у больных ГЭРБ: диалог клинициста и морфолога // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 34–39.

Combined Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease

O.I. Berezina, PhD¹, E.R. Valitova, PhD¹, E.V. Bystrovskaya, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Tver State Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Olga I. Berezina, o.berezina@mknc.ru

Objective: to evaluate the benefits of co-administration of the esophagoprotector *Alfazox* and the proton pump inhibitor (PPI) for the relief of symptoms and epithelialization of esophageal mucosal erosions in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Material and methods. 40 patients with GERD with reflux esophagitis were examined. Patients were randomized into two groups: 19 patients of the first group (8 men and 11 women, age 48,0 [39,0;60,5] years) received combination therapy: pantoprazole 40 mg per day and *Alfazox* 10 ml four times a day; 21 patients from the second group (13 men and 8 women, age 47,0 [33,0; 64,0] years) received pantoprazole 40 mg per day. The duration of therapy was 28 days. The dynamics of the frequency and severity of symptoms of the disease were evaluated on the Likert scale. According to the EGDS data, the effectiveness of the treatment of erosive esophagitis was evaluated.

Results. The advantages in reducing the severity of symptoms in the first group were noted. On the first day of combined treatment, heartburn was stopped in 64% of patients ($\chi^2 p < 0.05$). By the fourth day of treatment in this group, heartburn persisted in 11% of patients and in 42% of patients receiving pantoprazole monotherapy ($\chi^2 p < 0.05$). Combination therapy was more effective in reducing the severity and frequency of belching and dysphagia (Wilcoxon $p < 0.01$, $\chi^2 p < 0.05$). Against the background of combined therapy, endoscopic remission of reflux esophagitis was achieved in all patients, and erosion of the esophageal mucosa persisted in 25% of patients in the control group ($\chi^2 p = 0.033$).

Conclusions. The study showed the advantages of combination therapy (PPI + *Alfazox*) both in achieving the symptomatic response and in improving the endoscopic picture in patients with erosive reflux esophagitis.

Key words: GERD, esophageal erosions, reflux-esophagitis, heartburn, regurgitation, pantoprazole, esophagoprotectors, *Alfazox*



¹ Тверской
государственный
медицинский
университет

² ООО «Парацельс»,
г. Тверь

Неалкогольная жировая болезнь печени и послеоперационный гипотиреоз у женщин: клинико-патогенетические параллели

Г.С. Джулай, д.м.н., проф.¹, С.В. Щелоченков, к.м.н.², О.Н. Гуськова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Галина Семеновна Джулай, djoulai@mail.ru, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Джулай Г.С., Щелоченков С.В., Гуськова О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и послеоперационный гипотиреоз у женщин: клинико-патогенетические параллели // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-40-45

Цель – установить клинико-патогенетические закономерности формирования и течения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у женщин с послеоперационным гипотиреозом.

Материал и методы. В одномоментном исследовании типа «случай – контроль» с участием 170 женщин (медиана возраста – 50 лет) изучены антропометрические данные, параметры углеводного, липидного, белкового метаболизма, функциональные пробы печени при наличии и отсутствии послеоперационного гипотиреоза.

Результаты. Установлено, что у 86,2% женщин с послеоперационным гипотиреозом формируется НАЖБП преимущественно в форме стеатогепатоза без отчетливых функциональных нарушений органа. Инсулинорезистентность и атерогенная дислипидемия встречаются у подавляющего большинства из них, степень их выраженности определяется наличием избыточной массы тела с андронидным и промежуточным типами жирораспределения. Наибольшее диагностическое значение в аспекте вероятности развития НАЖБП и метаболических расстройств имеют индекс массы тела по Кетле и отношение окружности талии к окружности бедер. Для выявления метаболических расстройств наиболее значимы следующие показатели: индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, липопротеины высокой плотности, липопротеины очень низкой плотности, аполипопротеин В, индекс аполипопротеин В/аполипопротеин А1.

Заключение. У женщин с послеоперационным гипотиреозом в 86,2% случаев формируется НАЖБП преимущественно в форме стеатогепатоза, характеризующаяся малосимптомным течением без отчетливых функциональных нарушений печени, развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, выраженность которых определяется индексом массы тела и типом жирораспределения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, послеоперационный гипотиреоз, углеводный и липидный метаболизм, инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний человека в XXI в., ее распространенность в популяции населения разных стран составляет 10–30% и достигает 57–74% среди лиц с ожирением или сахарным диабетом [1–3].

Полиэтиологическая природа НАЖБП не вызывает сомнений. Ключевые механизмы действия многочисленных причинных факторов ассоциированы с инсулинорезистентностью, нарушением метаболизма свободных жирных кислот, оксидативным стрессом. Реализация их эффектов формирует стеатоз печени с возможной дальнейшей прогрессией в стеатогепатоз.

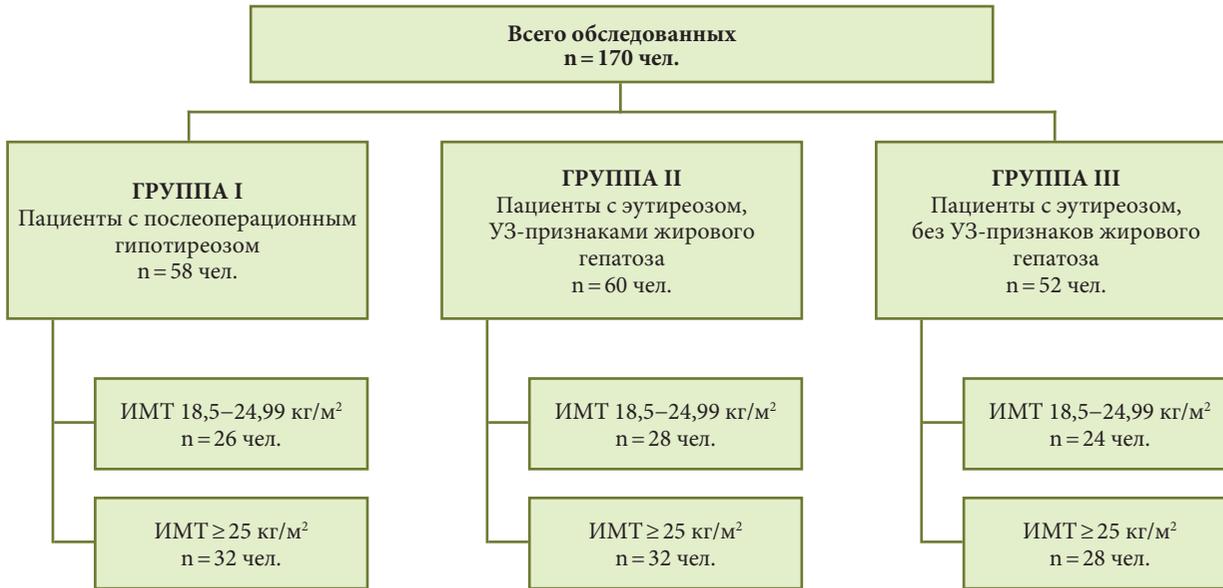


Рис 1. Распределение пациентов по группам в соответствии с основными и дополнительным критериями

тит, стеатоз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [4–8].

К явно недооцененным факторам развития НАЖБП относится дисбаланс в тиреоидном статусе при заболеваниях щитовидной железы, в частности при гипотиреозе, при том, что оба заболевания имеют общие «точки соприкосновения» через инсулинорезистентность, дислипидемию, метаболический синдром и ожирение [9, 10]. Лишь в последние годы стали появляться исследования, связывающие развитие НАЖБП с тиреоидной дисфункцией. В частности, G. Liu и соавт. [11], Y. Тао и соавт. [12], E.H. van den Berg и соавт. [13] отметили у лиц с эутиреозом развитие картины НАЖБП при повышении уровня трийодтиронина (Т3), снижении свободного тироксина (св.Т4) и росте соотношения Т3/Т4, статистически доказав роль тиреоидной дисфункции в качестве самостоятельного фактора риска гепатопатии.

Логично предположить гипотиреоз в качестве причинного фактора НАЖБП, изучив его послеоперационный (первичный) вариант (ПГ), возникающий после частичной или полной резекции щитовидной железы. В этом случае дефицит тиреоидных гормонов развивается остро моментно, а следовательно, в условиях остро возникшего выпадения гормонального участия щитовидной железы непременно и быстро разовьется тиреоидная дисфункция, тогда как для компенсации ее потребуются время. И это при том, что распространенность ПГ в общей популяции составляет около 2%, а среди пожилых людей достигает 10–15% [14], показания к выполнению операций на щитовидной железе в абсолютном большинстве случаев имеют женщины.

Исходя из существующих в настоящее время представлений о системной роли тиреоидных гормонов в нарушениях метаболических процессов, нами были сформулированы следующие исследовательские гипотезы.

ПГ является независимым фактором, приводящим к структурным и функциональным расстройствам в пе-

чени, которые по основным параметрам соответствуют картине НАЖБП.

Ведущим патогенетическим фактором НАЖБП при ПГ выступает инсулинорезистентность, определяющая в дальнейшем течение метаболических процессов, при этом избыточная масса тела потенцирует влияние ПГ на метаболические расстройства и функциональные печеночные пробы.

Цель – установление клиничко-патогенетических закономерностей формирования и течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с ПГ.

Материал и методы

Исследование с участием 170 пациенток-женщин выполнено по типу «случай – контроль» (рис. 1). Средний возраст женщин группы I составил $51,67 \pm 11,26$ года (медиана (Me) – 52 года), группы II – $50,22 \pm 10,46$ года (Me – 49 лет) и группы III – $49,45 \pm 9,14$ года (Me – 50 лет).

Диагностика жировой дистрофии печени осуществлялась при выявлении стандартных сонографических признаков по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости. Его результаты служили также критерием формирования пар больных с целью их отбора в группы сравнения и контроля. У 50 из 58 пациенток (86,2%) с ПГ (группа I) выявлены УЗ-признаки жирового гепатоза, при этом все пациентки (восемь человек) без сонографических признаков стеатоза печени имели нормальную массу тела (средний индекс массы тела (ИМТ) – $22,04 \text{ кг/м}^2$).

Критерии включения в основную группу исследования (группа I): женский пол, наличие сформировавшегося в результате хирургического вмешательства (частичное или полное удаление щитовидной железы) гипотиреоза, трехлетнего заместительной терапии левотироксином. Критерии включения в группу сравнения (группа II): женский пол, сонографические признаки жирового гепатоза, отсутствие структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).



Критерии включения в группу контроля (группа III): женский пол, отсутствие сонографических признаков жирового гепатоза, структурных и функциональных нарушений щитовидной железы (эутиреоз).

Критерии невключения в основную группу исследования (группа I): злокачественные новообразования щитовидной железы, послужившие показанием для тиреоидэктомии; другие формы гипотиреоза; тиреотоксикоз, вызванный передозировкой левотироксина или функциональной гиперактивностью оставшейся после операции ткани щитовидной железы.

Критерии исключения из исследования (для всех групп пациентов): употребление пациентками гепатотоксичных доз алкоголя (более 20 г чистого алкоголя в сутки) (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016); возраст старше 70 лет; тяжелая сопутствующая патология (хроническая сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная недостаточность высоких степеней; злокачественные новообразования любой локализации); сахарный диабет; положительные маркеры вирусных гепатитов В и С или указания в анамнезе на перенесенные ранее вирусные гепатиты В и С; прием лекарственных препаратов с известными гепатотоксичными эффектами (статины, антибактериальные, антиаритмические, противосудорожные и иные средства, гормональные препараты, за исключением левотироксина); диффузные заболевания печени другой этиологии.

Из-за малочисленности пациенток с ожирением первой и второй степеней они были отнесены к группе обследованных с избыточной массой тела, поэтому для формирования подгрупп использованы следующие градации: нормальной массе тела соответствовал диапазон ИМТ по Кетле от 18,5 до 24,99 кг/м²; условно избыточной массой тела считали ИМТ $\geq 25,0$ кг/м².

Клиническое обследование пациенток включало детальный сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, общесоматический осмотр по органам и системам. Анамнестические данные, полученные в ходе расспроса пациенток, дополнялись сведениями из амбулаторных карт и имеющейся медицинской документации.

Всем пациенткам выполнено антропометрическое исследование, включавшее в себя измерение роста, веса, окружности талии, бедер, шеи. На основании антропометрических показателей были рассчитаны индекс массы тела по Кетле; индекс талия/рост; индекс талия/бедро; содержание жира в организме. Комплексное лабораторное обследование включало определение сывороточных показателей крови с помощью стандартных наборов реактивов: холестерин общий, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды, аполипопротеин А1 (АпоА1), аполипопротеин В (АпоВ), общий белок, альбумин, аланинаминотрансфераза (АлТ), аспаратаминотрансфераза (АсТ), билирубин общий, билирубин непрямой, билирубин прямой, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин.

Для анализа и интерпретации полученных результатов была создана электронная база данных. Статистическая

обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics (version 22, StatSoft Inc, США). Тип распределения признака анализируемой выборки определяли при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Использованы параметрические критерии: t-критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона, также применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для сравнения трех и более выборок, для попарного сравнения групп использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) составил $< 0,05$. Для оценки силы связи количественных показателей применен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (r) при использовании статистической методики Бутстреп. Связь между признаками считалась высокой при $r \geq 0,7$, средней – при значениях r от 0,5 до 0,7, умеренной – от 0,3 до 0,49 и слабой – при $r \leq 0,29$.

Результаты и обсуждение

В результате изучения особенностей формирования ПГ у пациенток группы I установлено, что показаниями к оперативному вмешательству на щитовидной железе были многоузловой коллоидный зоб – у 28 (48,3%) человек, узловой коллоидный зоб – у 17 (29,3%) человек, аденома щитовидной железы – у 12 (20,7%) человек. По объему выполненных операций преобладала субтотальная резекция обеих долей щитовидной железы – 32 (55,2%) человека, реже гемитиреоидэктомия – 19 (32,7%) человек и тиреоидэктомия – 7 (12,1%) человек. Большая часть пациенток была прооперирована в течение последних пяти лет – 38 (65,5%) человек, в сроки от пяти до 10 лет – 10 (17,2%) человек, от 10 до 15 лет – 7 (12,1%) человек и от 15 до 20 лет – 3 (5,2%) человека.

Все пациентки получали заместительную терапию левотироксином в индивидуально подобранной эндокринологом дозировке. При этом тиреоидный статус, оцененный по уровням тиреотропного гормона (в среднем по группе $2,61 \pm 0,85$ мЕд/л) и св.Т4 ($12,74 \pm 6,42$ пмоль/л), у 51 (87,9%) пациентки на момент проведения исследования соответствовал эутиреозу, у 6 (10,4%) человек выявлен субклинический ПГ, у 1 (1,7%) человека – клинически выраженный ПГ. Сравнительный анализ антропометрических параметров обследованных в группах I, II и III демонстрирует ряд существенных отличий, определяемых величиной индекса массы тела. Для пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² характерно дисгармоничное телосложение со значительным увеличением окружности талии по отношению к росту, высокое процентное содержание жира в организме, в группах I и II у большего числа женщин тип жирораспределения соответствовал промежуточному, а в группе III – гиноидному. При этом у четырех женщин группы I выявлен андронидный тип жирораспределения (табл. 1).

Антропометрические характеристики женщин с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² во всех трех группах значимо не различались между собой ($p > 0,05$), пациентки имели правильное соотношение окружности талии к росту, умеренное развитие подкожной жировой клетчатки, нормальное содержание жира и гиноидный тип его распределения.

При оценке биохимических показателей крови, характеризующих углеводный, липидный и белковый метабо-



Таблица 1. Антропометрические характеристики обследованных лиц с избыточной массой тела

Показатель	ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P	P
	Группа I (n = 26)	Группа II (n = 28)	Группа III (n = 24)		
Окружность талии/рост	0,55 \pm 0,08	0,54 \pm 0,06	0,54 \pm 0,11	0,172	0,229
Окружность талии/окружность бедер	0,82 \pm 0,07	0,83 \pm 0,04	0,74 \pm 0,06	0,578	0,047
Содержание жира в организме, %	39,79 \pm 6,57	36,52 \pm 1,74	34,86 \pm 4,38	0,824	0,067

Примечание. P – статистическая значимость различий между группами I и II; p₂ – статистическая значимость различий между группами I и III; жирным шрифтом выделены статистически значимое (p < 0,05) межгрупповое различие по t-критерию Стьюдента.

Таблица 2. Показатели углеводного, белкового и липидного метаболизма у женщин с избыточной массой тела

Показатель	Пациенты с ИМТ ≥ 25 кг/м ²			P
	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 32)	Группа III (n = 28)	
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,78 \pm 1,35	5,12 \pm 0,76	5,04 \pm 0,59	0,087
Гликированный гемоглобин, %	5,20 \pm 0,36	5,49 \pm 0,57	4,71 \pm 0,62	0,145
Инсулин, мкМЕ/мл	15,04 \pm 8,38	12,84 \pm 6,43	8,40 \pm 2,77	0,461
Индекс НОМА-IR, абс. ед.	3,86 \pm 2,46	2,92 \pm 1,03	1,88 \pm 0,82	0,046
Холестерин общий, ммоль/л	6,27 \pm 1,14	5,22 \pm 0,94	4,96 \pm 1,04	0,032
Триглицериды, ммоль/л	1,67 \pm 1,01	1,67 \pm 0,27	0,61 \pm 0,28	0,147
ЛПВП, ммоль/л	1,20 \pm 0,34	1,31 \pm 0,29	1,92 \pm 0,37	0,046
ЛПНП, ммоль/л	4,29 \pm 0,94	4,16 \pm 0,91	2,56 \pm 0,78	0,048
ЛПОНП, ммоль/л	0,77 \pm 0,46	0,64 \pm 0,27	0,39 \pm 0,19	0,004
Коэффициент атерогенности, абс. ед.	4,59 \pm 1,78	3,84 \pm 1,02	3,65 \pm 1,35	0,026
АпоА1, мг/дл	158,56 \pm 25,01	140,52 \pm 42,34	168,39 \pm 21,82	0,074
АпоВ, мг/дл	131,19 \pm 29,75	129,02 \pm 19,30	84,31 \pm 6,35	0,001
АпоВ/АпоА1, абс. ед.	0,85 \pm 0,24	0,79 \pm 0,11	0,67 \pm 0,18	0,013

Примечание. P – статистическая значимость различий между группами I, II и III; жирным шрифтом выделены статистически значимые (p < 0,05) межгрупповые различия по критерию Краскела – Уоллиса.

лизм, выявлены существенные различия в сравниваемых группах, ассоциированные с ИМТ. Так, у женщин группы I с ИМТ ≥ 25 кг/м² в сравнении с группами II и III были значимо выше индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, АпоВ, коэффициента атерогенности и индекса АпоВ/АпоА1. Уровень ЛПВП был значимо ниже в группе I, различий показателей белкового обмена в группах больных не выявлено (табл. 2). У пациенток с ИМТ $\leq 24,99$ кг/м² уровни ЛПОНП и АпоВ были значимо выше в сравнении с группами II и III: 0,43 \pm 0,19 ммоль/л; 0,37 \pm 0,09 ммоль/л; 0,33 \pm 0,11 ммоль/л (p = 0,047) и 104,00 \pm 42,59 мг/дл; 96,78 \pm 39,48 мг/дл; 86,29 \pm 14,09 мг/дл (p = 0,027) соответственно. Индекс АпоВ/АпоА1 у лиц с нормальной массой тела находился в пределах референсных значений, однако его показатели были значимо выше в группе I в сравнении с группами II и III (0,59 \pm 0,06; 0,57 \pm 0,13; 0,52 \pm 0,09; p = 0,047).

Оценка биохимических параметров крови, характеризующих функциональное состояние печени, у пациенток как с избыточной, так и нормальной массой тела не выявила их существенных отклонений от референсных значений. Средние показатели сывороточных аминотрансфераз в подгруппах лиц с избыточной массой тела оставались в пределах нормальных значений, однако в группе I они были значимо выше по сравнению с группами II и III

(АсТ – 22,94 \pm 7,62 Е/л, 21,39 \pm 5,35 Е/л и 17,07 \pm 4,83 Е/л соответственно; p = 0,053; АлТ – 20,37 \pm 7,21 Е/л, 19,43 \pm 8,65 Е/л и 17,96 \pm 5,02 Е/л соответственно; p = 0,021).

У пациенток с нормальной массой тела значимые различия обнаружены лишь по показателю АлТ с минимальным его значением в группе I (14,68 \pm 7,76 Е/л; 25,00 \pm 9,90 Е/л; 19,71 \pm 9,66 Е/л соответственно; p = 0,046). При расчете коэффициента де Ритиса (АсТ/АлТ) значимые различия были выявлены только в подгруппах лиц с избыточной массой тела (1,11 \pm 0,28; 1,18 \pm 0,13; 0,96 \pm 0,15; p = 0,041).

С целью определения взаимосвязи между выявленными в группе I нарушениями углеводного и липидного метаболизма и функциональными параметрами печени выполнен парный корреляционный анализ. В результате анализа выявлены прямые и обратные связи средней и слабой силы преимущественно между липидными индексами (коэффициент атерогенности, коэффициент АпоВ/АпоА1) и уровнем сывороточных аминотрансфераз (рис. 2 и 3), коэффициентами де Ритиса и НОМА-IR, характеризующего инсулинорезистентность.

Средней силы парная корреляционная связь выявлена между следующими показателями: индекс АпоВ/АпоА1 и коэффициент де Ритиса (r = -0,579; p = 0,002); индекс АпоВ/АпоА1 и уровень сывороточной АлТ (r = 0,611; p = 0,001); АпоВ и коэффициент де Ритиса (r = -0,509;

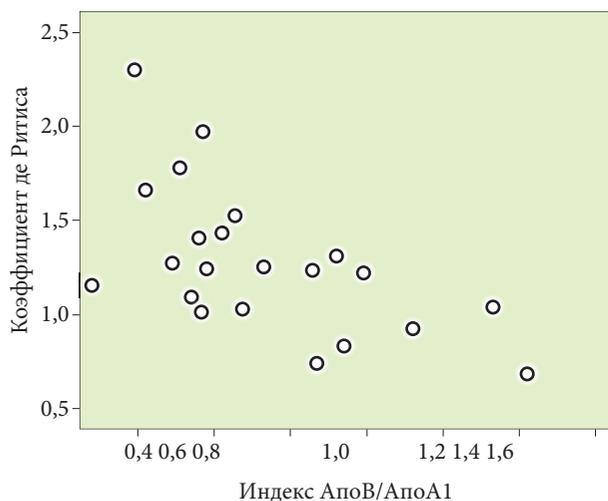


Рис. 2. Корреляция между коэффициентом де Ритиса и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с ПГ

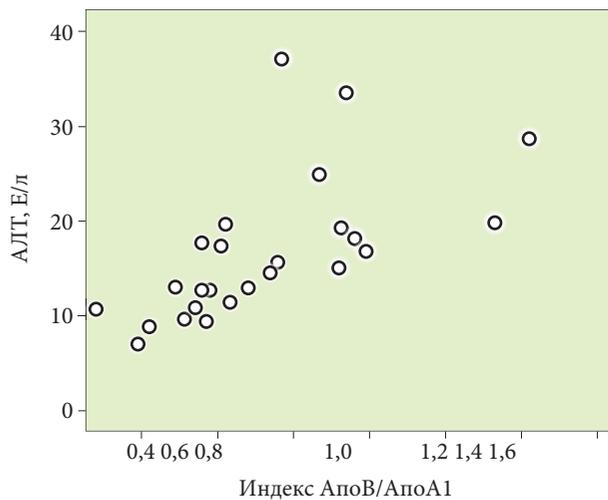


Рис. 3. Корреляция между уровнем АлТ и индексом АпоВ/АпоА1 у женщин с послеоперационным гипотиреозом

$p=0,008$); коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=0,578$; $p=0,001$). Корреляционная связь слабой силы установлена между следующими показателями: уровень ЛПОНП и коэффициент де Ритиса ($r=-0,364$; $p=0,034$); уровни АпоВ и сывороточной АлТ ($r=0,465$; $p=0,017$); уровни ЛПОНП и АлТ ($r=0,377$; $p=0,028$). В группах II и III указанные парные корреляции или характеризовались очень слабой силой связи, или являлись недостоверными.

В исследовании удалось показать высокую частоту (86,2%) формирования НАЖБП у пациенток, которым выполнена субтотальная/тотальная резекция щитовидной железы с последующей заместительной терапией левотироксином. В разные сроки после формирования ПГ у них развиваются метаболические расстройства с преимущественным нарушением углеводного и липидного метаболизма, более выраженные у лиц с избыточной массой тела, ассоциированной с промежуточным или андронидным типом жирораспределения. В этом случае

инсулинорезистентность значимо коррелировала с атерогенной дислипидемией. Для пациенток с ПГ характерно наличие стойких корреляционных связей между показателями метаболизма и функциональными печеночными пробами. Выявленные закономерности подтверждены многократным сравнением при подборе пар с сопоставимыми по возрасту (в исследование были включены только женщины) пациентками с НАЖБП, но без признаков ПГ, с одной стороны, и пациентками как без НАЖБП, так и без ПГ – с другой.

Результаты клинического исследования напрямую не подтверждают исследовательскую гипотезу о ПГ как о независимом факторе, приводящем к структурным и функциональным расстройствам в печени. Но при этом полученные данные позволяют утверждать, что ПГ оказывает влияние на функциональное состояние печени. Подтверждением тому является отмеченное значимое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, выявленное нарушение биосинтеза белков – компонентов липопротеинов.

Высказанная в качестве рабочей гипотеза об однотипных клинико-лабораторных характеристиках состояния печени у женщин с ПГ и НАЖБП подтверждена в рамках проведенного исследования. В обоих случаях функциональное состояние печени, оцененное данными рутинных методов лабораторной диагностики, грубо не нарушается, что вполне соответствует характеристикам НАЖБП как малосимптомного, субклинически протекающего заболевания печени.

Доказательства роли ПГ в формировании и прогрессировании патологии печени лежат в морфологической плоскости. Они получены нами в эксперименте с тиреоидэктомией у лабораторных животных с контрольными точками наблюдения в четыре и восемь недель после операции фактом воспроизведения морфологической картины НАЖБП. На светооптическом и ультраструктурном уровнях исследования в образцах ткани печени выявлены ее типичные признаки – сочетание гидропической дистрофии, мелко- и крупнокапельного стеатоза, явлений гепатита и начальных проявлений фиброза. Структурными особенностями НАЖБП при ПГ являются преобладание белковой дистрофии (зернистой, гидропической) над жировой, а также минимальная активность гепатита с его ранней трансформацией в фиброз [15, 16]. Таким образом, в эксперименте получены морфологические доказательства непосредственного участия «выпадения» функциональной активности щитовидной железы в процессах формирования НАЖБП (с учетом того, что морфофункциональные характеристики печени животных и человека не имеют принципиальных различий).

Заключение

У женщин с послеоперационным (первичным) гипотиреозом в 86,2% случаев формируется НАЖБП преимущественно в форме стеатогепатоза и характеризуется малосимптомным течением без отчетливых функциональных нарушений печени, развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, выраженность которых определяется индексом массы тела и типом жирораспределения. ●



Литература

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 6. С. 31–41.
2. Кузма Ф., Глушенков Д.В., Усанова А.Ф., Павлов Ч.С. Современная диагностика неалкогольной жировой болезни печени в клинике внутренних болезней // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2016. № 4. С. 77–82.
3. Fazei Y., Koenig A.B., Sayiner M. et al. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // Metabolism. 2016. Vol. 65. № 8. P. 1017–1025.
4. Короткая Н.Н., Бекезин В.В. Роль печени в метаболическом синдроме // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 3. С. 14–18.
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 424–429.
6. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: особенности патогенеза и лечения // РМЖ. 2017. № 22. С. 1607–1612.
7. Минушкин О.Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 52–57.
8. Ohmi S., Ono M., Takata H. et al. Analysis of factors influencing glucose tolerance in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease // Diabetol. Metab. Syndr. 2017. Vol. 9. № 1. P. 9–65.
9. Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В. Адипонектин, тиреоидные дисфункции и хроническая болезнь почек // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2017. Т. 53. № 1. С. 65–69.
10. Bano A., Chaker L., Plompen E.P. et al. Thyroid function and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 8. P. 3204–3211.
11. Liu G., Zheng X., Guan L. et al. Free triiodothyronine levels are positively associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid middle-aged subjects // Endocr. Res. 2015. Vol. 40. № 4. P. 188–193.
12. Tao Y., Gu H., Wu J., Sui J. Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects // Endocr. Res. 2015. Vol. 40. № 2. P. 74–78.
13. Van den Berg E.H., van Tienhoven-Wind L.J., Amini M. et al. Higher-free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort Study // Metabolism. 2017. Vol. 67. P. 62–71.
14. Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста // Терапия. 2015. Т. 4. № 4. С. 63–70.
15. Джулай Г.С., Щелоченков С.В., Петрова М.Б., Бибикова А.А. Экспериментальная посттиреоидэктомическая жировая болезнь печени у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 126. № 2. С. 35–39.
16. Патент РФ № 2015130985/14, 2015.07.24. Способ моделирования неалкогольной жировой болезни печени у крыс // Патент России № 2600476, 2016.10.20 / Щелоченков С.В., Джулай Г.С., Петрова М.Б., Эшонова Т.Д.

Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Postoperative Hypothyroidism in Women: Clinical and Pathogenetic Parallels

G.S. Dzhulay, PhD, Prof.¹, S.V. Shchelochkov, PhD², O.N. Guskova, PhD¹

¹ Tver State Medical University

² LLC "Paracelsus", Tver

Contact person: Galina S. Dzhulay, djoulai@mail.ru

Objective – to establish the clinical and pathogenetic patterns of the formation and course of non-alcoholic fatty liver disease in women with postoperative hypothyroidism.

Material and methods. In a single-stage study of the "case-control" type of 170 women (Me aged 50 years), anthropometric data, parameters of carbohydrate, lipid, and protein metabolism, liver function tests were studied in the presence and absence of postoperative hypothyroidism.

Results. It was found that in 86.2% of women with postoperative hypothyroidism, non-alcoholic fatty liver disease develops mainly in the form of steatohepatosis without distinct functional liver disorders. Insulin resistance and atherogenic dyslipidemia are found in the vast majority of them, the degree of their severity is determined by the presence of excess body weight with android and intermediate types of fat distribution. The greatest diagnostic value in the aspect of the probability of developing non-alcoholic fatty liver disease and metabolic disorders have a body mass index of Kettle and the ratio of the waist to the circumference of the hips. For the detection of metabolic disorders, the most significant insulin resistance index HOMA-IR, HDL, VLDL, ApoB, ApoB/ApoA1 index.

Conclusion. In women with postoperative hypothyroidism in 86.2% of cases non-alcoholic fatty liver disease develops mainly in the form of steatohepatosis, characterized by a oligosymptomatic course without distinct functional liver disorders, the development of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia, the severity of which is determined by the body mass index and the type of fat distribution.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, postoperative hypothyroidism, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia



¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

⁴ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁶ Тверской областной клинический онкологический диспансер

Фармакоэкономика терапии болезни Крона генно-инженерными биологическими препаратами в Российской Федерации

А.Ю. Куликов, д.э.н., проф.¹, В.Г. Серпик, к.ф.н.¹, А.В. Веселов³, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{4,5,6}, К.А. Никольская, к.м.н.^{3,4}, О.В. Князев, д.м.н.^{2,3,4}, Н.А. Фадеева, к.м.н.^{3,4}, Б.А. Нанаева, к.м.н.², Р.И. Романов^{2,3}

Адрес для переписки: Андрей Юрьевич Куликов, 7677041@mail.ru

Для цитирования: Куликов А.Ю., Серпик В.Г., Веселов А.В. и др. Фармакоэкономика терапии болезни Крона генно-инженерными биологическими препаратами в Российской Федерации // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-46-54

Болезнь Крона (БК) – хроническое прогрессирующее инвалидизирующее заболевание у людей трудоспособного возраста, поэтому является социально-экономическим бременем как для пациента, так и для государства. В связи с этим выбор стратегии терапии БК должен быть направлен не только на контроль заболевания, но и на рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения. В связи с появлением инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия, таргетных препаратов, снижением зарегистрированных предельных отпускных цен, появлением в России биологических аналогов (биосимиляров), а также из-за ограниченного бюджета системы здравоохранения стала очевидна необходимость актуализации фармакоэкономической оценки применения ГИБП в терапии БК.

Ранее авторами была проведена оценка введения в клиническую практику терапии БК препарата устекинумаб на основании проведения анализа затрат, анализа «затраты – эффективность» и влияния на бюджет в сравнении с альтернативными ГИБП.

Установленная Федеральным законом от 6 июня 2019 г. № 134-ФЗ необходимость перерегистрировать в заявительном порядке предельные отпускные цены производителей на импортные лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, при снижении цены в референтных странах привела к уменьшению цен большого количества генно-инженерных биологических препаратов, обращающихся на рынке Российской Федерации. Данное изменение определяет целесообразность обновления проведенных ранее расчетов, целью которых была оценка введения в клиническую практику терапии БК препарата устекинумаб на основании проведения анализа затрат, анализа «затраты – эффективность» в сравнении с альтернативными ГИБП.

В ходе исследования было выявлено, что сумма затрат на применение устекинумаба в режиме применения одна инъекция в 12 недель является наименьшей среди препаратов ведолизумаб, цертолизумаба пэгол, оригинальных инфликсимаба и адалимумаба, а также сопоставима по курсовой стоимости с биосимилярами инфликсимаба и адалимумаба.

Анализ «затраты – эффективность» показал, что лечение БК с использованием устекинумаба характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI 100, доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI < 150, и количество качественных лет жизни – QALY) в режиме применения одна инъекция в 12 недель в сравнении со всеми компараторами и в режиме применения одна инъекция в восемь недель среди всех оригинальных ГИБП и также ниже по курсовой стоимости в сравнении с препаратами ведолизумаб, цертолизумаба пэгол, оригинальными инфликсимабом и адалимумабом.

Ключевые слова: болезнь Крона, генно-инженерные биологические препараты, анализ затрат, анализ «затраты – эффективность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика, лекарственное обеспечение



Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии и колопроктологии. Несмотря на то что уровень заболеваемости ВЗК значительно уступает таковому другими заболеваниями органов пищеварения, по тяжести течения и частоте осложнений они лидируют в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во всем мире [1]. В группу ВЗК относят болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [2–3]. По данным эпидемиологических исследований последних лет, соотношение ЯК к БК составляет 3:2, доля пациентов, страдающих БК, неуклонно возрастает [2, 4].

Болезнь Крона – хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание ЖКТ, характеризующееся трансмуральным, сегментарным гранулематозным воспалением. Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ [1]. По данным мировой литературы, около 50% пациентов с БК нуждаются в хирургическом лечении в течение первых десяти лет от дебюта заболевания. Распространенность заболевания может достигать 322 случая на 100 000 населения, причем дебют заболевания чаще всего приходится на возраст от 15 до 30 лет [2, 4]. Точная этиология БК не установлена, однако, согласно ряду исследований, заболевание является многофакторным, его проявлению способствует сочетание определенных условий: генетическая предрасположенность, дефект врожденного или приобретенного иммунитета и влияние окружающей среды [1–5]. Пациенты, страдающие ВЗК, испытывают социальную ограниченность, что отрицательно сказывается на качестве их жизни [6]. Своевременно назначенная терапия, в том числе раннее назначение ГИБП, позволяет приостановить прогрессирование БК и снизить частоту возникновения хирургических осложнений. Целью терапии данного заболевания являются не только индукция ремиссии, но и длительное поддержание «глубокой» ремиссии (клинической, лабораторной и эндоскопической), а также улучшение качества жизни пациента [4–6].

Базисная терапия БК включает в себя применение топических и системных глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров. ГКС являются препаратами выбора в индукции ремиссии в случае обострения БК, однако, несмотря на свою эффективность, не могут применяться продолжительное время в связи с развитием серьезных побочных эффектов или возникновением стероидной резистентности [1, 4, 7]. Последствием применения иммуносупрессоров служит риск развития злокачественных новообразований и угнетение функции костного мозга [8]. В связи с этим клиническая потребность в лечении оставалась неудовлетворенной, что послужило стимулом создания инновационных видов терапии, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [9].

В настоящее время в терапии БК, в соответствии с российскими и международными рекомендациями, применяются следующие классы ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), антагонисты интегринных рецепторов и ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 [2, 4, 9]. Возможности применения ингибиторов ФНО- α ограничены: у 30% пациентов ответ на терапию недостаточен либо со временем теряется [5]. Альтернативой ингибиторам ФНО- α являются ингибиторы ИЛ-12/23, к которым относится препарат устекинумаб. Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1k к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы p40 с цепью IL-12R β 1 на поверхности Т-лимфоцитов и НК-клеток, препарат прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки. В 2016 г. устекинумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения пациентов с болезнью Крона средней/тяжелой степени, у которых стандартная терапия или терапия ингибиторами ФНО- α оказалась неэффективной либо отмечалась ее непереносимость [10, 11]. В 2019 г. показание «болезнь Крона» было зарегистрировано в России [12].

Появление новых биологических препаратов требует проведения не только сравнительного исследования клинической эффективности, но и фармакоэкономической оценки применения ГИБП с учетом его клинической эффективности и стоимости [13–15].

Цель данной работы – уточненная оценка внедрения в реальную клиническую практику лечения среднетяжелой и тяжелой формы болезни Крона препарата устекинумаб с позиций фармакоэкономики с учетом обновления информации о предельных зарегистрированных ценах на арсенал ГИБП.

Материал и методы

В качестве фармакоэкономических методов использованы анализ затрат, анализ «затраты – эффективность» в сравнении с альтернативными ГИБП, представленными на рынке Российской Федерации: инфликсимаб (референтный препарат – Ремикейд[®], биосимиляры – Фламмэгис[®], Инфликсимаб (производитель ЗАО «Биокад»)), адалимумаб (референтный препарат – Хумира[®], биосимиляр – Далибра[®]), цертолизумаба пэгол (Симзия[®]) и ведолизумаб (Энтивиио[®]).

При выборе препаратов сравнения для проведения фармакоэкономического исследования были определены следующие критерии включения:

- принадлежность препарата к группе ГИБП;
- наличие препарата в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению лечеб-

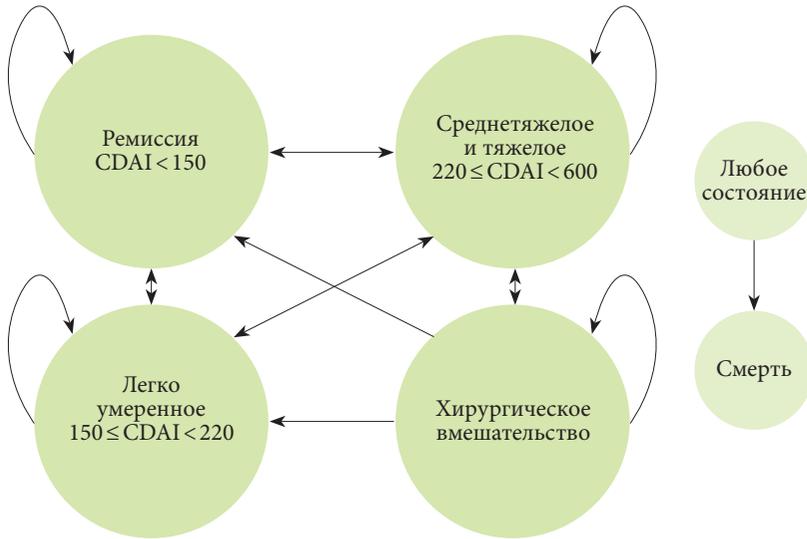


Рис. 1. Марковский цикл для поддерживающей фазы

ных комиссий медицинских организаций (программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами пациентов, имеющих право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, ОНЛС);

- наличие у препарата зарегистрированного показателя «болезнь Крона»;
- наличие препарата в российских клинических рекомендациях диагностики и лечения БК.

В соответствии с инструкциями по применению ГИБП, целевой популяцией были выбраны пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом БК, со среднетяжелой или тяжелой формой БК (индекс активности БК (Crohn disease activity index – CDAI) > 220) с неэффективностью или непереносимостью одного или нескольких препаратов базисной терапии (развитием гормональной зависимости или резистентности, а также при неэффективности иммуносупрессоров) или одного из ингибиторов ФНО- α .

В связи с необходимостью длительной терапии, а также трехлетним планированием бюджетов здравоохранения временной горизонт исследования составил три года.

В качестве критериев эффективности были выбраны точки, рассмотренные в клинических исследованиях в качестве первичных конечных: доля пациентов, достигших клинического ответа (показатель CDAI уменьшился на 100 от исходных значений – CDAI 100); доля пациентов, достигших ремиссии (CDAI < 150), а также годы прожитых лет жизни с поправкой на качество (Quality adjusted life years – QALY) – используемые в фармакоэкономике как единый показатель, позволяющий сравнить эффективность различных подходов терапии различных заболеваний и оценить затрачиваемые на них денежные средства [16]. С учетом трехлетнего

периода исследования требовалось проведение дисконтирования эффективности и затрат начиная со второго года терапии с использованием ставки дисконтирования 3% [17].

Применение ГИБП в терапии БК начинается с индукционной дозы, а затем при должном уровне ответа происходит переход на длительную поддерживающую терапию в соответствии со схемой, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата. Для расчета показателя QALY по данным исследования К. Voderger и соавт. [18] была построена марковская модель с временным горизонтом три года и с циклом, равным 52 неделям. В основу марковской модели (рис. 1) легла поддерживающая фаза терапии ГИБП, которая включала в себя пять состояний здоровья. Пациенты переходили из одного состояния в другое в зависимости от уровня ответа на выбранную биологическую терапию, измеряемую по шкале CDAI:

- среднетяжелое и тяжелое состояние – $220 \leq \text{CDAI} < 600$;
- легко умеренное состояние – $150 \leq \text{CDAI} < 220$;
- ремиссия – $\text{CDAI} < 150$.

Двумя остальными состояниями пациента являлись хирургическое вмешательство и смерть. Нами было сделано допущение, что пациенты, находящиеся в состоянии хирургического вмешательства, совершали переход только из среднетяжелого и тяжелого состояния БК. Смерть являлась абсорбирующим состоянием, в которое пациенты могли переходить из любого состояния. Таким образом, вероятность перехода между состояниями косвенно зависела от того, какой ГИБП принимал пациент.

Результаты и их обсуждение

Анализ эффективности

Для проведения анализа эффективности был осуществлен информационный поиск в международных базах данных Medline, ClinicalTrials.gov и ScienceDirect с использованием следующих ключевых слов: Crohn's disease, biological or biosimilar drug, ustekinumab, efficacy, cost-effectiveness, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, vedolizumab. В искомых исследованиях в разделе «результаты» должны были содержаться критерии оценки эффективности препаратов: CDAI 100, CDAI < 150, а также данные о качестве жизни пациентов.

В результате информационного поиска был найден метаанализ A. Vagu и соавт. [19], соответствующий критериям отбора и цели исследования, который включал четыре ГИБП сравнения из пяти, включенных в фармакоэкономический анализ. Метаанализ охватывал сравнение критериев эффективности из шести клинических исследований следующих ГИБП: устекинумаба [11, 20], адалимумаба [21], инфликсимаба [22] и ведолизумаба [23]. В качестве критериев эффективности в метаанализе были использованы показатели CDAI 100 и CDAI < 150.



Таблица 1. Результат анализа эффективности, основанного на данных метаанализа [19]

МНН	CDAI 100, %	CDAI < 150, %	QALY
Устекинумаб (1/12)	58,1	49,0	1,397
Устекинумаб (1/8)	59,4	53,0	1,441
Инфликсимаб	38,0	28,0	0,894
Адалimumаб	41,0	36,0	0,987
Ведолизумаб	44,0	39,0	1,054

Найденные показатели эффективности: CDAI 100 и CDAI < 150 – представлены в табл. 1.

В соответствии с результатами проведенного метаанализа, терапия устекинумабом ассоциирована с самой высокой долей пациентов, достигших клинического ответа и ремиссии на конец первого года терапии по сравнению с плацебо, ведолизумабом, адалимумабом, а также инфликсимабом по показателю достижения клинической ремиссии. Данные о показателе CDAI 100 инфликсимаба в метаанализ не были включены, поэтому доля пациентов, достигших ремиссии, была взята из исследования ACCENT-1 [22], в связи с этим сделано допущение и показатель достижения клинического ответа взят нами из этого же исследования для дальнейшего анализа эффективности.

Следующим этапом проведения анализа эффективности был расчет показателя QALY по следующей формуле:

$$QALY = \Delta Ut \times LYG,$$

где ΔUt – изменение показателя полезности; LYG (life years gained) – сохраненные годы жизни.

Значения полезности (Ut) пребывания в разных состояниях здоровья на каждом препарате рассчитаны исходя из результатов опубликованных данных, которые были сопоставлены с опросником ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) и переведены в значения EQ – 5D. Полученные данные полезности: для состояния ремиссии – 0,83, легко умеренного – 0,69, среднетяжелого и тяжелого – 0,51; состояние здоровья пациента в момент хирургического вмешательства было приравнено к среднетяжелому и тяжелому и также равнялось 0,51. При помощи марковской модели были рассчитаны значения QALY при терапии каждым ГИБП (см. табл. 1). В основу расчета QALY легла методика, опубликованная в зарубежном фармакоэкономическом исследовании [24], согласно которой показатели CDAI 100 и CDAI < 150, полученные из рандомизированных клинических исследований (см. табл. 1), переводили в показатели QALY с учетом полезностей, соответствующих каждому из пяти состояний здоровья. Вероятности переходов из разных состояний рассчитывали по частоте ремиссии (CDAI < 150), частоте ответа на терапию (CDAI 100) и доле пациентов, которые остаются в среднетяжелом и тяжелом состоянии, по формулам:

- ремиссия: α ;
- легкое состояние: $\beta - (\alpha + (\beta \times \gamma))$;
- среднетяжелое и тяжелое: $\beta \times \gamma$;
- нет ответа на терапию: $1 - \beta$,

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения устекинумаба и цертолизумаба пэгол

Клиническое исследование	UNITI-IM		Precise-2	
Препараты сравнения	Устекинумаб (1/8)	Плацебо	Цертолизумаба пэгол	Плацебо
CDAI 100, %	59,4	44,3	23,0	16,0%
ОШ в каждом исследовании	0,5436		0,6376	
95% ДИ	0,31–0,95		0,31–1,29	
ОШ в непрямом сравнении	0,8524 (в пользу устекинумаба)			
95% ДИ в непрямом сравнении	0,34–2,10 (статистически недостоверно)			
CDAI < 150, %	53,0	35,9	14,0	10,0
ОШ в каждом исследовании	0,4966		0,6825	
95% ДИ	0,28–0,87		0,28–1,61	
ОШ в непрямом сравнении	0,3179 (в пользу устекинумаба)			
95% ДИ в непрямом сравнении	0,25–2,04 (статистически недостоверно)			
Препараты сравнения	Устекинумаб (1/12)	Плацебо	Цертолизумаба пэгол	Плацебо
CDAI 100, %	58,1	44,3	23,0	16,0
ОШ в каждом исследовании	0,5735		0,6376	
95% ДИ	0,32–1,00		0,31–1,29	
ОШ в непрямом сравнении	0,8994 (в пользу устекинумаба)			
95% ДИ в непрямом сравнении	0,36–2,21 (статистически недостоверно)			
CDAI < 150, %	49,0	35,9	14,0	10,0
ОШ в каждом исследовании	0,5829		0,6825	
95% ДИ	0,33–1,02		0,28–1,61	
ОШ в непрямом сравнении	0,8504 (в пользу устекинумаба)			
95% ДИ в непрямом сравнении	0,30–2,39 (статистически недостоверно)			

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.



Таблица 3. Режимы применения и цены одной упаковки ГИБП

МНН (ТН)	Дозировка	Цена упаковки, руб. (с НДС)	Количество в упаковке	Режим применения	Стоимость на одно введение, руб. (с НДС)
Подкожное введение					
Устекинумаб (Стелара)	90 мг/мл	172 769	1	Через восемь недель после инициации – 90 мг одна инъекция в восемь или одна инъекция в 12 недель	172 769
Адалimumаб (Хумира)	40 мг/0,4 мл 40 мг/0,8 мл	47 750*	2	160 мг в первый день, на второй неделе 80 мг, на четвертой неделе 40 мг, затем одна инъекция по 40 мг каждые две недели	160 мг – 95 500 80 мг – 47 750 40 мг – 23 875
Адалimumаб (Далибра)	40 мг/0,4 мл	37 260	2		160 мг – 74 521 80 мг – 37 260 40 мг – 18 630
Цертолизумаба пэгол (Симзия)	200 мг/мл	49 891	2	400 мг в первый день лечения, на второй, четвертой неделе, затем одна инъекция 400 мг каждые четыре недели	49 891
Внутривенное введение					
Инфликсимаб (Ремикейд)	100 мг	23 692	1	5 мг/кг на нулевой, второй, шестой неделе, затем одна инъекция каждые восемь недель	94 767
Инфликсимаб (Фламмегис)	100 мг	19 351	1		77 405
Инфликсимаб (Биокад)	100 мг	20 649	1		82 597
Ведолизумаб (Энтивио)	300 мг	108 517	1	300 мг на нулевой, второй, шестой неделе, затем одна инъекция каждые восемь недель	108 517
Устекинумаб (Стелара)	130 мг	0**	1	Иницирующая доза на нулевой неделе	0

* Стоимость упаковки препарата Хумира была рассчитана как медиана стоимости зарегистрированной предельной отпускной цены дозировки 0,4 мг/0,8 мл и 0,4 мг/0,4 мл.

** Иницирующая доза препарата устекинумаб в лекарственной форме «раствор для инфузий» предоставляется безвозмездно [28].

где α – доля пациентов, достигших ремиссии ($CDAI < 150$); β – доля пациентов, достигших клинического ответа ($CDAI 100$), γ – доля пациентов, оставшихся в среднетяжелом и тяжелом состоянии.

Доля пациентов, которая остается в среднетяжелом и тяжелом состоянии, составила 4,7% в популяции бионаивных пациентов и 6,0% в популяции пациентов, переключенных с ингибиторов ФНО- α [18]. Частота хирургических вмешательств и частота смертности были приняты для всех препаратов одинаковыми и составили 2 и 0,43% в год соответственно [18].

Согласно инструкции по медицинскому применению [12], препарат устекинумаб может иметь два режима применения в поддерживающей фазе: один раз в восемь недель (1/8) и один раз в 12 недель (1/12) в зависимости от уровня ответа пациента на соответствующую терапию. В связи с этим эффективность устекинумаба, выраженная в показателях $CDAI 100$, $CDAI < 150$ и $QALY$, несколько отличается на разных режимах терапии. Необходимо отметить, что терапию устекинумабом следует начинать в режиме применения 1/12 недель и только при отсутствии должного ответа на биотерапию возможно увеличение дозы и переход на режим 1/8 недель [9, 12].

Для сравнения препаратов устекинумаб и цертолизумаба пэгол по выбранным критериям эффективности нами было проведено не прямое сравнение (табл. 2) на основании данных, полученных из клинических исследований для устекинумаба – UNITI-IM [20] и для цертолизумаба пэгол – Precise-2 [25]. Как видно из табл. 2, в результате непрямого сравнения

не было доказано достоверной статистической разницы по показателю $CDAI 100$ при режиме применения устекинумаба 1/8 (отношение шансов (ОШ) 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–2,10) и 1/12 (ОШ 0,89, 95% ДИ 0,36–2,21), по показателю $CDAI < 150$ – 1/8 (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,25–2,04) и 1/12 (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,30–2,39). Таким образом, для проведения фармакоэкономического анализа было использовано два сценария оценки ГИБП: сравнение по методу «затраты – эффективность» (ввиду наличия статистической достоверности в эффективности устекинумаба в сравнении с препаратами адалimumаб, инфликсимаб, ведолизумаб) и по методу «минимизации затрат» (ввиду отсутствия статистической достоверности в эффективности устекинумаба и цертолизумаба пэгол).

Анализ затрат

На следующем этапе работы был проведен анализ затрат. Затраты на терапию ГИБП рассчитаны согласно реестру предельных отпускных цен ЖНВЛП (с учетом 10% НДС) и решению Федеральной антимонопольной службы (ФАС) об обязательной перерегистрации предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП в 2020 г. [26, 30]. Режимы применения каждого ГИБП были определены в соответствии с инструкциями по медицинскому применению [12] (табл. 3). Дозы препаратов инфликсимаб и устекинумаб для внутривенного введения рассчитываются в зависимости от массы пациента и поэтому были определены с учетом среднего веса пациента, заданного в модели, – 75 кг.



Таблица 4. Результаты анализа затрат на одного пациента

МНН	Число введений	Фармакотерапия, руб.	Стоимость введения, руб.	Сумма затрат, руб.
Затраты за первый год терапии				
Устекинумаб* (1/12)	4	691 077	1 700	692 777
Устекинумаб* (1/8)	6	1 036 616	1 700	1 038 316
Инфликсимаб	8	758 133	13 600	771 733
Инфликсимаб (Фламмэгис)	8	619 243	13 600	632 843
Инфликсимаб (Биокад)	8	660 788	13 600	674 388
Адалimumаб	27	740 130	0	740 130
Адалimumаб (Далибра)	27	577 540	0	577 540
Ведолизумаб	8	868 138	13 600	881 738
Цертолизумаба пэгол	15	748 374	0	748 374
Затраты за второй год терапии с учетом дисконтирования (поддерживающая терапия)				
Устекинумаб (1/12)	4	658 169	0	658 169
Устекинумаб (1/8)	6	987 253	0	987 253
Инфликсимаб	6,5	586 650	10 728	597 378
Инфликсимаб (Фламмэгис)	6,5	479 176	10 728	489 904
Инфликсимаб (Биокад)	6,5	511 324	10 728	522 052
Адалimumаб	26	591 194	0	591 194
Адалimumаб (Далибра)	26	461 322	0	461 322
Ведолизумаб	6,5	671 773	10 728	682 501
Цертолизумаба пэгол	13	617 705	0	617 705

* Указано число инъекций без учета иницирующего введения, для которого препарат предоставляется безвозмездно; стоимость проведения в/в инъекции включена в расчет годовой стоимости терапии.

На основании полученных результатов о режиме применения и стоимости одной упаковки были рассчитаны затраты на фармакотерапию ГИБП в первый год (год инициации) и последующие годы (годы поддерживающей терапии) (табл. 4). Таблица 3 также демонстрирует, что препараты могут вводиться как в виде подкожной инъекции, так и в виде внутривенной инфузии. В связи с этим в рамках программ льготного лекарственного обеспечения (РЛО и ОНЛС) учитывали также и затраты на введение препаратов. Затраты на внутривенную инфузию составили 1700 руб. (оценивались как стоимость одного койко-дня в стационаре общего профиля и были взяты из опубликованного прейскуранта медицинских услуг, оказываемых в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России) [28]. Затраты на подкожную инъекцию в амбулаторных условиях не рассчитывались с учетом допущения, что пациенты могут вводить препарат самостоятельно.

Исходя из расчетов, представленных в табл. 4, среди всех ГИБП, имеющих показание «болезнь Крона», наименьшей стоимостью терапии среди оригинальных препаратов в первый год обладает препарат устекинумаб в режиме применения одна инъекция в 12 недель. Начиная со второго и в последующие годы стоимостью терапии препаратом устекинумаб в режиме одна инъекция в 12 недель ниже стоимости терапии препаратом ведолизумаб и сравнима по стоимости с препаратами адалimumаб, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол.

Анализ «затраты – эффективность»

На следующем этапе фармакоэкономического анализа был проведен анализ «затраты – эффективность». Исходя из клинических рекомендаций [4] и первичных точек рандомизированных клинических исследований рассматриваемых препаратов, критериями эффективности были выбраны следующие показатели: доля пациентов, достигающих клинического ответа CDAI 100; доля пациентов, достигающих клинической ремиссии CDAI < 150, а также годы качественной жизни – QALY. Нами было разработано два сценария сравнения ГИБП между собой. В основу сравнения показателей эффективности устекинумаба, адалimumаба, инфликсимаба и ведолизумаба положен метаанализ A. Vagu и соавт. [19] (см. табл. 1). В связи с отсутствием в метаанализе препарата цертолизумаба пэгол для возможности сравнения данных препаратов было проведено не прямое сравнение, основанное на данных клинических исследований Precise-2 [25] и UNITI-M [20] (см. табл. 2). Результат непрямого сравнения продемонстрировал отсутствие статистически достоверной разницы в эффективности между препаратами, в связи с чем для этих препаратов проведен анализ «минимизация затрат». Также в работе в связи с отсутствием обратных данных принято допущение о равной эффективности биосимиляров инфликсимаба и адалimumаба. Эффективность устекинумаба оценивали в разных режимах применения: поддерживающая терапия один раз в 12 недель и один раз в восемь недель. Результаты за первый год терапии представлены в табл. 5, за три года терапии – в табл. 6.



Таблица 5. Результат анализа «затраты – эффективность» в первый год терапии

МНН	CDAI 100, %	CER	CDAI < 150, %	CER	QALY	CER
Сценарий 1. Анализ «затраты – эффективность»						
Устекинумаб (1/12)	58	1 192 981	49	1 414 535	0,464	1 494 739
Устекинумаб (1/8)	59	1 748 587	53	1 948 707	0,478	2 171 512
Инфликсимаб	38	1 932 740	28	2 623 004	0,298	2 465 046
Инфликсимаб (Фламмегис)	38	1 621 714	28	2 200 897	0,298	2 068 359
Инфликсимаб (Биокад)	38	1 727 629	28	2 344 639	0,298	2 203 444
Адалimumаб	41	1 863 427	36	2 122 236	0,328	2 331 481
Адалimumаб (Далибра)	41	1 454 074	36	1 656 028	0,328	1 819 307
Ведолизумаб	44	2 010 222	39	2 267 943	0,353	2 507 821
Сценарий 2. Анализ «минимизация затрат»						
МНН	Сумма затрат, руб.		Разница затрат, руб.			
Устекинумаб (1/12)	693 122		55 251			
Устекинумаб (1/8)	1 038 661		-			
Цертолизумаба пэгол	748 373		-			

Таблица 6. Результат анализа «затраты – эффективность» за три года терапии с учетом дисконтирования

МНН	CDAI 100, %	CER	CDAI < 150, %	CER	QALY	CER
Сценарий 1. Анализ «затраты – эффективность»						
Устекинумаб (1/12)	58	3 468 980	49	4 113 219	1,385	1 455 060
Устекинумаб (1/8)	59	5 366 142	53	5 980 278	1,429	2 230 923
Инфликсимаб	38	5 141 938	28	6 978 344	0,890	2 195 463
Инфликсимаб (Фламмегис)	38	4 219 619	28	5 726 626	0,890	1 801 658
Инфликсимаб (Биокад)	38	4 495 510	28	6 101 049	0,890	1 919 456
Адалimumаб	41	4 760 486	36	5 421 665	0,982	1 988 257
Адалimumаб (Далибра)	41	3 714 714	36	4 230 646	0,982	1 551 481
Ведолизумаб	44	5 135 502	39	5 793 900	1,054	2 144 781
Сценарий 2. Анализ «минимизация затрат»						
МНН	Сумма затрат, руб.		Разница затрат, руб.			
Устекинумаб (1/12)	2 015 477		-26 046			
Устекинумаб (1/8)	3 187 488		-1 198 057			
Цертолизумаба пэгол	1 989 431					

Полученные результаты демонстрируют, что терапия препаратом устекинумаб в режиме одна инъекция в 12 недель обладает лучшими показателями «затраты – эффективность» для всех трех анализируемых критериев: доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI 100; доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI < 150, и по показателю QALY. Данные результаты справедливы как для первого года терапии, так и для трех лет терапии.

По итогам анализа «минимизация затрат» было выявлено, что терапия препаратом устекинумаб в режиме применения одна инъекция в 12 недель характеризуется сопоставимым экономическим эффектом по сравнению с препаратом цертолизумаба пэгол в первый год и за три года терапии.

Обсуждение

Данная работа характеризуется разнообразием полученных результатов ввиду глубокой проработки вопросов, касающихся как эффективности трат бюджетных средств, так и анализа изменений необходимых объемов финансирования при вве-

дении в клиническую практику препарата устекинумаб.

В связи с отсутствием прямых сравнительных исследований, рассматриваемых в исследовании ГИБП, в основу сравнения эффективности препаратов было положено не прямое сравнение. Для возможности сопоставления эффективности устекинумаба и цертолизумаба пэгол было проведено собственное не прямое сравнение. Результаты продемонстрировали, что применение препарата устекинумаб с учетом его клинической эффективности, оцениваемой как доля пациентов, достигших клинического ответа (CDAI 100), так и доли пациентов, достигших клинической ремиссии (CDAI < 150), а также стоимости, является наиболее целесообразным ввиду наименьшего показателя «затраты – эффективность» в режиме одна инъекция в 12 недель.

Выводы

1. Согласно результатам анализа эффективности, устекинумаб в терапии БК обладает наиболее высокими показателями эффективности по трем ос-



- новным критериям: доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI 100; доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI < 150; количество лет качественной жизни – QALY.
2. Анализ затрат продемонстрировал, что устекинумаб в режиме применения одна инъекция в 12 недель характеризуется наименьшими затратами в первый год терапии в сравнении с альтернативными ГИБП и ниже стоимости терапии препаратом ведолизумаб и сравнима по стоимости с препаратами адалимумаб, инфликсимаб и цертолизумаба пэголом в последующие годы. Режим одна инъекция в восемь недель увеличивает бюджетные затраты.
3. Анализ «затраты – эффективность» показал, что лечение БК с использованием устекинумаба характеризуется наименьшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI 100; доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI < 150, а также по показателю QALY) в режиме применения одна инъекция в 12 недель в сравнении со всеми компараторами. Частный случай – анализ «минимизация затрат» – показал преимущество устекинумаба перед цертолизумаба пэголом в режиме одна инъекция в 12 недель в первый год терапии.
- Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что применение препарата устекинумаб в клинической практике в режимах применения одна инъекция в 12 недель является целесообразным с точки зрения фармакоэкономики. ●

Литература

- Куликов А.Ю., Серник В.Г., Веселов А.В. и др. Фармакоэкономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов, используемых в терапии болезни Крона, в условиях системы здравоохранения Российской Федерации // Фармакоэкономика. Теория и практика. 2020. Т. 8. № 2. С. 6–16.
- Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Скалинская М.И. и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75. № 1. С. 27–35.
- Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В. и др. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. 2020. Т. 9. № 2. С. 66–73.
- Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_1.
- Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 3. С. 54–62.
- Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э., Романов Р.И. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 1 (67). С. 89–100.
- Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 2. P. 255–260.
- Beaugerie L., Brousse N., Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9701. P. 1617–1625.
- Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. Эффективность и безопасность устекинумаба при болезни Крона (обзор литературы) // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 3 (69). С. 119–130.
- Sandborn W., Gasink C., Chan D. et al. PD-012 endoscopic healing in the ustekinumab phase 3 UNITI/IMU- NITI Crohn's disease program and relationship of clinical outcomes to baseline ulceration status // Inflamm. Bowel Dis. 2017. № 23. S. 9.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 20. P. 1946–1960.
- Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов // <https://grls.rosminzdrav.ru>.
- Держак Е.В., Веселов А.В., Фролов М.Ю. и др. Оценка экономической целесообразности применения цертолизумаба пэгола у больных с болезнью Крона // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016. Т. 26. № 4. С. 51–62.
- Журавлева М.В., Крысанова В.С., Веселов А.В., Лыникова Т.И. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями с использованием зарубежного опыта и результатов фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» на примере язвенного колита // Современная организация лекарственного обеспечения. 2014. № 3. С. 19–28.
- Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Веселов А.В., Кашиников В.Н. Влияние на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника // Качественная клиническая практика. 2017. № 4. С. 45–52.
- Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. 2010. Т. 3. № 2. С. 12–18.
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. 2009. Т. 2. № 4. С. 10–13.
- Bodger K., Kikuchi T., Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 30. № 3. P. 265–274.



19. Varu A., Wilson F.R., Dydra P. et al. Treatment sequence network-meta analysis in Crohn's disease: a methodological case study // *Cur. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 35. № 5. P. 733–756.
20. Sandborn W., Feagan B.G., Gasink C. et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate - severe Crohn's disease (IM-UNITI) // *Gastroenterology*. Vol. 11150. № 4. P. 157–158.
21. Colombel J., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. № 1. P. 52–65.
22. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9317. P. 1541–1549.
23. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed: GEMINI III study // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. № 3. P. 618–627.
24. Hansson-Hedblom A., Almond C., Borgstrom F. et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden // *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2018. Vol. 16. № 1. P. 28.
25. Sandborn W.J., Feagan B.G., Stoinov S. et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 3. P. 228–238.
26. Государственный реестр лекарственных средств // <https://grls.rosminzdrav.ru>.
27. Официальный сайт ООО «Джонсон & Джонсон» // <https://jn.ru/products/immunologija>.
28. Прейскурант цен на медицинские услуги ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» // http://www.gnck.ru/price/price_01.pdf.
29. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях // *Фармакоэкономика*. 2010. Т. 3. № 4. С. 8–12.
30. База решений ФАС // <https://br.fas.gov.ru>.

Pharmacoeconomic Evaluation of Biological Drugs in the Crohn's Disease Treatment in the Russian Federation

A.Yu. Kulikov, PhD, Prof.¹, V.G. Serpik, PhD¹, A.V. Veselov³, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{4,5,6}, K.A. Nikolskaya, PhD^{3,4}, O.V. Knyazev, PhD^{2,3,4}, N.A. Fadeeva, PhD^{3,4}, B.A. Nanaeva, PhD², R.I. Romanov^{2,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁶ Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Contact person: Andrey Yu. Kulikov, 7677041@mail.ru

With its high disability and severity, Crohn's disease (CD) is a serious socio-economic burden for both the patient and society as a whole. Therefore, the choice of a therapy strategy for CD should be aimed not only at controlling the disease but also at the rational allocation of resources in health care system. Taking into account the appearance of innovative biologic drugs (biologics) that offer additional options for the treatment of the CD with new data from clinical studies, the decrease of registered maximal selling prices, the development and output of biological analogues (biosimilars) as well as taking into account the limited budget of the health care system, it became obvious that it is necessary to update the pharmacoeconomic evaluation of biologics in CD therapy. The purpose of this study was to evaluate the introduction of ustekinumab drug into clinical practice of CD therapy basing on cost analysis, cost-effectiveness analysis and budget impact analysis in comparison with alternative biologics.

The study found that the sum of costs for the use of ustekinumab in the regimen of 1 injection at 12 weeks was the lowest among vedolizumab, adalimumab and infliximab biosimilars and comparable in costs among adalimumab, infliximab and certolizumab pegol. The cost-effectiveness analysis showed that treatment of CD with ustekinumab is characterized by lower costs per effectiveness unit (share of patients who achieved a CDAI-100 response, share of patients who achieved a CDAI remission of < 150, and QALY) in a 1/12 weeks dosing regimen compared to all other biologics and in the 1/8 weeks dosing regimen among infliximab biosimilars; in the first year of therapy ustekinumab is also a "cost-effectiveness" technology compared to vedolizumab. Switching of 15% of patients to ustekinumab (1/12) is characterized by budget slight increase in costs within the ONLS and RLO financing channels for the 1st year and three years of therapy. Within the OMI system there is a decrease in costs allocated by the OMI Fund for a treatment facility and there is a decrease in the difference between the amount of payment received by a treatment facility for cases with the use of biologics and the cost of purchasing biologics. As a result of the study, the introduction of ustekinumab in clinical practice is justified from the pharmacoeconomics point of view.

Key words: Crohn's disease, biologic drugs, cost analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics, drug supply



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Эффективность тофацитиниба в лечении язвенного колита со среднетяжелым и тяжелым течением

В.И. Мордасова, Д.В. Копылова, к.м.н.

Адрес для переписки: Валентина Ивановна Мордасова, mordasova1976@inbox.ru

Для цитирования: Мордасова В.И., Копылова Д.В. Эффективность тофацитиниба в лечении язвенного колита со среднетяжелым и тяжелым течением // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-56-60

Одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии является поиск эффективных методов лечения пациентов с язвенным колитом (ЯК). ЯК на сегодняшний день не имеет способов радикального медикаментозного излечения и приводит к инвалидизации. Ингибиторы янус-киназы (Janus-kinase, JAK) представляют собой новый перспективный фармакологический класс, представленный синтетическими малыми молекулами. При применении ингибиторов JAK для лечения многих иммуноопосредованных заболеваний происходит коррекция как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа, определяющая прерывание хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте.

Цель – оценить эффективность лечения ингибитором янус-киназ препаратом Яквинус (тофацитиниб) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением язвенного колита, не ответивших на предшествующую базисную терапию, в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения 12 пациентов, получавших тофацитиниб на протяжении 24 недель после начала терапии.

Результаты. Через две недели после начала терапии наблюдалось улучшение клинической картины у 6 (50%) пациентов. У 5 (41,6%) пациентов был частичный ответ. У 1 (8,4%) пациента значимой положительной динамики со стороны кишечных симптомов не наблюдалось. Через восемь недель лечения клиническая ремиссия достигнута у 9 (75%) пациентов, у 2 (16,6%) пациентов отмечалось улучшение клинической картины и у 1 (8,3%) пациента – отсутствие клинического ответа. Через 24 недели терапии клиническая ремиссия достигнута у большинства (10 (83,3%)) пациентов, клинический ответ – у 1 (8,3%) пациента. У пациента без клинического ответа на прием препарата со стороны кишечных симптомов отмечено улучшение со стороны внекишечных проявлений, некоторое улучшение лабораторных показателей и желание продолжить лечение данным препаратом.

Заключение. Ингибиторы JAK (тофацитиниб) эффективны для достижения клинической и эндоскопической ремиссии у пациентов с ЯК в реальной практике, способствуют улучшению качества жизни. Пероральный прием препарата повышает приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: язвенный колит, тофацитиниб, Яквинус, малые молекулы

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к числу наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии. Изучение ВЗК имеет многовековую историю. Известные древние медики Гиппократ (460–377 гг. до н.э.), Аретей (80–138 гг. н.э.), Соран Эфес-

ский (170 г. н.э.) в своих работах описывали различные формы диареи. Первое описание пациента с язвенным колитом (ЯК) было опубликовано в 1859 г. английским врачом S. Wilks в The Medical Times and Gazette. А в 1875 г. S. Wilks и W. Мохон дали морфологическую характеристику ЯК [1]. В последующие годы использовались раз-



личные термины для обозначения язвенного колита: криптогенный или идиопатический, язвенно-геморрагический колит, слизисто-геморрагический язвенный ректоколит. В 1913 г. А.С. Казаченко предложил термин «неспецифический язвенный колит», который сейчас считается устаревшим. В настоящее время используется общепринятый международный термин – «язвенный колит».

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки. В последние годы во многих странах отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ЯК. Согласно зарубежным исследованиям, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 000 человек, распространенность достигает 505 на 100 000 человек [2]. Пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй пик заболеваемости описан в возрасте 60–70 лет. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены [2].

Пациенты с ЯК, проживающие на территории Воронежской области, находятся под наблюдением специалистов БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с 2008 г. В 2008 г. был создан первый регистр пациентов с ВЗК, который ежегодно обновляется. В последние годы количество пациентов с впервые установленным диагнозом ЯК увеличивается. Так, в период 2017–2020 гг. количество пациентов с впервые установленным диагнозом ЯК увеличилось в два раза. В настоящее время в регистр включено 977 больных: 836 пациентов с ЯК и 142 – с болезнью Крона. Среди пациентов, включенных в регистр, 37% – больные старше 60 лет и 63% – лица трудоспособного возраста.

Одной из важнейших проблем является поиск эффективных методов лечения пациентов с ЯК, который на сегодняшний день не имеет способов радикального медикаментозного излечения и приводит к инвалидизации. По данным регистра, в Воронежской области количество пациентов с ЯК, имеющих стойкую утрату трудоспособности за последние три года, увеличилось на 2%. Медикаментозное лечение ЯК включает препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и/или местные глюкокортикостероиды (ГКС), иммуномодуляторы (азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические препараты (ГИБП), в том числе антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, голimumаб и адалимумаб) и антиинтегрины (ведолизумаб) [3]. Несмотря на достижения в этой области, возможности лечения среднетяжелого и тяжелого ЯК остаются ограниченными, поскольку базисные методы лечения (5-АСК, ГКС, иммуномодуляторы) не всегда приводят к ремиссии заболевания, а у части пациентов развиваются побочные эффекты. В настоящее время до 30% пациентов, получающих биологическую терапию, являются первичными неответчиками, а от 10 до 20% пациентов теряют ответ в течение года, требуя повышения дозы или перехода на другой биологический препарат [4].

Иммунные нарушения играют ключевую роль в патогенезе ВЗК. Основная роль отводится нарушению баланса между цитокинами с провоспалительным и противовоспалительным действием.

Многие цитокины передают сигналы к ядру клеток через внутриклеточные сигнальные белки, такие как янус-киназы (Janus-kinase, JAK). Поэтому блокада JAK может использоваться для подавления передачи сигналов провоспалительных цитокинов в клетках слизистой [5]. Ингибиторы JAK представляют собой новый фармакологический класс, представленный малыми молекулами, целью которых является коррекция врожденного и приобретенного иммунного ответа, определяющего прерывание хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте. Тофацитиниб – это неселективный ингибитор семейства JAK для перорального приема, действующий преимущественно на JAK-1 и JAK-3. Тофацитиниб (Яквинус) зарегистрирован в России в 2018 г. для лечения пациентов с ЯК с умеренным и тяжелым течением заболевания.

Цель – оценить эффективность лечения ингибитором JAK препаратом Яквинус (тофацитиниб) у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, не ответивших на предшествующую базисную терапию.

Материал и методы

Клиническое наблюдение за пациентами с ЯК, не ответившими на предшествующую терапию препаратами 5-АСК, системными ГКС, иммуносупрессорами и ГИБП, проводили на базе Областного гастроэнтерологического центра (ОГЭЦ) БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» с декабря 2019 г. по декабрь 2020 г.

В наблюдение было включено 12 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК, которые в течение длительного времени (в среднем 11 лет) находятся под наблюдением специалистов ОГЭЦ. Кратность наблюдения за пациентами с ЯК, мониторинг лабораторных и инструментальных методов исследования проводили согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЯК, утвержденным Министерством здравоохранения РФ.

Демографическая характеристика пациентов, которым был назначен тофацитиниб, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с язвенным колитом до начала лечения (n = 12)

Признак	Количество пациентов	
	абс.	%
Пол:		
▪ женщины	8	67
▪ мужчины	4	33
Работающий	4	33
Неработающий	8	67
Территория проживания:		
▪ город	8	67
▪ село	4	33
Инвалидность:		
▪ вторая группа	3	25
▪ третья группа	9	75

Примечание. Средний возраст пациентов – 48 лет.



Таблица 2. Характеристика пациентов с ЯК до начала лечения

Характеристика	Количество пациентов	
	абс.	%
Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove – Witts:		
▪ легкая	0	0
▪ среднетяжелая	7	58,8
▪ тяжелая	5	42,0
Протяженность поражения:		
▪ левосторонний колит	5	42,0
▪ тотальный колит	7	58,0
Внекишечные проявления:		
▪ артропатии	5	45,0
▪ артропатии + узловая эритема	1	8,0
▪ артропатии + афтозный стоматит	1	8,0
▪ артропатии + увеит	1	8,0
▪ сакроилеит	1	8,0
▪ псориаз + эписклерит	1	8,0
▪ псориаз	1	8,0
Всего	11	92
Предшествующая терапия:		
▪ 5-аминосалицилаты	12	100,0
▪ глюкокортикоиды	11	91,7
▪ стероидозависимость	6	50,0
▪ стероидорезистентность	4	33,3
▪ иммуносупрессоры	10	83,3
▪ биологические препараты (инфликсимаб, голимумаб)	2	16,7
Оценка эндоскопической активности ЯК по Schroeder:		
▪ 0	–	–
▪ 1	1	8,3
▪ 2	5	41,7
▪ 3	6	50,0

Примечание. Длительность заболевания (в среднем) – 11 лет.

В исследование были включены пациенты обоого пола (8 (67%) женщин и 4 (33%) мужчины) в возрасте от 23 до 72 лет (средний возраст – 48 лет), жители города и сельской местности, все имели стойкую утрату трудоспособности (у 3 (25%) пациентов была вторая группа инвалидности, у 9 (75%) пациентов – третья). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов, включенных в исследование, составило 1:2.

Отбор пациентов для оценки эффективности терапии тофацитинибом проводили по следующим критериям (табл. 2):

- тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove – Witts;
- протяженность поражения толстой кишки;
- наличие внекишечных проявлений (ВКП);
- стероидозависимость;
- стероидорезистентность;
- неэффективность лечения биологическими препаратами;
- эндоскопическая активность ЯК по Schroeder.

Кроме того, проводили анализ уровня неинвазивных маркеров воспаления: фекального кальпротектина и С-ре-

активного белка. Уровень фекального кальпротектина варьировал в пределах от 100 до 965 мкг/г со средним показателем 674 мкг/г, С-реактивного белка – от 26 до 86 мг/л со средним показателем 35 мг/л.

Кроме вышеуказанных критериев проанализирована клиническая картина ЯК, включающая три основных синдрома: кишечный синдром, синдром эндотоксемии, метаболические расстройства, которые были выявлены у всех пациентов, входивших в группу наблюдения.

Режим терапии тофацитинибом: индукционный курс – по 10 мг два раза в сутки в течение восьми недель, поддерживающая терапия – по 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель.

У всех пациентов тофацитиниб применяли в режиме монотерапии.

Тофацитиниб не назначали пациентам в соответствии с установленными противопоказаниями:

- с тяжелым нарушением функции печени;
- при инфицировании вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции);
- при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин;
- с наличием тяжелых инфекций, активных инфекций, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания, с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы.

Для оценки эффективности лечения пациентов с ЯК со среднетяжелым и тяжелым течением ингибитором JAK тофацитинибом использовались следующие критерии:

- первичный ответ:
 - доля пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности клинических проявлений через две недели;
 - доля пациентов, у которых наблюдалось снижение уровней неинвазивных маркеров воспаления – фекального кальпротектина и С-реактивного белка через две недели;
- первичная конечная точка (через восемь недель):
 - динамика клинических симптомов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ЯК;
 - динамика уровня неинвазивных маркеров воспаления – фекального кальпротектина и С-реактивного белка;
 - доля пациентов, у которых отмечалась положительная динамика ВКП;
- вторичная конечная точка (через 24 недели):
 - клиническая ремиссия;
 - купирование ВКП;
 - нормализация уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка;
 - эндоскопическая ремиссия.

Результаты

В 2019 г. всем пациентам, входящим в группу наблюдения, был проведен индукционный курс тофацитинибом по 10 мг два раза в сутки. Первичный ответ на лечение оценивали через две недели от начала проведения индукционного курса. Улучшение клинической картины в целом наблюдали у 11 (92,7%) пациентов, кишечный синдром купирован у 6 (50%) пациентов. При анализе клинической симптоматики значительно уменьшилась частота диареи (количество дефекаций – до двух-трех раз в сутки, исчезли



примеси крови в стуле), у 6 (50%) пациентов частота диареи уменьшилась только на 30%, периодически в стуле отмечалась примесь крови (частичный ответ). Синдром эндотоксемии купирован у 5 (41,6%) пациентов (нормализовалась температура, уменьшилось число сердечных сокращений, улучшились лабораторные показатели, характеризующие активность воспалительного процесса: уровень гемоглобина, СОЭ, число лейкоцитов, тромбоцитов, показатели С-реактивного белка пришли к нормальным значениям). У 6 (50%) пациентов был частичный ответ (нормализовалась температура, уменьшилось число сердечных сокращений, однако лабораторные показатели оставались повышенными). У 1 (8,4%) пациента за две недели лечения положительной динамики не наблюдалось. При анализе метаболических расстройств положительная динамика была отмечена у 4 (33,3%) больных (тенденция к увеличению массы тела, увеличение уровня общего белка и альбумина в сыворотке крови); у 7 (58,%) пациентов был отмечен частичный ответ; у 1 (8,4%) пациента положительной динамики метаболических нарушений не было отмечено (табл. 3 и 4).

Эффективность тофацитиниба также оценивалась по уровню неинвазивных маркеров воспаления: фекального кальпротектина и С-реактивного белка. Анализ данных маркеров воспаления показал снижение среднего уровня фекального кальпротектина на 3,54 нормы; снижение среднего уровня С-реактивного белка на 1,5 нормы на фоне приема тофацитиниба.

Первичная конечная точка – через восемь недель Эффективность тофацитиниба после проведенной индукции оценивали по частоте достигнутой клинической ремиссии, снижению/нормализации уровня фекального кальпротектина и С-реактивного белка (табл. 5).

Через восемь недель, кроме клинической и биохимической оценки течения ЯК, оценивали и следующие параметры: исключение вредных привычек, приверженность к лечению, переносимость Яквинуса (тофацитиниба). Все 12 пациентов, завершивших индукционный курс, принимали тофацитиниб ежедневно по 10 мг два раза в день независимо от приема пищи, нарушений в режиме приема отмечено не было. В первые три дня приема препарата двух пациентов беспокоила легкая тошнота, которая исчезла к четвертому дню приема препарата, терапия тофацитинибом не прерывалась. Клиническая ремиссия была достигнута у 9 (75%) пациентов, у 2 (16,6%) отмечено улучшение клинической картины, и 1 (8,3%) пациент был оценен как не ответивший на лечение (рис. 1).

После проведенного индукционного курса отмечена значительная положительная динамика лабораторных показателей воспаления в толстой кишке: уровень фекального кальпротектина снизился в четыре раза, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови – в два раза.

ВКП присутствовали у 11 (92%) пациентов. Спектр ВКП был разнообразным: наиболее частое – артропатии были отмечены у 5 (45%) пациентов, у 4 (36,4%) пациентов отмечены сочетанные поражения органов и систем. Уменьшение клинических проявлений ВКП наблюдали после окончания индукционного курса в целом у 6 (54,5%) пациентов. Уменьшение симптомов в большей степени прослеживалось у пациентов с поражением суставов – артро-

Таблица 3. Динамика клинических проявлений через две недели от начала курса индукционной терапии тофацитинибом

Показатель	Полный ответ	Частичный ответ	Без ответа
Кишечный синдром	6 (50,0%)	6 (50,0%)	
Синдром эндотоксемии	5 (41,6%)	6 (50,0%)	1 (8,4%)
Метаболические расстройства	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,4%)

Таблица 4. Динамика уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка через две недели

Показатель	Исходный средний уровень показателя	Средний уровень показателя через две недели
Уровень фекального кальпротектина	674 мкг/г (13,5 нормы)	498 мкг/г (9,96 нормы)
Уровень С-реактивного белка	35 мг/л (5,8 нормы)	26 мг/л (4,3 нормы)

Таблица 5. Динамика уровней фекального кальпротектина и С-реактивного белка после индукционного курса

Показатель	Исходный средний уровень показателя	Средний уровень показателя через восемь недель
Уровень фекального кальпротектина	498 мкг/г (9,96 нормы)	125 мкг/г (2,5 нормы)
Уровень С-реактивного белка	26 мг/л (4,3 нормы)	12,5 мг/л (2 нормы)

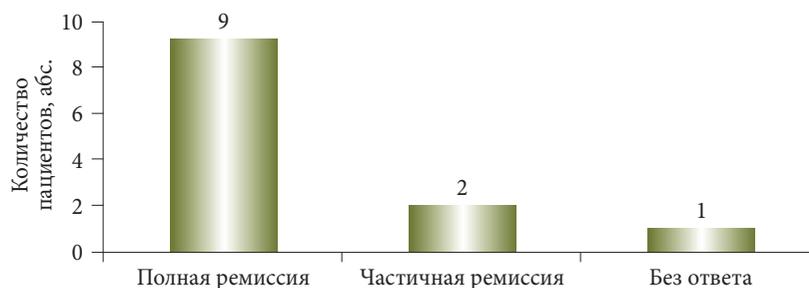


Рис. 1. Достижение клинической ремиссии к окончанию индукционного курса

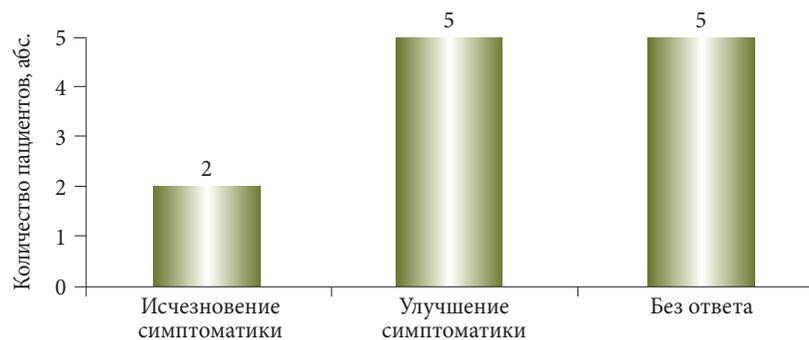


Рис. 2. Динамика проявлений внекишечной симптоматики

патиями и псориазом. Изменение ВКП не наблюдали у 5 (45,5%) пациентов (рис. 2).

Вторичная конечная точка – через 24 недели После проведенного индукционного курса пациентам была назначена поддерживающая терапия по 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель. Поддерживающая терапия



продолжена всем 12 пациентам, несмотря на то, что один пациент по клиническим проявлениям не отвечал на терапию. Тем не менее у пациента было отмечено некоторое снижение уровня лабораторных показателей активности ЯК, уменьшение степени выраженности ВКП. С учетом вышеизложенного было принято решение не менять терапию тофацитинибом и оставить пациента под пристальным наблюдением в динамике на фоне текущего лечения. На фоне проводимого лечения клиническая ремиссия была достигнута у большинства (10 (83,3%)) пациентов, клинический ответ – у 1 (8,3%) пациента. Лабораторные показатели активности ЯК, такие как уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка, через 24 недели лечения пришли к нормальным значениям. Длительная полугодовая терапия тофацитинибом привела к купированию ВКП у 11 (91,7%) пациентов. Один пациент так и не имел удовлетворительного клинического ответа на прием тофацитиниба в дозе 5 мг два раза в сутки в течение 24 недель. При проведении контрольного эндоско-

пического исследования у 11 пациентов была отмечена эндоскопическая ремиссия (активность 0 по Schroeder), а у одного пациента (без ответа на терапию) – активность 1–2 по Schroeder. Пациенту без ответа на терапию была назначена эскалация дозы тофацитиниба по 10 мг два раза в сутки с дальнейшим наблюдением в динамике за его состоянием.

Заключение

Ингибиторы ЯК представляют собой перспективную альтернативу в лечении ЯК среднетяжелого и тяжелого течения в случае неэффективности стандартной и биологической терапии. Пероральный прием препарата повышает приверженность пациентом к лечению. Проведенное на базе БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» исследование показало, что тофацитиниб эффективен для достижения клинической и эндоскопической ремиссии, способствует улучшению качества жизни пациентов с ЯК. ☉

Литература

1. Wilks S, Moxon W. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy. 2nd ed. London: A. Churchill Ltd, 1875.
2. Клинические рекомендации «Язвенный колит». Утверждены Министерством здравоохранения РФ. 2020.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2017. № 1 (59). С. 6–30.
4. Шапина М.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. и др. Особенности течения язвенного колита на фоне терапии инфликсимабом // Фарматека. 2015. № 15. С. 40–43.
5. Neurath M. Current and emerging therapeutic targets for IBD // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 14. № 5. P. 269–278.

Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis

V.I. Mordasova, D.V. Kopylova, PhD

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Contact person: Valentina I. Mordasova, mordasova1976@inbox.ru

One of the most important problems of modern gastroenterology is the search for effective methods of treating patients with ulcerative colitis (UC). UC today has no methods of radical medical treatment and leads to disability. JAK inhibitors represent a new promising pharmacological class represented by synthetic small molecules. In the case of JAK inhibitors application for the treatment of many immune-mediated diseases, both the innate and acquired immune responses are altered and corrected, which determines the interruption of chronic inflammation in the gastrointestinal tract.

Objective: to evaluate the effectiveness of treatment with the janus kinase inhibitor Tofacitinib (tofacitinib) in patients with moderate to severe ulcerative colitis who did not respond to previous basic therapy, obtained in real clinical practice.

Materials and methods. Analyzed the results of treatment of 12 patients treated with tofacitinib for 24 weeks after the start of therapy.

Results. Two weeks after the start of therapy, an improvement in the clinical picture was observed in 6 (66.7%) patients. 6 (50%) patients had a partial response. In 1 (8.4%) patient, there was no significant positive dynamics of intestinal symptoms. After eight weeks of treatment, clinical remission was achieved in 9 (75%) patients, 2 (16.6%) patients had an improved clinical picture, and 1 (8.3%) patient had no clinical response. After 24 weeks of therapy, clinical remission was achieved in the majority of patients: 10 (83.3%) patients; clinical response in 1 (8.3%) patient. The patient without a clinical response to the drug from the intestinal symptoms showed an improvement in the extra-intestinal manifestations, some improvement in laboratory parameters and a desire to continue treatment with this drug.

Conclusion. JAK inhibitors (tofacitinib) are effective for achieving clinical and endoscopic remission in patients with UC in real practice, and contribute to improving the quality of life. Oral administration of the drug increases patients' adherence to treatment.

Key words: ulcerative colitis, tofacitinib, Janus kinase, small molecules

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





¹ Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

² Научно-исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения города
Москвы

³ Национальный медицинский
исследовательский центр
колопроктологии
им. А.Н. Рыжих

⁴ Московский
государственный медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁵ Тверской государственный
медицинский университет

Клинический случай осложненного течения болезни Крона

Н.А. Фадеева, к.м.н.^{1,2}, О.В. Князев, д.м.н., проф.^{1,2,3}, М.А. Данилов, к.м.н.¹,
С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}, Е.Ю. Жулина, к.м.н.¹,
М.В. Павлов¹, Б.С. Никитин¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,4,5}

Адрес для переписки: Нина Александровна Фадеева, chuevana@mail.ru

Для цитирования: Фадеева Н.А., Князев О.В., Данилов М.А. и др. Клинический случай осложненного течения болезни Крона // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 62–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-62-68

Представлен клинический случай осложненного течения болезни Крона (БК) у пациента молодого возраста. В статье отражены особенности диагностики, тактики консервативного и хирургического лечения БК. Также рассмотрены вопросы маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, цертолизумаба пэгол, биологическая терапия

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), традиционно рассматриваются как гетерогенные заболевания с неизвестной до настоящего времени этиологией, непредсказуемым течением и отсутствием совершенных методов лечения.

БК характеризуется поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не имеет способов полного излечения. Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ [1]. По данным мировой литературы, около 50% пациентов с БК нуждаются в хирургическом лечении в течение первых десяти лет от дебюта заболевания. Как правило, самыми частыми показаниями к срочной операции служат кишечная непроходимость или наличие инфильтрата в брюшной полости [2–4]. Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному выздоровлению: в течение пяти лет клинически значимый рецидив отмечается у 28–45% пациентов, а в течение десяти лет – у 36–61%, что диктует необходимость назначения или продолжения противорецидивной терапии после операций по поводу БК [5, 6]. Современная тактика хирургического лечения БК на-

правлена на выполнение экономных резекций, в частности тонкой кишки, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, эндоскопическая дилатация) [7–12].

На протяжении многих лет медикаментозная терапия БК была ограничена глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуномодуляторами, а единственной альтернативой являлось хирургическое лечение. Появление биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), повлияло на ход истории заболевания и расширило терапевтические возможности для контроля активности заболевания [13, 14]. Несмотря на появление биологической терапии, хирургическое лечение продолжает играть важную роль в лечении БК [15–19]. Сочетание биологической терапии и хирургических методов лечения у больных с осложненным течением БК в настоящее время позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов [20, 21]. Кроме того, одним из основных этапов ведения данной группы больных является четкая маршрутизация, которая позволяет сократить время на каждом этапе и наиболее быстро оказать помощь пациенту.

Клиническое наблюдение

Больной К., 21 год, поступил в отделение лечения ВЗК Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с жалобами на боли в правой подвздошной области, лихорадку до 38 °С.



Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2017 г., когда отметил появление болей ноющего характера в животе, без четкой локализации. Не обследовался, к врачам не обращался. Принимал спазмолитики с временным положительным эффектом. В мае 2018 г. впервые отметил повышение температуры тела до 39 °С, появились боли в правой подвздошной области высокой интенсивности. По скорой медицинской помощи госпитализирован в ГКБ им. В.П. Демикова, где по результатам обследования диагностирован аппендикулярный инфильтрат. В связи с положительной динамикой на фоне антибактериальной терапии от дальнейшего лечения отказался. Выписан с рекомендациями амбулаторного лечения под наблюдением терапевта и хирурга по месту жительства. Ухудшение состояния пациента случилось в конце ноября 2018 г., когда вновь появились боли в правой подвздошной области. Больной обратился в клинику-диагностическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова, где по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в правой подвздошной области выявлен инфильтрат с признаками абсцедирования (рис. 1). По скорой медицинской помощи госпитализирован в ГКБ им. Е.О. Мухина, где больному выполнена серия дренирующих вмешательств. В декабре 2018 г. пациент переведен в отделение колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова. С целью проведения дифференциального диагноза между аппендикулярным инфильтратом с абсцедированием и БК тонкой кишки проведено дообследование. По данным лабораторных исследований, отмечалось снижение уровня гемоглобина (Hb) до 71 г/л, снижение количества эритроцитов до 2,8 млн, умеренный лейкоцитоз – 9,8 тыс. с палочкоядерным сдвигом до 22%, тромбоцитоз – 645 тыс., увеличение СОЭ до 35 мм/ч, белково-энергетическая недостаточность (гипоальбуминемия до 26 г/л, гипопропротеинемия до 51 г/л), повышение С-реактивного белка (СРБ) до 77 мг/л, снижение уровня сывороточного железа до 1,6 мкмоль/л, снижение уровня креатинина до 46 мкмоль/л, водно-электролитные нарушения (гипонатриемия до 132,2 ммоль/л, гипохлоремия до 97,4 ммоль/л). По данным коагулограммы выявлена вторичная коагулопатия в стадии гипокоагуляции (МНО – 1,5, снижение протромбина до 56%). При колонофиброскопии (КФС) колоноскоп проведен предположительно в купол слепой кишки, на доступных визуализации редких участках патологических изменений не обнаружено. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным контрастированием в брюшной полости выявлен абсцесс (в малом тазу вдоль правой большой поясничной мышцы с переходом на подвздошно-поясничную мышцу) с наличием тонкокишечных свищей, возможно наличие свищевого хода с прямой кишкой; признаки вовлечения в инфильтрат правого мочеточника с формированием правосторонней уретероэктазии и калкопиелоектазии. При рентгенографии тонкой кишки с пассажем бария выявлены рентгенологические признаки абсцесса и инфильтрата в малом тазу справа с формированием множественных свищевых ходов, сообщающихся с подвздошной, прямой и сигмовидной кишками; вторичный илеит; признаки вторичного сигмоидита и проктита; спаечный процесс в брюшной полости и малом тазу, убедительные

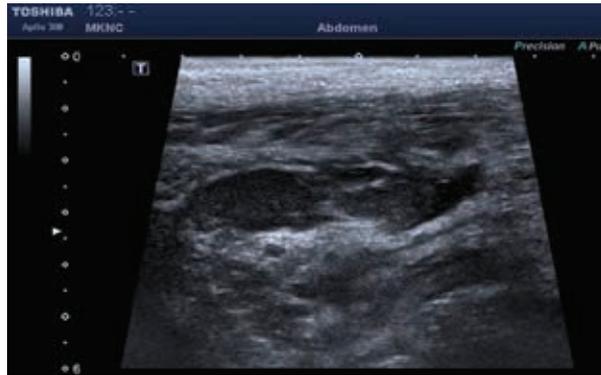


Рис. 1. Ультразвуковое исследование кишечника: инфильтрат правой подвздошной области с признаками абсцедирования

признаки БК не отмечены (рис. 2). При проктографии – рентгенологическая картина инфильтративного поражения (воспалительный инфильтрат) стенок прямой и сигмовидной кишок.

Больному проводили обследование для исключения туберкулезной инфекции (диагностический отрицательный, при МСКТ органов грудной клетки патологии не выявлено). В связи с сохраняющимися водно-электролитными нарушениями, белково-энергетической недостаточностью с целью их коррекции больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где продолжено проведение интенсивной консервативной терапии с применением водно-солевых растворов, антибактериальной терапии, переливание компонентов крови и нутриционная поддержка. В связи с наличием расширения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) правой почки и верхней трети правого мочеточника больному выполнена постановка нефростомы, дренирование абсцесса брюшной полости под УЗ-контролем и установлен дренаж.

Несмотря на проводимую терапию, у больного отмечена отрицательная динамика по клинико-лабораторным данным: увеличение дебита кишечного отделяемого по дренажной системе, гипертермия до 39 °С, нарастание симптомов системной воспалительной реакции, белково-энергетической недостаточности, ухудшение общего состояния.

Совместно с колопроктологами принято решение о проведении хирургического лечения. Интраоперационно выявлен инфильтрат, состоящий из петли подвздошной кишки, слепой кишки, интимно спаянный с передней брюшной стенкой париетальной брюшиной правого латерального канала, правой подвздошной области, а также брыжейкой подвздошной кишки вплоть до ее корня. Визуализировались многочисленные стриктуры тонкой кишки и свищевые ходы, а также наличие гнойного содержимого при попытке разделить компоненты инфильтрата. С учетом наличия гнойно-воспалительного процесса, явления тонкокишечной непроходимости решено было хирургическое вмешательство завершить формированием концевой илеостомы.

По данным морфологического исследования, в препарате фрагменты стенки подвздошной и толстой кишок с умерен-

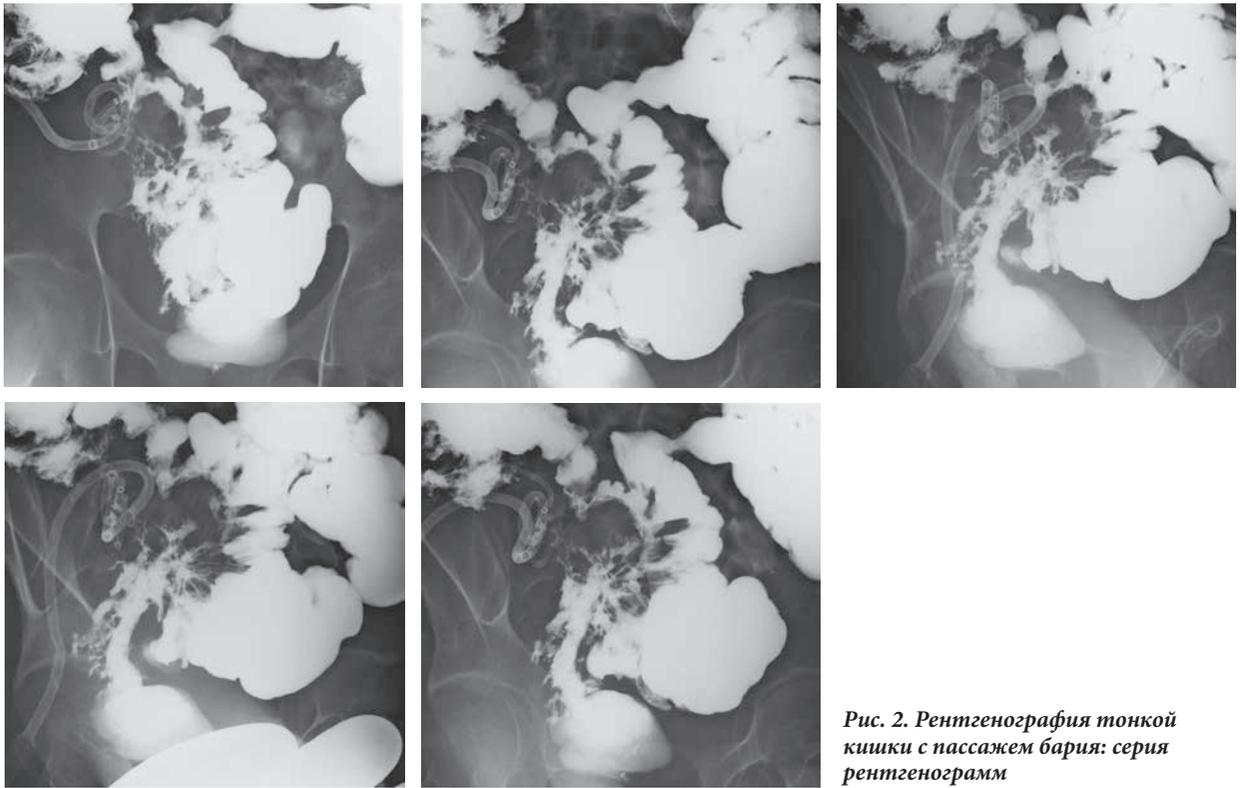


Рис. 2. Рентгенография тонкой кишки с пассажем бария: серия рентгенограмм

ной лимфоплазмочитарной инфильтрацией в собственной пластинке, с деструкцией крипт и формированием щелевидных эрозий, участками трасмурального воспаления, а также эпителиоидно-клеточными гранулемами с многоядерными гигантскими клетками в толще кишечной стенки. Данная морфологическая картина соответствует клиническому диагнозу «БК в форме илеоколита» (рис. 3, 4).

В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном 2 г в сутки и метронидазолом 1,5 г в сутки, месалазином с этилцеллюлозным покрытием 5 г в сутки, ривароксабаном 20 мг в сутки с положительным эффектом, что подтверждалось клинико-лабораторными данными (Hb – 101 г/л, эритроциты – 3,7 млн, лейкоциты – 8,8 тыс., СОЭ – 29 мм/ч, альбумин – 37 г/л, белок – 75 г/л, СРБ – 23 мг/л, сывороточное железо – 8,9 мкмоль/л).

Согласно российским клиническим рекомендациям по тактике ведения пациентов с БК, к факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся следующие: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки более 50 см, перианальные поражения, пенетрирующий фенотип, ранний дебют заболевания [12, 20, 22].

В зависимости от сочетания факторов риска, а также эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива. К группе высокого риска относятся больные, имеющие два и более фактора риска [23–26].

Пациент К. имел высокий риск послеоперационного рецидива: из анамнеза известно, что курит в течение пяти лет, имеет пенетрирующий тип БК и протяженную резекцию кишечника 60 см.

Таким образом, по жизненным показаниям пациенту рекомендована терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) цертолизумаба пэгол (Симзия®) по стандартной схеме: по 400 мг подкожно на 0, 2, 4-й неделях, далее 400 мг один раз в четыре недели. Также больной принимал метронидазол 1,5 г в сутки курсами по 14 дней каждые шесть месяцев [21].

Через шесть месяцев проведено контрольное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова, при котором, по данным эндоскопического исследования, отмечалась минимальная активность БК (на 10 см от илеостомы визуализировались две афты размерами 5 × 3 и 6 × 5 мм). По данным лабораторных исследований, признаков воспаления отмечено не было (СРБ – 2,9 мг/л, СОЭ – 13 мм/ч, лейкоциты – 6 тыс.). Решено продолжить биологическую терапию препаратом цертолизумаба пэгол (Симзия®) в комбинации с азатиоприном в дозе 100 мг в сутки. Пациент с февраля 2020 г. самостоятельно отменил прием азатиоприна.

Ухудшение состояния отмечено в октябре 2020 г. в виде появления эпизодов приступообразных болей в животе, тошноты, однократной рвоты съеденной пищей. Вновь госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова. При обзорной рентгенографии брюшной полости в проекции левого подреберья отмечаются широкие тонкокишечные уровни, в правой половине – полуарка (формирование чаши Клойбера), максимальный просвет кишки на этом участке – 54 мм. Данная рентгенологическая картина свидетельствовала о тонкокишечной непроходимости, вероятнее всего хронического характера.

При УЗИ кишечника обращали на себя внимание расширенные петли тонкой кишки до 35 мм с неоднородным

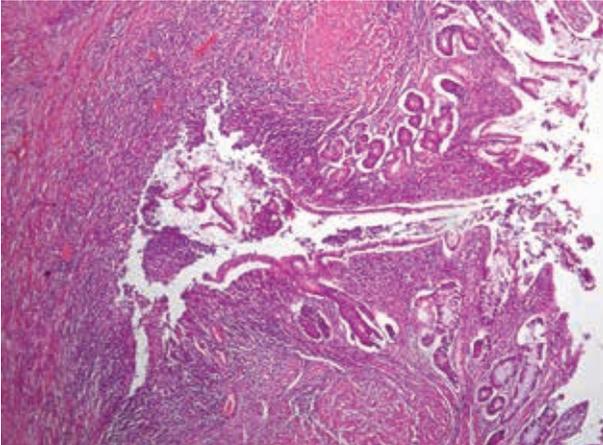


Рис. 3. Болезнь Крона в форме терминального илеита: очаговая деструкция кишечных крипт слизистой оболочки подвздошной кишки с формированием щелевидной эрозии, проникающей в мышечный слой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 90$

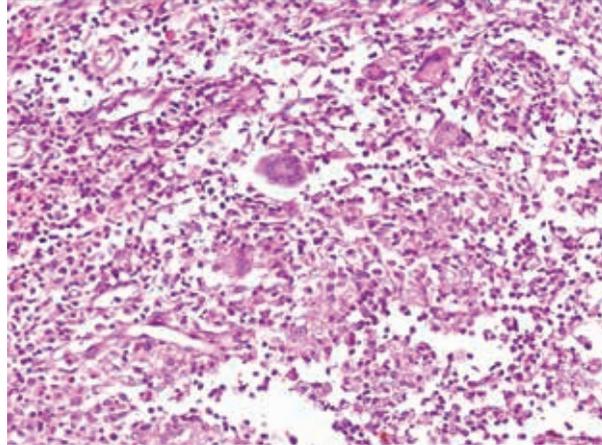


Рис. 4. Болезнь Крона в форме терминального илеита: эпителиоидноклеточная гранулема с гигантскими многоядерными клетками в толще кишечной стенки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 300$



Рис. 5. Ультразвуковое исследование кишечника: расширение петель тонкой кишки



Рис. 6. Ультразвуковое исследование кишечника: утолщение стенок тонкой кишки

гиперэхогенным содержимым, перистальтика местами лоцирована, местами крайне вялая; справа лоцирован небольшой фрагмент тонкой кишки с утолщенными стенками до 5 мм (рис. 5, 6).

При КФС – аппарат через илеостому проведен на 10 см в подвздошную кишку, далее определяется сужение просвета до 0,3–0,4 см, провести аппарат в вышележащие отделы не удалось, в области стриктуры определяется циркулярная язва, покрытая фибрином, слизистая дистальнее стриктуры розовая, бархатистая, перистальтика активная. Данные КТ-энтерографии подтвердили формирование стриктуры подвздошной кишки с развитием субкомпенсированной тонкокишечной непроходимости (рис. 7).

С учетом клинической картины, данных эндоскопических и рентгенологических исследований пациенту показано хирургическое лечение. Больной переведен в отделение колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова, где проведено хирургическое вмешательство в следующем объеме: резекция петли подвздошной кишки, несущей стому, протяженностью около 20 см, включая участок стриктуры, реформирование концевой илеостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений, дренаж удален на 7-е сутки. Боль-

ной выписан на амбулаторное лечение. Принимал метронидазол по 500 мг три раза в сутки в течение 14 дней, через один месяц после хирургического лечения возобновлена биологическая терапия препаратом цертолизумаба пэгол (Симзия®) по схеме: 400 мг подкожно каждые четыре недели. По лабораторным данным, признаки воспаления не отмечены (СРБ, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты в пределах референсных значений). В дальнейшем пациент чувствовал себя хорошо, соблюдал рекомендации. Контрольное обследование запланировано через шесть месяцев.

Препарат цертолизумаба пэгол (Симзия®) пациенты с ВЗК получают в Москве в рамках дополнительного лекарственного обеспечения категорий граждан, имеющих право на предоставление набора социальных услуг, благодаря четкой системе маршрутизации пациентов, которая включает в себя получение протокола врачебной комиссии, проводимой в МКНЦ им. А.С. Логинова, рецепта на ГИБП и получение этого препарата в определенной аптеке. Кроме того, возможно проведение индивидуальной закупки данного препарата, инициированной врачебной комиссией, проводимой в МКНЦ им. А.С. Логинова. Таким образом, все пациенты, нуждающиеся в лечении

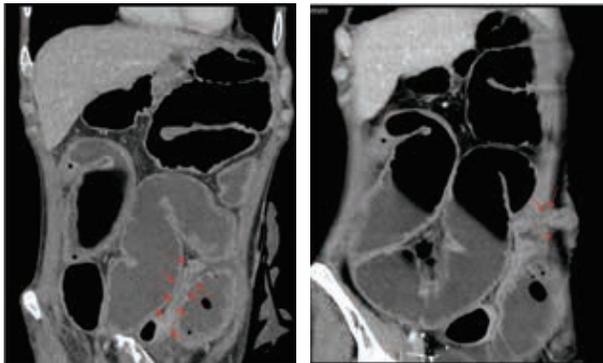


Рис. 7. Компьютерная энтерография: стриктура подвздошной кишки с развитием субкомпенсированной тонкокишечной непроходимости

ГИБП в Москве, обеспечены данными препаратами своевременно.

Обсуждение и заключение

БК – прогрессирующее заболевание, требующее регулярного контроля воспалительной активности и междисциплинарного подхода с привлечением врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, колопроктологов, урологов, фтизиатров, ревматологов и врачей других специальностей). У 70% пациентов БК носит прогрессирующий характер [27].

По современным представлениям, БК можно разделить по активности на три фазы. Доклиническая фаза характеризуется наличием субклинического воспаления (нарушение иммунного ответа и развитие гистологического повреждения внутри стенки кишечника), отсутствием характерных клинических, лабораторных, эндоскопических, рентгенологических критериев постановки диагноза.

Далее следует фаза ранних проявлений БК, когда у больного появляются неярко выраженные клинические симптомы БК (лихорадка неясного генеза, железодефицитная анемия, эпизоды диареи, боли в животе, слабость, снижение массы тела) и воспалительные маркеры (повышение уровня СРБ, СОЭ, ферритина, пресепсина, фибриногена, фекального кальпротектина, тромбоцитоз, лейкоцитоз) в анализах крови и кала. На этом этапе впервые регистрируются эндоскопические и рентгенологические признаки заболевания и возможно установить диагноз БК.

Следующая фаза – это фаза поздних проявлений БК. К ним относятся осложнения БК: формирование кишечных свищей, инфильтратов брюшной полости, стриктур с нарушением кишечной проходимости, абсцессов, развитие колоректального рака. К сожалению, более чем 50% больных диагноз БК устанавливается уже на этапе ее поздних проявлений.

По данным опроса пациентов с ВЗК в странах Европы, 64% больных нуждались в экстренной медицинской помощи еще до установления диагноза БК или ЯК, а у 18% пациентов прошло более пяти лет от начала появления симптомов до установления диагноза [28].

Данный клинический случай демонстрирует как раз пример поздней диагностики БК (диагноз установлен через два года от начала появления симптомов), когда заболевание приняло уже прогрессирующий характер и произошло развитие осложнений, требующих хирургического вмешательства, – формирование инфильтрата брюшной полости с абсцедированием, сдавление мочеточников. Назначение ГКС и ГИБП у пациентов с наличием абсцессов брюшной полости противопоказано, поэтому принято решение о проведении на первом этапе хирургического лечения и антибактериальной терапии, а через месяц присоединена биологическая терапия в связи с наличием высоких рисков послеоперационного рецидива БК. Это позволило приостановить прогрессивное течение заболевания.

Важность контрольного обследования через шесть месяцев после хирургического лечения у пациентов с БК неоспорима. У исследуемого пациента по результатам КФС удалось своевременно скорректировать терапию – присоединить азатиоприн в дозе 100 мг в сутки, что сдержало на полгода прогрессию заболевания. Однако больной самостоятельно отменил препарат, в результате чего развились осложнения в виде формирования стриктуры подвздошной кишки с развитием тонкокишечной непроходимости, потребовавшее повторного хирургического лечения.

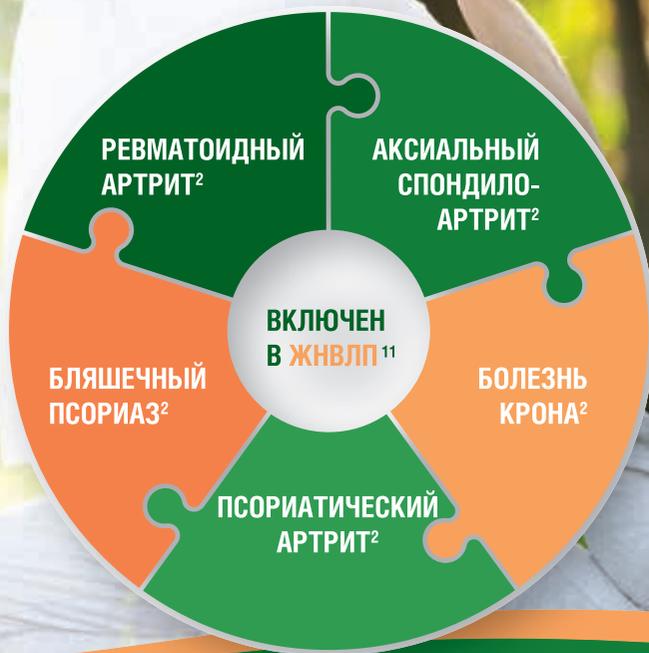
Благодаря совместному ведению пациента гастроэнтерологами, колопроктологами, урологами, четкой и своевременной маршрутизации была своевременно оказана высокотехнологичная помощь с применением современных хирургических методов лечения и использованием ГИБП, что явилось сдерживающим фактором прогрессии БК. ●

Литература

1. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications // Gut. 2006. Vol. 55. № 6. P. 749–753.
2. Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V. Jr., Colombel J.F., Sandborn W.J. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 105. № 2. P. 289–297.
3. Jess T., Riis L., Vind I. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark // Inflamm. Bowel Dis. 2007. Vol. 13. № 4. P. 481–489.
4. Solberg I.C., Vatn M.H., Hoie O. et al. IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. № 12. P. 1430–1438.
5. Lu T.X., Cohen R.D. Maneuvering clinical pathways for Crohn's disease // Curr. Gastroenterol. Rep. 2019. Vol. 21. № 5. P. 20.
6. Bhattacharya A., Shen B., Regueiro M. Endoscopy in postoperative patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. Does it translate to better outcomes? // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2019. Vol. 29. № 3. P. 487–514.

**ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОК, НУЖДАЮЩИХСЯ
В БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:**

- **НА ЭТАПЕ ПЛАНИРОВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ**
 - **ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**
 - **В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ³**
- ✓ **БЫСТРОЕ И СТОЙКОЕ УМЕНЬШЕНИЕ ТЯЖЕСТИ
ПСОРИАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И НОГТЕЙ⁴**
 - ✓ **ЗНАЧИМОЕ И СТОЙКОЕ ТОРМОЖЕНИЕ СУСТАВНОЙ
ДЕСТРУКЦИИ⁴⁻⁶, РАЗРЕШЕНИЕ УВЕИТОВ⁷, ЭНТЕЗИТОВ^{4,7}
И ДАКТИЛИТОВ⁴**
 - ✓ **ПОЛНОЕ ЗАКРЫТИЕ СВИЩЕЙ У 55% ПАЦИЕНТОВ
С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА⁸**
 - ✓ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРИМЕНЕНИЯ ГИБП^{4, 9, 10}**



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов: Симзия®, Ремкейд®, Фламмагис®, Инфликсимаб®, Хумира®, Далибра®, Энбрел®, Симпони®, Зрелзи®; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Симзия® от 02.12.19 пп.1.2 <http://www.gfrs.rosminzdrav.ru>, дата посещения сайта 17.03.2021; 3. Лила А.М. Современная ревматология. 2018;12(1):93-100; 4. van der Heijde D, et al. RMD Open 2018;4:e000582; 5. Smolen JS et al. Arthritis Research & Therapy 2015; 17:245; 6. van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis 2018;77:699-705; 7. van der Heijde D et al. Rheumatology 2017;56:1498-1509; 8. Vavricka SR et al. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1530-1539; 9. Weinblatt et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:325; 10. UCB Data on File (AS001 Wk204 Final Tables. 2016. Table 4.2.1) данные доступны по запросу; 11. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://static.government.ru/media/files/K1IPEUszF2gmvwTkW74IPOASarj7KggJ.pdf> дата посещения сайта 17.03.2021

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СИМЗИЯ®

Торговое название: Симзия®. МНН: цертолизумаб пэгол (certolizumab pegol). Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. Показания к применению: Ревматоидный артрит (РА); Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет); в комбинации с метотрексатом (MT) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая MT, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Болезнь Крона (БК): лечение БК с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. АксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления. Псориатический артрит (ПсА): Лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с MT при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения MT. Бляшечный псориаз: лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомиоз, коццидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.); пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта. Меры предосторожности: Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, включая активный и латентный туберкулез и хронические и местные очаги инфекции, до назначения препарата Симзия® в ходе лечения и после его окончания. В случае развития тяжелой инфекции или туберкулеза лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых и живых ослабленных вакцин. При злокачественных новообразованиях лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи пациентов, имеющих факторы риска развития рака кожи. Следует применять с осторожностью при лечении пациентов с ХОБЛ и активных курильщиков в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA. Побочное действие: наиболее частые (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцессы) и вирусные инфекции, знобилоподобия, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. Производитель: Веттер Фарма-Фертингунт ГибХ и Ко, Германия. Владелец РУ: ЮСБ Фарма С.А., Бельгия. Условия отпуска: по рецепту. Полную информацию по препарату, включая способ применения и дозы, взаимодействие с другими препаратами, полный перечень НЯ, меры предосторожности, читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Симзия®, дата пересмотра инструкции: 02.12.19. Регистрационный номер: ЛП-000008



7. *Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C. et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations // *Gut*. 2006. Vol. 55. № 1. P. 36–58.
8. *Mege D., Panis Y.* Laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease // *Колопроктология*. 2018. Т. 2. № 64. С. 14–24.
9. *Byrne C.M., Solomon M.J., Young J.M. et al.* Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease // *Dis. Colon. Rectum*. 2007. Vol. 50. P. 586–597.
10. *Шукина О.Б., Собко В.Ю., Горбачева Д.Ш. и др.* Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона // *Колопроктология*. 2015. Т. 4. № 54. С. 33–40.
11. Справочник по колопроктологии / под ред. проф. Ю.А. Шельгина, проф. Л.А. Благодарного. М.: Литтерра, 2012. С. 460–522.
12. *Алексеев С.А., Ачкасов С.И., Багненко С.Ф. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект) // *Колопроктология*. 2020. Т. 19. № 2 (72). С. 8–38.
13. *Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al.* SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 15. P. 1383–1395.
14. *Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P. et al.* GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 8. P. 711–721.
15. *Aniwan S., Park S.H., Loftus E.V. Jr.* Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 46. № 3. P. 463–480.
16. *Bouguen G., Peyrin-Biroulet L.* Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? // *Gut*. 2011. Vol. 60. № 9. P. 1178–1181.
17. *Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. № 2. P. 402–413.
18. *Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J. et al.* Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 5. P. 1493–1499.
19. *Хатъков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др.* Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017. 120 с.
20. *Халиф И.Л., Варданян А.В., Шапина М.В., Полетова А.В.* Противорецидивная терапия болезни Крона в послеоперационном периоде (обзор литературы) // *Колопроктология*. 2017. Т. 3. № 61. С. 63–70.
21. *Шапина М.В., Халиф И.Л., Нанаева Б.А.* Применение цертолизумаба пегола при болезни Крона (обзор литературы) // *Колопроктология*. 2016. Т. 3. № 57. С. 102–108.
22. *Chu K.F., Moran C.J., Wu K. et al.* Performance of surveillance MR enterography (MRE) in asymptomatic children and adolescents with Crohn's disease // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019. Vol. 50. № 6. P. 1955–1963.
23. *Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., Ardizzone S. et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 8. P. 2089–2096.
24. *Regueiro M., Schraut W., Baidoo L. et al.* Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 441–450.
25. *Savarino E., Bodini G., Dulbecco P. et al.* Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. № 11. P. 1731–1742.
26. *Yamada A., Komaki Y., Patel N. et al.* The use of vedolizumab in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* 2018. Vol. 24. № 3. P. 502–509.
27. *Colombel J.F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. et al.* Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. № 2. P. 351–361.
28. *Wilson B.S., Lönnfors S., Vermeire S. et al.* The true impact of IBD: A European Crohn's and Ulcerative Colitis Patient Life IMPACT Survey 2010–2011. http://www.efcca.org/sites/default/files/3.PRESS_KIT_IBD_IMPACT_REPORT_BCN.pdf.

Clinical Case of Complicated Course of Crohn's Disease

N.A. Fadeeva, PhD^{1,2}, O.V. Knyazev, PhD, Prof.^{1,2,3}, M.A. Danilov, PhD¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,2}, E.Yu. Zhulina, PhD¹, M.V. Pavlov¹, B.S. Nikitin¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,4,5}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

³ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Nina A. Fadeeva, chuevana@mail.ru

A clinical case of a complicated course of Crohn's disease (CD) in a young patient is presented. The article reflects the features of the diagnosis, tactics of conservative and surgical treatment of CD. The issues of routing patients with inflammatory bowel diseases are also considered.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, certolizumab pegol, biological therapy

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Первичная меланома пищевода

А.А. Сутягин¹, С.В. Щелоченков, к.м.н.², О.Н. Гуськова, к.м.н.²,
Т.Д. Щелоченкова, к.м.н.², Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{2, 3, 4}

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Сутягин А.А., Щелоченков С.В., Гуськова О.Н. и др. Первичная меланома пищевода // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 70–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-70-74

Первичная меланома пищевода – чрезвычайно редкое злокачественное новообразование, оценочная распространенность которого составляет 0,0036 случая на миллион в год. Прогноз заболевания неблагоприятный, у 30–40% больных на момент установления диагноза выявляются метастазы, общепринятые подходы к лечению в настоящее время недостаточно разработаны. В статье представлен обзор литературы и описано клиническое наблюдение пациента с первичной меланомой пищевода.

Ключевые слова: *первичная меланома пищевода, меланоциты, меланобласты, меланоз пищевода, эндоскопия, эндосонография*

Первичная меланома пищевода (ПМП) – крайне редкое злокачественное новообразование, развивающееся из меланоцитов базального слоя слизистой оболочки, на которое приходится 0,5% всех внекожных форм меланомы. Оценочная заболеваемость составляет 0,0036 случая на миллион в год [1]. В структуре злокачественных новообразований пищевода меланома не превышает 0,1–0,5% [2]. Частота встречаемости ПМП наиболее высока среди населения Японии и, возможно, коррелирует с повышенной распространенностью меланоза пищевода (МП) в указанной группе [3]. По всему миру было описано не более 400 случаев, большинство из которых представляют собой клинические наблюдения [4]. ПМП преимущественно встречается у мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1,6–2:1) в возрасте 60–70 лет, несколько чаще среди населения Японии [5]. Опухоль преимущественно локализуется в средней и нижней трети пищевода. Прогноз ПМП неблагоприятный, в большинстве случаев заболевание диагностируется на поздней стадии, на момент установления диагноза у 30–40% пациентов выявляются метастазы. По данным S. Gao и соавт., средняя выживаемость пациентов с ПМП составляет 18,1 месяца [6].

Этиология и теории патогенеза ПМП

В настоящее время связь между ПМП и известными канцерогенами, такими как алкоголь и табакокурение, не установлена, также не изучены фоновые за-

болевания и состояния, предшествующие развитию ПМП. В качестве последних рассматриваются само наличие у части пациентов единичных меланоцитов в слизистой пищевода и МП.

Первоначально возможность существования меланомы пищевода как первичной опухоли подвергалась сомнению, предполагалось, что она является вторичной и развивается в результате миграции патологических клеток из другой локализации, например из полости рта. В 1963 г. S. De La Pava и соавт. на основании изучения 100 образцов нормальной слизистой оболочки пищевода обнаружили, что в базальном слое в четырех случаях присутствуют меланобласты и меланоциты. Полученные результаты впервые обосновали потенциальную возможность развития ПМП [7]. В настоящее время известно, что меланоциты развиваются из эмбрионального дорзального нервного гребешка, откуда перемещаются в различные органы и ткани: эпидермис, дерму, центральную нервную систему, надпочечники, радужную оболочку глаза, внутреннее ухо, а также в глубокие слои слизистых оболочек дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, образуя субпопуляции меланоцитов с различным мутагенным потенциалом [8]. K. Ohashi и соавт. провели сравнительный анализ количества и распределения меланоцитов у пациентов с неизменным пищеводом (65 человек) и при карциноме пищевода (127 человек). Меланоциты были выявлены в нижних отделах пищевода у 8% пациен-



тов первой группы и 29,9% пациентов с карциномой пищевода, преимущественно в неизменном эпителии вокруг новообразования [9].

Помимо единичных меланоцитов в ряде случаев выявляются скопления пигментных клеток – меланоз пищевода. МП – пролиферация неатипичных меланоцитов в базальном слое слизистой оболочки пищевода. При эндоскопическом скрининге в Японии и Индии МП был выявлен у 0,1 и 2,1% обследованных соответственно [10, 11]. По данным аутопсий, МП был выявлен у 4% в США и 7,7% в Японии [7].

МП, по некоторым данным, наблюдается у 7,7% здоровых людей [9], преимущественно у мужчин, и, как правило, в средней и нижней трети пищевода [12]. Гендерные характеристики и предпочтительная локализация МП соответствуют ПМП. Помимо указанных общих характеристик 25–30% ПМП сопровождаются МП [13, 14]. Эти данные указывают на то, что МП потенциально может рассматриваться в качестве предшественника ПМП. Однако до настоящего времени описано только два наблюдения, в которых удалось проследить развитие МП до ПМП [15]. В обоих случаях наблюдалось нарастание меланоза за период наблюдения. Предполагается, что прогрессивно нарастающий меланоз может считаться признаком злокачественного новообразования. По данным Т. Oshiro и соавт., развитие МП ассоциируется с хроническим эзофагитом, гиперпластическими изменениями и акантозом [16]. Так, установлено, что под действием кислого рефлюкса при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни хроническое воспаление слизистой пищевода и гиперпластические изменения приводили к распространению меланоза, а соответственно и риску прогрессирования до ПМП [17].

Клиническая картина и диагностика ПМП

Клинические проявления ПМП на ранней стадии полностью отсутствуют, опухоль пищевода выявляется при эндоскопическом обследовании пациентов, предъявляющих жалобы на прогрессирующую дисфагию, одиофагию и гематемезис. Во всех описанных в литературе случаях диагноз ПМП был установлен на стадии, когда имелись множественные метастазы. Эндоскопическое исследование пищевода – основной метод, позволяющий выявить ПМП. При эзофагоскопии, в зависимости от размеров образования, можно обнаружить приподнятую, пигментированную опухоль, иногда с участками изъязвления. Пигментация новообразования является характерной чертой ПМП, которая может быть от фиолетового до коричневого цветов, встречаются также и беспигментные формы [1]. При выполнении эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) преимущественно обнаруживается изогипоэхогенное образование [18].

Верификация диагноза ПМП возможна только при морфологическом исследовании, однако биопсия, полученная во время эндоскопии, не всегда информативна, так как более 50% первичных поражений ПМП локализируются в подслизистом слое [19]. В ти-

пичных случаях при исследовании биопсийного материала обнаруживаются гранулы меланина в опухолевых клетках, а также меланоциты в вышележащем эпителиальном слое. Окончательный морфологический диагноз основывается на результатах иммуногистохимического исследования. При ПМП обычно выявляется положительная антителоспецифическая цитоплазматическая реактивность к белкам НМВ-45, S-100 и отрицательная реакция на цитокератин или карциноэмбриональный антиген [20]. Если в пищеводе обнаружена меланома, важно исключить вторичный характер поражения. Следовательно, диагноз ПМП может быть подтвержден только у пациентов без меланомы другой локализации по данным анамнеза и результатам обследования.

Лечение ПМП, возможности профилактики

Общепринятые подходы к лечению ПМП в настоящее время недостаточно разработаны. В большинстве случаев выполняется субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочным стеблем (операция типа Льюиса), при этом пятилетняя выживаемость не превышает 40%, а общая выживаемость – 50–60%, адъювантная химиотерапия для больных ПМП не разработана [21–23].

Для лечения ПМП предпринимались попытки использования различных схем химиотерапии, включавших дакарбазин, цисплатин, темозоломид, однако полученные результаты недостаточно убедительны и в целом химиотерапия признана неэффективной [24].

В исследовании Х. Wang и соавт. получен положительный эффект от применения иммунотерапии ингибиторами PD-1-рецепторов в виде увеличения выживаемости на 12,1 месяца в сравнении с группой пациентов, получавших химиотерапию [25]. Многообещающие результаты получены при применении таргетной терапии при наличии мутаций в локусах генов c-Kit, NRAS, BRAF [26]. В случае KIT-мутации при меланоме прямой кишки отмечен полный ответ на лечение иматинибом [27]. В целом у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене c-Kit частота ответа на лечение иматинибом достигает 30% со средней выживаемостью без прогрессирования три-четыре месяца [28].

По данным D.R. Minor и соавт., из четырех пациентов на фоне лечения сунитинибом у одного была достигнута полная ремиссия в течение 15 месяцев, а у двух были частичные ответы (продолжительность 1 и 7 месяцев) [29].

Поскольку эффективное лечение ПМП в настоящее время не разработано, необходимо более тщательное наблюдение пациентов с МП, особенно в сочетании с эзофагитом или признаками разрастания участков пигментации.

Клиническое наблюдение

Пациент 85 лет обратился за медицинской помощью в связи с жалобами на прогрессирующее затруднение при глотании твердой пищи, эпизоды гематеме-



Рис. 1. Эндоскопия первичной меланомы пищевода (А – осмотр в белом свете; Б – осмотр в режиме NBI)

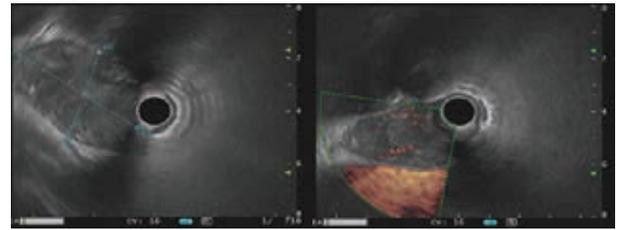


Рис. 3. Сонограммы первичной меланомы пищевода

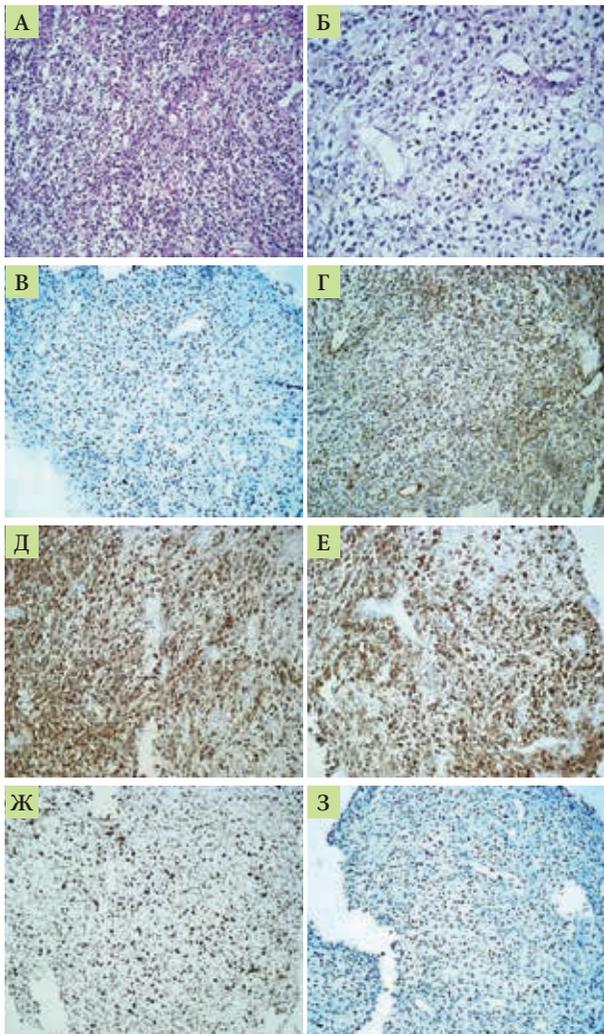


Рис. 2. Гистологическое исследование биопсийного материала новообразования пищевода: А – солидный рост атипичных клеток эпителиоидного типа, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б – переменное эндоплазматическое содержание бурого пигмента, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; В-З – иммунопрофиль опухоли: В – отрицательная ИГХ-реакция с антителами к СК 7, $\times 200$; Г – позитивная ИГХ-реакция с антителами к виментину, $\times 200$; Д – цитоплазматическое окрашивание Melan A, $\times 200$; Е – цитоплазматическое окрашивание HMB45, $\times 200$; Ж – ядерная экспрессия Ki-67, $\times 200$; З – ядерная экспрессия SOX-10, $\times 200$

зиса в течение последних двух месяцев, немотивированную потерю массы тела на 18 кг за шесть месяцев, дискомфорт и тупые боли в правой половине грудной клетки. При эндоскопическом исследовании на уровне 30–32 см от резцов выявлено критическое сужение просвета пищевода за счет неопластического роста. Новообразование располагалось на задней и левой стенках органа, визуализировалось на участке протяженностью 5–6 см, имело темно-коричневый цвет, тусклую, бугристую поверхность с умеренной контактной кровоточивостью (рис. 1). Обзорная микроскопия биопсийного материала выявила морфологические признаки злокачественной опухоли в виде солидного роста атипичных клеток с выраженным ядерным полиморфизмом и оптически пустой цитоплазмой. В отдельных полях зрения на большом увеличении отмечались очаговые скопления бурого пигмента в виде свободных гранул и внутриклеточных включений (рис. 2). Иммунофенотипирование опухоли проводили по результатам оценки экспрессии комплекса моноклональных антител (МКАТ). Наряду с негативной реакцией к цитокератину 7 (СК7) опухолевые клетки экспрессировали виментин и протеин S-100. В качестве панели специфических меланоцитарных маркеров были использованы МКАТ к Melan A, Melan K, HMB-45, SOX-10. В качестве прогностического маркера меланомы исследовали реакцию с Ki-67. Позитивная реакция выявлена в 60% клеток. По результатам прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала с применением иммуногистохимического метода была верифицирована пигментная меланома.

Обследование проведено в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере. Исследование кожных покровов, слизистой полости рта, глаз не выявило подозрений на меланому. Стадирование заболевания выполнено по данным ультразвукового исследования периферических лимфатических узлов, ЭУС, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости. По данным ЭУС, установлено наличие инвазивного роста за пределы адвентиции пищевода с переходом на клетчатку средостения, медиастинальную плевру, доступный для измерения поперечный размер опухоли составил более 4 см (рис. 3). При выполнении МСКТ определено наличие местно-распространенной опухоли пищевода протяженностью 20 см, поперечными размерами 4,8 \times 3,6 см с инвазией перикарда

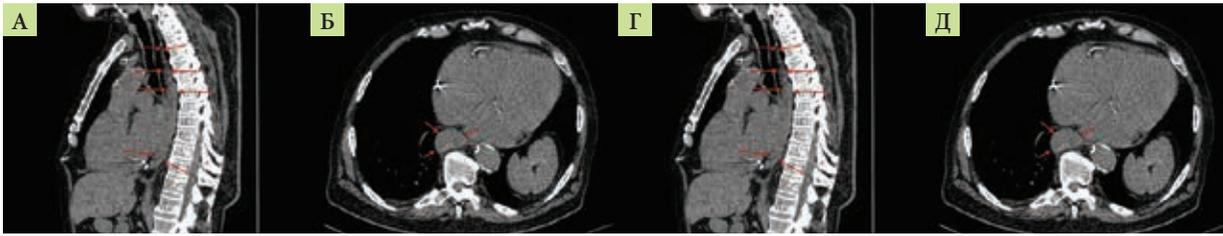


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки с визуализацией первичной меланомы в просвете пищевода (А – сагиттальная проекция; Б – аксиальная проекция; В, Г – измененные регионарные лимфоузлы)

и медиастиальной плевры, наличием увеличенных до 1,5 см по короткой оси медиастиальных и эпигастральных лимфатических узлов, правосторонний гидроторакс с незначительным количеством жидкости (рис. 4). При ультразвуковом исследовании патологических изменений в надключичных, подмышечных, паховых лимфоузлах выявлено не было. На основании полученных данных пациенту установлен клинический диагноз: «злокачественное новообразование средней и нижней трети пищевода С15.4 – пигментная меланома 8720/39 сT4aN1M0, стадия IVA» согласно классификации TNM злокачественных опухолей пищевода.

Мультидисциплинарным консилиумом определена тактика лечения: новообразование оценено как нерезектабельное, но в связи с эпизодами кровотечения из опухоли и нарастанием дисфагии установлены показания для симптоматического лечения – стентирование stenozированного участка пищевода покрытым саморасширяющимся стентом с последующим проведением анти-PD-1-иммунотерапии в течение 12 месяцев.

Заключение

Первичная меланома пищевода – чрезвычайно редкое злокачественное заболевание пищевода, диагностируемое, как правило, на поздней стадии и ха-

рактеризующееся неблагоприятным прогнозом. В описанном нами клиническом наблюдении четко прослеживаются характерные для данного онкологического заболевания черты. Пациент – мужчина 85 лет обратился за медицинской помощью только при выраженных клинических проявлениях – дисфагии, одинофагии, гематемезисе. Проведенное обследование выявило местно-деструктирующий рост опухоли с прорастанием в плевру и средостение на стадии метастатического поражения. Морфологическая верификация диагноза основывалась на иммуногистохимическом исследовании биоптата. На основе данных литературы и представленного клинического наблюдения, а также с учетом стадии заболевания принято решение о невозможности радикального лечения. Очевидно, при обтурации опухолью просвета пищевода улучшить качество жизни пациентов позволяет установка пищевода стента посредством малотравматичных эндоскопических паллиативных вмешательств. Редкая встречаемость и агрессивность ПМП определяют необходимость детального клинико-морфологического изучения каждого случая, обобщения и тщательного анализа данных для определения факторов риска и фоновых заболеваний, разработки эффективных методов ранней диагностики и радикального лечения. ☉

Литература

1. Koga N., Kubo N., Saeki H. et al. Primary amelanotic malignant melanoma of the esophagus: a case report // Surg. Case Rep. 2019. Vol. 5. № 1. P. 1–6.
2. Jora C., Pankaj P., Verma R. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus // Indian J. Nucl. Med. 2015. Vol. 30. № 2. P. 162–164.
3. Destek S., Gul V.O., Ahioglu S., Erbil Y. A rare disease of the digestive tract: esophageal melanosis // Gastroenterol. Res. 2016. Vol. 9. № 2–3. P. 56–60.
4. Bisceglia M., Perri F., Tucci A. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review // Adv. Anat. Pathol. 2011. Vol. 18. № 3. P. 235–252.
5. Hussein A.Y., Parker N.A., Alderson J. Case report: primary melanoma of the gastroesophageal junction // F1000 Research. 2020. Vol. 9. № 490. P. 1–10.
6. Gao S., Li J., Feng X. et al. Characteristics and surgical outcomes for primary malignant melanoma of the esophagus // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. № 1. P. ID 23804.
7. De La Pava S., Nigogosyan G., Pickren J.W., Cabrera A. Melanosis of the esophagus // Cancer. 1963. № 16. P. 48–50.
8. Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., Мяделец О.Д. Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2007. Т. 6. № 4. С. 5–16.
9. Ohashi K., Kato Y., Kanno J., Kasuga T. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects-analysis of factors effecting their increase // Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol. 1990. Vol. 417. № 2. P. 137–143.



10. Ohmori T., Makuuchi H., Kumagai Y., Yamazaki K. Esophageal melanosis (in Japanese) // Shokaki Naishikyo (Endosc. Dig.). 1990. № 2. P. 1158–1159.
11. Sharma S.S., Venkateswaran S., Chacko A., Mathan M. Melanosis of the esophagus. An endoscopic, histochemical, and ultrastructural study // Gastroenterology. 1991. Vol. 100. № 1. P. 13–16.
12. Chang F., Deere H. Esophageal melanocytosis morphologic features and review of the literature // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130. № 4. P. 552–557.
13. Volpin E., Sauvanet A., Couvelard A., Belghiti J. Primary malignant melanoma of the esophagus: a case report and review of the literature // Dis. Esophagus. 2002. Vol. 15. № 3. P. 244–249.
14. Lohmann C.M., Hwu W.J., Iverson K. et al. Primary malignant melanoma of the oesophagus: a clinical and pathological study with emphasis on the immunophenotype of the tumours for melanocyte differentiation markers and cancer/testis antigens // Melanoma Res. 2003. № 13. № 6. P. 595–601.
15. Fukuda S., Ito H., Ohba R. et al. A retrospective study, an initial lesion of primary malignant melanoma of the esophagus revealed by endoscopy // Intern. Med. 2017. Vol. 56. № 16. P. 2133–2137.
16. Oshiro T., Shimoji H., Matsuura F. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus arising from a melanotic lesion: report of a case // Surg. Today. 2007. Vol. 37. № 8. P. 671–675.
17. Chen H., Fu Q., Sun K. Characteristics and prognosis of primary malignant melanoma of the esophagus // Medicine. 2020. Vol. 99. № 28. P. e20957.
18. Namieno T., Koito K., Ambo T. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: diagnostic value of endoscopic ultrasonography // Am. Surg. 1996. Vol. 62. № 9. P. 716–718.
19. Sun H., Gong L., Zhao G. et al. Clinicopathological characteristics, staging classification, and survival outcomes of primary malignant melanoma of the esophagus // J. Surg. Oncol. 2018. Vol. 117. № 4. P. 588–596.
20. Liu H., Yan Y., Jiang C.M. Primary malignant melanoma of the esophagus with unusual endoscopic findings: a case report and literature review // Medicine. 2016. Vol. 95. № 17. P. e3479.
21. Израилов Р.Е., Титов К.С., Кононец П.В. и др. Первичная меланома пищевода // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 5. С. 110–111.
22. Петрушко Н.М., Малькевич В.Т., Баранов А.Ю. Первичная меланома пищевода // Онкологический журнал. 2017. Т. 11. № 1. С. 73–78.
23. Титов К.С., Долгопятов И.А., Аскерова З.М., Атрощенко А.О. Первичная меланома желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) // Колопроктология. 2017. № 2. С. 94–99.
24. Киселев Н.М., Бобров Н.В., Кучин Д.М. и др. Первичная меланома пищевода. Обзор литературы, клиническое наблюдение // Злокачественные опухоли. 2019. Т. 9. № 4. С. 42–48.
25. Wang X., Kong Y., Chi Z. et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: a retrospective analysis of clinical features, management, and survival of 76 patients // Thorac. Cancer. 2019. Vol. 10. № 4. P. 950–956.
26. Abdo J., Agrawal D.K., Mittal S.K. «Targeted» chemotherapy for esophageal cancer // Front. Oncol. 2017. Vol. 7. № 63.
27. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 12. P. 2046–2051.
28. Domingues B., Lopes J.M., Soares P., Populo H. Melanoma treatment in review // Immunotargets Ther. 2018. № 7. P. 35–49.
29. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M. et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 5. P. 1457–1463.

Primary Esophageal Melanoma

A.A. Sutyagin¹, S.V. Shchelochkov, PhD², O.N. Guskova, PhD², T.D. Shchelochkova, PhD², D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2, 3, 4}

¹ Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

² Tver State Medical University

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Sergey V. Shchelochkov, workmedbox@gmail.com

Primary esophageal melanoma is an extremely rare malignancy with an estimated prevalence of 0.0036 cases per million per year. The prognosis of the disease is unfavorable, in 30-40% of patients metastases are detected at the time of diagnosis, generally accepted approaches to treatment are currently insufficiently developed. The article presents the review of the literature and describes the clinical case of a patient with primary esophageal melanoma.

Key words: primary esophageal melanoma, melanocytes, melanoblasts, esophageal melanosis, endoscopy, endosonography



Единство и различие стратегии клинического питания и нутритивной поддержки больных хроническим панкреатитом: национальные рекомендации и рекомендации ESPEN

¹ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

³ Ильинская больница

⁴ Тверской государственный медицинский университет

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Т.Н. Кузьмина, к.м.н.^{1,2}, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}, М.А. Кирюкова¹, М.В. Малых¹, М.В. Чеботарева^{1,2}, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.³, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,4,5}

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Кузьмина, t.kuzmina@mknc.ru

Для цитирования: Кузьмина Т.Н., Никольская К.А., Кирюкова М.А. и др. Единство и различие стратегии клинического питания и нутритивной поддержки больных хроническим панкреатитом: национальные рекомендации и рекомендации ESPEN // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 76–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-76-90

Нутритивная поддержка является одним из дополнительных методов лечения последствий внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы на фоне хронического панкреатита. Оценка риска нутриционной недостаточности у пациентов данной категории, своевременная диагностика и коррекция базируются на использовании наиболее оптимальных методов и схем терапии. В статье представлен обзор и анализ недавно опубликованных рекомендаций Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (англ. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) по нутриционной поддержке больных хроническим панкреатитом.

Ключевые слова: хронический панкреатит, нутритивная поддержка, ESPEN

В 2020 г. Европейской ассоциацией клинического питания и метаболизма (ESPEN) опубликованы клинические рекомендации по нутритивной поддержке больных острым и хроническим панкреатитом (ХП) [1]. В связи с тем что до сих пор окончательно не сформирован междисциплинарный российский консенсусный документ по нутритивной поддержке пациентов с ХП, группой соавторов данной публикации был проведен сравнительный анализ европейского гайдлайна и ряда отечественных публикаций разного уровня, транслированный через призму традиционных врачебных решений и мнений ученых России. Сопоставление предлагаемой стратегии применения нутриционной коррекции проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) на фоне ХП поможет врачам гастроэнтерологам, терапевтам, хирургам оптимизировать данный дополнительный метод лечения и предотвратить тяжелые расстройства нутриционного статуса

пациентов с этой патологией. Важно выявить спорные моменты, особенно касающиеся отдельных наиболее сложных клинических состояний больных ХП и их нутриционного статуса, определить оптимальное решение данной проблемы.

Каковы риски развития мальнутриции у больных ХП?

Риск развития мальнутриции при ХП высокий, и это состояние часто встречается у данной группы больных (*сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

ХП – это заболевание, характеризующееся прогрессирующим развитием необратимых изменений на фоне воспаления поджелудочной железы (ПЖ), приводящего к перманентному структурному повреждению ткани ПЖ и индукции фиброгенеза, что в свою очередь может клинически проявляться абдоминальной болью и признаками экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [2–3].

Мальнутриция представляет собой позднее, но крайне важное проявление ХП и зависит от степени тяжести и продолжительности течения заболевания. В манифестации ВНПЖ и мальнутриции у больных алкогольным и идиопатическим ХП наблюдается ряд различий. Латентный период до появления первых жалоб и симптомов, характерных для ХП, включающих в себя боль и мальабсорбцию/мальнутрицию, составляет от пяти до десяти лет при алкогольном панкреатите, однако этот срок может быть длиннее при панкреатите неалкогольной этиологии. Несмотря на неоднородность данных, существует очевидный риск развития мальнутриции у пациентов с любой этиологией ХП [3–5]. Средний или высокий риск развития мальнутриции по шкале Универсального скрининга мальнутриции (англ. Malnutrition Universal Screening Tool, MUST), равный единице или выше, был выявлен у 31,5% пациентов [6]. Аналогично в исследовании с участием амбулаторных пациентов с ХП недостаточная масса тела и нутритивный риск были диагностированы у 26% пациентов [7].

В то же время в проспективном когортном исследовании с включением 62 пациентов с ХП и 66 пациентов контрольной группы было показано, что более чем у половины пациентов с ХП наблюдались избыточный вес или ожирение [8]. Тем не менее у пациентов с ХП по сравнению с контрольной группой были выявлены достоверные различия в тестах оценки мышечной силы.

У больных ХП при снижении массы тела от умеренной до тяжелой степени сокращение тощей массы тела и саркопении могут стать причиной уменьшения функциональной активности пациента, что потенциально влияет на качество жизни [9]. Кроме того, ВНПЖ приводит к повышению риска значительной потери костной массы и тяжелого остеопороза [10, 11]. Результаты проспективного исследования [9] с участием 182 пациентов с ХП показали, что саркопения была диагностирована у 17% пациентов (у 74% пациентов с ХП индекс массы тела (ИМТ) был выше 18,5 кг/м²). За период наблюдения было выявлено, что наличие саркопении было ассоциировано с повышенным риском госпитализации (отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–5,0; $p = 0,07$), увеличением срока пребывания в стационаре ($p < 0,001$) и снижением выживаемости (отношение рисков (ОР) 6,7; 95% ДИ 1,8–25,0; $p = 0,005$).

Метаанализ по оценке частоты встречаемости саркопении, включивший в себя семь исследований и 604 пациентов с ХП, продемонстрировал более высокую частоту регистрации саркопении – 42,09% (95% ДИ 27,845–57,055) [12].

Каковы причины мальнутриции у больных ХП?

Основными причинами мальнутриции при ХП являются ВНПЖ, абдоминальная боль, злоупотребление алкоголем, сниженное потребление пищи, сахарный диабет и курение (*сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*).

У больных ХП на риск развития дефицита питательных веществ и мальнутриции одновременно влияют ряд факторов. Прежде всего недостаточность ПЖ (внешнесекреторная, но часто и эндокринная) может привести к нарушению пищеварения и мальабсорбции. Клинические симптомы ВНПЖ включают в себя стеаторею, боль в животе, снижение массы тела и мальнутрицию. У 50% больных ХП наблюдается увеличение расхода энергии в состоянии покоя, что приводит к отрицательному энергетическому балансу и недостаточности питания [13].

Наконец, боль в животе, которая часто встречается у пациентов с ХП, может приводить к сокращению и неполноценности рациона питания и способствовать развитию мальнутриции. Табакокурение является независимым фактором риска развития ХП, а также может быть модификатором заболевания, действуя синергично с приемом алкоголя, и, следовательно, вносит свой вклад в качестве фактора риска мальнутриции [2].

Авторы национального российского руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] рассматривают недостаточность питания как частое осложнение алкогольного, идиопатического ХП, связывая развитие мальнутриции с реализацией нескольких механизмов: инактивация пищеварительных ферментов из-за ацидификации двенадцатиперстной кишки и преципитации желчных кислот, нарушения полостного пищеварения; ограничение приема пищи из-за страха постпрандиального усиления боли; снижение активности эндогенной антиоксидантной системы; воздействие ксенобиотиков (алкоголь, никотин, токсические соединения); осложненное течение ХП (сахарный диабет, псевдокисты ПЖ и рак ПЖ). Российский консенсус (2017) по диагностике и лечению ХП сохраняет прежнюю концепцию. Значение нутриционной недостаточности, развивающейся на фоне ХП, все еще недооценивается на современном этапе [14, 15].

Какие диагностические исследования предпочтительны для оценки статуса питания у пациентов с ХП?

Оценка нутриционного статуса должна быть комплексной с учетом клинических проявлений, антропометрических параметров, лабораторных и специальных инструментальных тестов. Не следует использовать только ИМТ, поскольку изолированно данный показатель не позволяет оценить саркопению у пациентов с ХП и ожирением (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*).

В исследованиях, посвященных оценке мальнутриции, выявлено несколько биохимических биомаркеров, которые связаны с данным состоянием [16]. В исследованиях распространенности мальнутриции сообщалось о ее различных симптомах. S.S. Olesen и соавт. в поперечном исследовании 166 пациентов с ХП определили, что недостаточная масса тела была диагностирована у 26% пациентов [7]. В то же время,

по данным S.N. Duggan и соавт., более половины пациентов из проспективного контролируемого когортного исследования ($n = 128$) попадали по оценке ИМТ в категорию пациентов с избыточной массой тела/ожирением [8]. При этом у пациентов часто отмечали снижение объема мышечной массы и пониженный функциональный статус, оцененный с помощью динамометрических тестов, по сравнению со здоровыми людьми. Следовательно, ИМТ изолированно не может считаться адекватным методом оценки статуса питания. Снижение веса в процентах считается более надежным индикатором дебюта мальнутриции и связано с более высокими рисками периоперационных осложнений при выполнении хирургического вмешательства [17].

Таким образом, комплексная оценка статуса питания позволяет диагностировать начальную мальнутрицию, саркопению и дефицит микронутриентов, своевременная верификация которых в комбинации с клиническими биомаркерами определяет вероятность неблагоприятного прогноза заболевания.

Авторы национального российского руководства «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] считают, что у больных ХП крайне сложно диагностировать начальные стадии мальнутриции. На более поздних стадиях имеются отклонения в составе тела, которые можно выявить при помощи метода БИМ (биоимпедансного анализа состава тела). Российский консенсус (2017) [15] по диагностике и лечению ХП предлагает оценивать нутриционный статус, особенно на фоне проведения заместительной ферментной терапии (ЗФТ), с помощью блока биомаркеров: увеличение ИМТ и массы тела, уровней витамина Е, ретинол-связывающего белка, преальбумина.

Как часто больным ХП проводят скрининг на дефицит витаминов, микроэлементов и макронутриентов?

Пациенты должны проходить скрининг дефицита витаминов, микроэлементов и макронутриентов не реже одного раза в год. Лицам с тяжелым основным или сопутствующими заболеваниями или неконтролируемой мальабсорбцией назначение скрининга может требоваться чаще (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Больные ХП подвержены высокому риску мальнутриции как с точки зрения дефицита массы тела, так и с точки зрения изменения его состава [8]. Мальнутриция существенно снижает качество жизни [7, 18] и выживаемость после оперативного лечения [19]. Нутритивная поддержка может улучшить параметры нутритивного статуса и влияет на уменьшение интенсивности абдоминальной боли [20]. В этой связи для своевременного начала нутритивной поддержки необходимо регулярно проводить нутриционный скрининг. Недостаток витаминов и микроэлементов (витамины В₁₂, фолиевая кислота, витамины А, D и Е, цинк, селен, железо) хорошо описан у пациентов с ВНПЖ. Дефициты проявляются по-разному: в некоторых

исследованиях сообщается о снижении уровней лабораторных маркеров [8, 10, 21], а в некоторых клинических случаях – о заболеваниях, манифестирующих клинически, в том числе о куриной слепоте [22]. Однако рекомендаций о частоте обследований или о вероятных сроках развития дефицита витаминов и микроэлементов не опубликовано. Поскольку дефицит микроэлементов клинически проявляется только на поздней стадии, для выявления ранних его признаков необходимо проводить регулярный скрининг.

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП (2017) [15] нет четкого указания на периодичность скрининга пациентов с ХП, так как течение этого заболевания отличается разной степенью тяжести проявлений мальнутриции, что требует персонализированного подхода к каждому пациенту.

Какие рекомендации относительно диеты и употребления белков, жиров и углеводов следует давать пациентам с ХП?

Пациентам с ХП не нужно соблюдать ограничительную диету (*сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 94%*).

Больным ХП с нормальным статусом питания следует придерживаться сбалансированного рациона питания (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 94%*).

Больным ХП с нарушением статуса питания следует рекомендовать употреблять пищу с высоким содержанием белка и калорий в виде пяти-шести небольших приемов пищи в день (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 94%*).

Пациентам с ХП следует избегать диеты с очень высоким содержанием клетчатки (*степень рекомендации В – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 91%*).

У пациентов с ХП нет необходимости в ограничении пищевых жиров, за исключением случаев, когда стеаторея не купируется другим образом (*сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Существует крайне мало данных, позволяющих описать оптимальную диету для пациентов с ХП. Исторически пациентам рекомендовали диету с низким содержанием жиров. Данные исследований в Нидерландах показывают, что 48–58% пациентов все еще придерживаются таких рекомендаций и ограничивают потребление жиров [11, 24]. Международными руководствами при ХП рекомендуется питаться полноценно в рамках сбалансированного рациона и избегать ограничения жиров [2, 25]. В небольших исследованиях продемонстрировано, что у пациентов с очень легкой формой заболевания ПЖ, которые не употребляли алкоголь регулярно и соблюдали диету с очень низким содержанием жиров (< 20 г жира в день), наблюдалось уменьшение симптомов диспепсии [26]. Также было показано, что пациентам, которые придерживались диеты с высоким содержанием

жиров, диагноз ХП был установлен в более молодом возрасте и вероятность развития продолжительной абдоминальной боли оказалась выше [26], что указывает на потенциальную роль жиров в начальном развитии ХП. Однако после того как диагноз ХП был установлен, различий в тяжести или частоте осложнений заболевания выявлено не было. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором сравнивали наблюдение специалиста по питанию и назначение биологически активных добавок (БАД) с пищей в когорте из 60 пациентов с ХП и мальнутрицией, была показана хорошая переносимость нутритивной поддержки, в которой 33% энергии пациенты усваивали из жиров [20]. У больных, получавших нутритивную поддержку, наблюдалось улучшение статуса питания и уменьшение интенсивности боли при отсутствии каких-либо побочных эффектов [20].

Пациенты, соблюдающие диету с очень высоким содержанием клетчатки, сообщали об усилении метеоризма. В небольшом исследовании ($n = 12$) у пациентов с ХП на фоне такой диеты отмечено увеличение массы стула в сутки и потери жиров с ним. Это исследование показало, что диета с очень высоким содержанием клетчатки может снижать эффективность ЗФТ, что приводит к мальабсорбции. Таким образом, этой группе пациентов диета с очень высоким содержанием клетчатки не рекомендуется [27].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] очень подробно изложены диетические рекомендации с описанием стандартной диеты с механическим, химическим щажением и диеты с повышенным содержанием белка. Даны указания по соблюдению потребления определенного объема жидкости, калоража. Рекомендовано включать в рацион 40–60 г в сутки жира, 80–90 г в сутки белка, 300–350 г в сутки углеводов. Диета с повышенным содержанием белка предполагает употребление его до 110–120 г. Российский консенсус по диагностике и лечению ХП рекомендует ограничение жиров только в случае нарушения их усвоения, несмотря на оптимизированную ЗФТ [14].

Показаны ли пациентам с ХП биологически активные добавки к пище со среднецепочечными триглицеридами или без них?

Биологически активные добавки к пище должны назначаться пациентам со сниженным статусом питания только в том случае, если перорального питания недостаточно для достижения целевых значений калорийности и белка (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*). Если добавление ЗФТ в достаточных дозах и исключение избыточного бактериального роста не привели к облегчению симптомов мальабсорбции и сопровождающих ее симптомов, можно назначать БАД со среднецепочечными триглицеридами (англ. medium-chain triglycerides, МСТ) (*степень рекомендации 0 – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*). Эффективность таких БАД у пациентов с ХП изучали в нескольких исследованиях. В одном из них

было показано, что 80% пациентов можно назначать лечение в виде диеты и ЗФТ, остальные же нуждаются в дополнительном употреблении пероральных пищевых добавок с триглицеридами [4]. БАД могут быть полезны истощенным пациентам с ХП, особенно если целевые значения по калорийности и потреблению белка не могут быть достигнуты с помощью обычного питания и коррекции рациона диетологом. БАД представляют собой простой способ увеличить потребление нутриентов с пищей, но долгосрочная приверженность лечению в этом случае может быть затруднена. РКИ, посвященные относительной эффективности различных смесей (например, стандартных или пептидных с МСТ), нами не были найдены. Однако для пациентов с ВНПЖ энтеральное питание, состоящее из предварительно гидролизированных молекул и смеси длинноцепочечных жирных кислот и МСТ, теоретически может иметь потенциальное преимущество, так как абсорбция МСТ в меньшей степени зависит от активности липазы [28]. Уменьшение потребления жира с пищей или замена диетического жира на МСТ может привести к снижению потребления энергии и, следовательно, к отрицательному энергетическому балансу. Помимо этого, МСТ имеют неприятный вкус и их применение может вызывать такие побочные эффекты, как судороги, тошнота и диарея. До настоящего времени какого-либо явного преимущества МСТ по сравнению со стандартными длинноцепочечными триглицеридами при использовании вместе с ЗФТ в исследованиях показано не было [28]. В одном РКИ изучали эффективность БАД у пациентов с ХП и тяжелым нарушением статуса питания [20]. В результате коррекции рациона под наблюдением специалиста по питанию были получены те же результаты, что и при использовании коммерческой добавки, обогащенной МСТ. Пациенты в обеих группах также получали ЗФТ, поэтому объяснить больший набор массы тела в группе, получавшей МСТ, только наличием ЗФТ в схеме лечения невозможно. Если в плане лечения рассматривается добавление МСТ, их дозу следует медленно увеличивать в зависимости от переносимости пациентом.

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] рекомендовано включать МСТ при наличии постпрандиальных болей, но данный вид жиров имеет меньшую энергетическую ценность и может привести к ухудшению вкусовых качеств еды, способствует снижению приверженности диете и повышению психоэмоционального напряжения в целом. В Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП [14] не рекомендуется дополнительное использование МСТ, так как убедительных доказательств их эффективности не получено.

Когда пациентам с ХП показано назначение добавок витаминов и микроэлементов (вне профилактики остеопороза)?

Уровни жирорастворимых (А, D, Е, К) и водорастворимых (витамины B₁₂, фолиевая кислота, тиамин) ви-

таминов и минералов (магний, железо, селен и цинк) следует контролировать (если есть возможность) и восполнять их дефицит, если таковой диагностирован или зарегистрированы его клинические симптомы. Добавки следует предлагать пациентам с установленной мальабсорбцией (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 95%*).

Распространенность дефицитов жирорастворимых витаминов составляет 3–14,5% для витамина А, 58–77,9% для витамина D, 9–24% для витамина Е и 13–63% для витамина К [8, 10, 29]. В проспективном контролируемом когортном исследовании 128 пациентов и 66 здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по возрасту/полу, 14,5 и 24,2% имели дефицит витаминов А и Е соответственно. Причем различие было статистически значимым по сравнению с контрольной группой. У 19% пациентов концентрация витамина А в сыворотке была повышена [8]. Это необходимо принимать во внимание, поэтому добавление всех жирорастворимых витаминов всем пациентам с ХП вслепую не рекомендуется.

Дефицит водорастворимых витаминов у больных ХП встречается реже. Исследование с участием 301 пациента с ХП и 266 человек контрольной группы показало, что у пациентов с ХП концентрации витаминов А, D и Е были статистически значимо ниже, однако уровень витамина В₁₂ в подгруппах не различался [10]. Аналогично в другом когортном исследовании с участием 114 пациентов с ХП (33% с ВНПЖ) не было выявлено статистически значимого дефицита витамина В₁₂ (0%) и фолиевой кислоты (2,2%) [33].

Следует учитывать развитие вторичного дефицита тиамина при сопутствующем алкоголизме [16]. В некоторых исследованиях «случай – контроль» у больных ХП отмечался дефицит минералов и микроэлементов, были выявлены более низкие уровни цинка, селена [16] и магния [30]. Более того, низкий уровень магния, по-видимому, был связан с ВНПЖ [30].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] рекомендовано при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности витаминов А, D, Е, К и группы В дополнительный прием 600 мкг органического селена, 540 мг витамина С, 9000 МЕ бета-каротина, 270 МЕ альфа-токоферола и 2 г метионина. Российский консенсус по диагностике и лечению ХП [14] рекомендует их применять только при явных клинических проявлениях или серологическом скрининге.

Когда пациентам с ХП показано энтеральное питание и как его следует вводить?

Энтеральное питание (ЭП) следует назначать пациентам с мальнутрицией, у которых проведение пероральной нутритивной поддержки оказалось неэффективно (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*). ЭП следует вводить через назоюнональный зонд пациентам с болевым синдромом, стойкой тошнотой или рвотой и стенозом выходного отдела (*степень реко-*

мендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%).

Пациентам, которым проведение ЭП требуется на срок более 30 дней, его введение может обеспечиваться путем выполнения перкутанной эндоскопической гастростомии с еюнальной экстензией (англ. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal Extension, PEG-J) или прямой чрескожной эндоскопической еюностомии/хирургической еюностомии (англ. Direct Percutaneous Endoscopic Jejunostomy, DPEJ) (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*).

Если стандартные формулы смесей для ЭП не переносятся пациентом, ему могут быть назначены полуэлементные формулы с МСТ (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 94%*).

ЗФТ следует назначать пациентам, которым требуется проведение ЭП, если есть признаки ВНПЖ (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Пероральная нутритивная поддержка под наблюдением специалиста по питанию обычно эффективна в отношении улучшения нутритивного статуса у пациентов с ХП [20]. ЭП показано примерно 5% пациентов с ХП [5]. Показания к ЭП основаны на результатах нескольких когортных исследований, а РКИ отсутствуют [2]. В четырех ретроспективных сериях была продемонстрирована эффективность ЭП у пациентов с ХП в отношении увеличения веса и контроля боли [31–34]. Два из них включали соответственно 58 [32] и 50 [34] пациентов, которым был установлен назоюнональный зонд. Длительное питание через PEG-J или DPEJ получали 57 [31] и 58 пациентов [33]. Все исследования показали, что этот тип нутритивной поддержки у пациентов с ХП безопасен и эффективен, даже в случае стеноза выходного отдела желудка [33, 34].

Данные высокого качества относительно применения энтеральных смесей с различными составами у пациентов с ХП малочисленны. Однако есть основания полагать, что полуэлементные энтеральные смеси с МСТ более адаптированы для еюнального питания по сравнению с полимерными смесями [35]. В двух из вышеупомянутых исследований [33, 35] полуэлементные смеси показали хорошую переносимость. Тем не менее стоимость этих смесей выше, а данные об экономической эффективности отсутствуют. Пациентам с ВНПЖ, у которых не наблюдается улучшения при применении полуэлементных смесей, ферментные препараты можно вводить вместе со смесью [36]. В таком случае выполняется вскрытие капсул и растворение ферментных микросфер в загущенной кислой жидкости (густой фруктовый сок или фруктовый сок, сравнимый по густоте с фруктовым нектаром, используемый при дисфагии) для введения через зонд.

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] даны рекомендации по приему энтеральных питательных смесей для повышения пищевой и биологической ценности рациона с учетом особенности клиниче-

ского течения ХП: при стойкой гипергликемии (более 7 ммоль/л) вводят специальную смесь, не содержащую глюкозу; при благоприятном течении ХП назначают стандартную формулу смесей. Российский консенсус по диагностике и лечению ХП [14] рекомендует при назначении препаратов парентерального питания (ПП) и ЭП базироваться не на степени тяжести мальдигестии, а на основании изменения показателей нутриционного статуса.

Когда пациентам с ХП показано парентеральное питание и как оно должно вводиться?

Парентеральное питание может быть назначено пациентам со стенозом выходного отдела желудка, пациентам с осложнением в виде свищей или в случае непереносимости ЭП (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*). Для ПП предпочтительным путем введения является центральный венозный доступ (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

ПП редко используется у пациентов с ХП [2, 5]. ЭП сохраняет иммунную функцию и архитектуру слизистой оболочки и снижает вероятность гипергликемии, в то время как ПП в том числе увеличивает риск катетер-ассоциированных инфекций и септических осложнений [4]. Таким образом, ПП показано только тогда, когда применение ЭП невозможно (например, при обструкции выходного отдела желудка, необходимости декомпрессии желудка, невозможности введения зонда в тощую кишку или наличии осложненного свища) или когда целевые значения по питанию достигаются посредством ЭП только частично. ПП в основном назначают на короткий период времени, а исследования результатов долгосрочного назначения отсутствуют. В этом случае стандартный питательный раствор следует вводить посредством центрального венозного доступа, например, через периферически вводимый центральный венозный катетер. Противопоказания к ПП не отличаются от общих противопоказаний к лечебному питанию.

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» [23] рекомендовано рассматривать применение ПП при возникновении постпрандиальной воспалительной реакции, рвоты, тошноты.

Каковы показания для начала ЗФТ у пациентов с ХП?

ЗФТ следует начинать, когда ВНПЖ проявляется клинически или есть признаки мальабсорбции/мальнутриции по данным лабораторных исследований. Точная оценка статуса питания обязательна для выявления признаков мальабсорбции (*степень рекомендации А – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

ВНПЖ определяется как недостаточная секреция ферментов ПЖ (ацинарная функция) и/или бикарбоната натрия (протоковая функция) [2]. Диагностика ВНПЖ может быть сложной практической задачей, потому что функция и секреция зависят не толь-

ко от количества или качества сохранной ткани ПЖ [37], но также от сложных механизмов ее стимуляции [38]. Более того, в современной литературе используются различные лабораторные маркеры ВНПЖ и их референсные значения [39]. По этим причинам сообщается о широком диапазоне (от 22 до 94%) показателей распространенности ВНПЖ среди больных ХП [6, 16]. Наиболее частым клиническим признаком ВНПЖ является стеаторея [40], определяемая по наличию жира в стуле и обычно проявляющаяся метеоризмом, вздутием живота, диспепсией, позывами к дефекации и схваткообразной болью в животе. В систематическом обзоре 14 исследований эффективности ЗФТ у пациентов с ХП и ВНПЖ коэффициент абсорбции жира составил < 80%, а абсорбция жира в кале – менее 7–15 г в день [39]. Явная стеаторея отсутствует, если нет тяжелой или декомпенсированной ВНПЖ (когда секреция липазы ПЖ составляет менее < 10% от нормы). Однако отсутствие явной стеатореи не всегда является показателем адекватной абсорбции и нормального нутритивного статуса. ВНПЖ тесно связана с изменениями показателей биохимического анализа крови и клиническими признаками нутриционной недостаточности [41]. Лечение ВНПЖ включает в себя заместительную терапию ферментами ПЖ, которые следует использовать для поддержания массы тела и лечения симптомов диспепсии [42]. Осведомленность о ВНПЖ среди многих врачей за пределами специализированных центров, особенно среди врачей первичной медико-санитарной помощи, оставляет желать лучшего [24]. Следовательно, причина симптомов у пациентов с ВНПЖ может быть не диагностирована или таким пациентам могут рекомендовать диетические ограничения для лечения клинических проявлений мальабсорбции. Проведенное исследование показало, что пациенты в основном отмечали неудовлетворенность в отношении сложности лечения диспепсических симптомов, соблюдения правильного рациона питания и пищеварения. Действительно, многие из таких пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, ссылались на задержки оценки статуса питания и начала ЗФТ, что вызывало дополнительный стресс, которого можно было бы избежать [43]. Отсутствие лечения ВНПЖ пагубно влияет на качество жизни пациентов [44]. Поскольку количественное измерение фекального жира часто не проводится, рекомендуется начинать ЗФТ при наличии клинических признаков мальабсорбции или антропометрических и/или биохимических признаков нутриционной недостаточности [4, 32, 44]. Такие признаки включают в себя потерю веса, изменение состава тела при биомпедансном анализе и снижение уровней маркеров нутритивного статуса (альбумин, холинэстераза, преальбумин, ретинол-связывающий белок и магний) [30]. Хотя предполагается, что стеаторея является наиболее важным клиническим проявлением ВНПЖ, в нескольких исследованиях показано снижение всасывания жирорастворимых витаминов даже у пациентов с ВНПЖ от легкой до умеренной степени тяжести [45].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) также является недостаточно диагностируемым осложнением ВНПЖ. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП при ВНПЖ, отличаются от таковых при метаболическом синдроме, поскольку в первом случае состояние связано с нарушением всасывания таких незаменимых аминокислот, как холин, что в свою очередь приводит к снижению содержания в плазме аполипопротеина В [46], главного компонента липопротеинов низкой плотности.

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» [23] рекомендовано ЗФТ применять с каждым приемом пищи и энтеральных питательных смесей при выраженных признаках внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, полифекалия), при наличии значимой редукции массы тела (более 20% обычной или 10% нормальной массы тела) дозы ферментных препаратов увеличивают в 2–4 раза. В Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП [15] рекомендовано применять ЗФТ при наличии в кале жира более 15 г в сутки и при клинических проявлениях мальабсорбции.

Какие ферментные препараты лучше всего использовать для ЗФТ?

Для лечения ВНПЖ следует использовать рН-чувствительные ферментные препараты в виде микросфер с кишечнорастворимой оболочкой (*степень рекомендации А – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Есть несколько препаратов, используемых в качестве ЗФТ, которые лицензированы во всем мире. Все они животного происхождения и содержат в различных концентрациях и соотношениях панкреатические липазу, амилазу, протеазу и другие полученные из поджелудочной железы белки и нуклеиновые кислоты. На эффективность ЗФТ влияет несколько факторов: смешивание с пищей, скорость опорожнения желудка, соединение с химусом и желчными кислотами и быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке [47]. В настоящее время большинство препаратов ферментов ПЖ имеют форму рН-чувствительных капсул с кишечнорастворимым покрытием, содержащих микросферы или таблетки, которые защищают ферменты от кислотности желудочного сока, что позволяет им быстро распадаться при рН > 5,5 в двенадцатиперстной кишке [47]. От обычных порошковых форм или таблеток без кишечнорастворимой оболочки ученые и клиницисты давно отказались, поскольку при этом панкреатические ферменты частично инактивируются пепсином и кислотностью желудочного сока [48]. Эффективность более совершенных форм панкреатина в виде энтеросолюбильных минимикросфер была продемонстрирована в нескольких исследованиях [49–51] и метаанализах [39, 52]. В кокреновском обзоре эффективности препаратов ферментов ПЖ с кишечнорастворимым покрытием у пациентов с ВНПЖ была продемонстрирована более высокая эффективность микросфер по сравнению с таблетками [53]. Было также продемонстрировано,

что минимикросферы диаметром 1,0–1,2 мм обладают более высокой лечебной эффективностью по сравнению с микросферами 1,8–2,0 мм [54]. В другом исследовании сравнивали два препарата панкреатических ферментов с кишечнорастворимой оболочкой: влагоустойчивый, содержащий от 90 до 110% меченой липазы в период срока годности продукта, и потенциально нестабильный в присутствии влаги и разлагающийся с течением времени. Характеристики влагоустойчивого препарата должны были позволить более точное дозирование, что обеспечило бы более предсказуемую терапевтическую эффективность и снизило риск передозировки – потенциального фактора риска фиброзирующей колонопатии. Результаты свидетельствуют о сопоставимой эффективности и безопасности лечения ВНПЖ у пациентов с муковисцидозом [55].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» [23] авторы рекомендуют употреблять быстрорастворимые энтеросолюбильные минимикросферы (панкреатин 10 000–25 000 ЕД липазы). Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита [15] рекомендует принимать ферментные препараты с кислотоустойчивой оболочкой, в том числе энтеросолюбильные минимикросферы с диаметром менее 2 мм. Поскольку выработка собственных ферментов быстро возрастает и может достигать максимума уже через 20–30 минут после приема пищи, одним из требований к современным препаратам панкреатина является быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке [2]. Отметим, что комбинированные препараты панкреатина с компонентами желчи не упоминаются в рекомендациях [2, 17, 29]. Сегодня они представлены в форме таблеток или драже и не соответствуют современным требованиям к ЗФТ. Кроме того, присутствие компонентов желчи значимо расширяет список побочных эффектов и противопоказаний.

Как следует употреблять препараты ЗФТ?

Пероральные ферментные препараты следует потреблять вместе с основными приемами пищи и перекусами (*степень рекомендации В – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Для эффективной работы ЗФТ необходимо смешивание ферментов и химуса [49]. В одном исследовании влияния времени приема ЗФТ в зависимости от приема пищи на мальабсорбцию жира было показано, что оптимальное время приема ферментов – во время или после еды. Не наблюдалось значительных различий в эффективности препаратов, когда пациенты принимали ЗФТ непосредственно перед едой [56]. Многие пациенты предпочитают принимать ЗФТ перед началом еды, поэтому следует рекомендовать распределять капсулы на весь прием пищи при употреблении нескольких капсул или больших порций еды [56, 57].

Какова оптимальная дозировка ферментных препаратов?

Дозировку подбирают индивидуально в зависимости от степени тяжести ВНПЖ и состава пищи.

На практике минимальная доза липазы составляет 20 000–50 000 PhU (фармакологических единиц) липазы (в зависимости от препарата) и должна приниматься вместе с основными приемами пищи, а половина этой дозы – с перекусами (*степень рекомендации А – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Рекомендуемая доза зависит от клинического ответа пациента, но дозу ферментных препаратов и кратность приема необходимо тщательно контролировать, а также модифицировать в зависимости от количества пищи, потребляемой пациентом, режима питания, метода приготовления, размеров порций и прогрессирования заболевания.

Для переваривания обычной еды требуется минимум 30 000 МЕ естественно секретируемой панкреатической липазы. Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% количества липазы, секретируемой физиологически после обычного приема пищи [58]. При этом следует учитывать, что 1 МЕ естественно секретируемой липазы равняется 3 PhU в коммерческих препаратах, а минимальное количество липазы, необходимое для переваривания нормальной еды, составляет 90 000 PhU (эндогенная плюс липаза, вводимая перорально).

Результаты нескольких РКИ показали эффективность ЗФТ в виде минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 40 000 до 80 000 PhU липазы на основной прием пищи и половинной дозы на промежуточный прием пищи [50, 51, 56, 57]. Результаты исследований микросфер с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали аналогичную эффективность доз от 10 000 до 40 000 PhU липазы на прием пищи, что указывает на отсутствие зависимости «доза – реакция» для этих препаратов [60]. При отсутствии достаточного ответа у пациента доза ЗФТ может быть увеличена. Для взрослых максимально допустимой дозы ЗФТ не существует, потому что нет риска передозировки, так как пероральные ферменты ПЖ, превышающие потребности, выводятся со стулом. С осторожностью следует относиться к назначению высоких доз детям, так как у них были описаны случаи развития стриктур толстой кишки после применения высоких доз препаратов замедленного высвобождения с кишечнорастворимым покрытием [61].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» [23] авторы рекомендуют употреблять ферменты в дозе 10000–25000 ЕД липазы за прием пищи или энтеральной питательной смеси, при выраженной ВНПЖ возможно увеличение их до 25000–40000 ЕД липазы. Российский консенсус по диагностике и лечению ХП допускает увеличение дозы ферментов до 75–80 тыс. ЕД липазы на прием пищи, однако при превышении 10–20 тыс. на 1 кг массы тела больного возможен риск развития фиброзирующей коллопатии [15].

Как следует оценивать эффективность ЗФТ?

Эффективность ЗФТ следует оценивать по уменьшению выраженности желудочно-кишечных симптомов и улучшению нутриционных параметров (антропоме-

трических и биохимических). У пациентов, не ответивших на лечение, оценка эффективности лечения должна быть расширена до функциональных тестов ПЖ (экскреция жира в кале или дыхательный тест с 13С-смешанными триглицеридами).

Метаанализ, включающий 14 РКИ [39], показал, что при приеме ЗФТ увеличивался коэффициент всасывания жира, а также снижалась выраженность желудочно-кишечных симптомов по сравнению с исходным уровнем или применением плацебо. В двух открытых расширенных исследованиях длительностью до одного года после завершения основных РКИ, включенных в метаанализ, было продемонстрировано значительное улучшение нутриционных параметров и увеличение массы тела [49]. Обзор опубликованных данных [16] и рекомендации по лечению ХП [2] рассматривают использование нутриционных маркеров в качестве оптимального способа оценки эффективности ВНПЖ. Контролировать рацион и статус питания необходимо регулярно, чтобы максимально поддерживать приверженность пациентов к лечению и обеспечить необходимую частоту наблюдения диетолога и/или нутрициолога пациентам с установленной мальнутрицией [62]. У пациентов с недостаточным ответом оценивать эффективность ЗФТ помогают исследования функциональной активности ПЖ [39]. Дыхательный тест с 13С-смешанными триглицеридами – метод, который способен заменить трудновыполнимые на практике и энергозатратные тесты на экскрецию фекального жира и может использоваться для пациентов, получающих ЗФТ [63].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Российском консенсусе по диагностике и лечению хронического панкреатита [15] приведены критерии эффективности ЗФТ, которые включают в себя уменьшение диспепсического синдрома, прекращение диареи, стабилизацию массы тела, улучшение показателей окислительного стресса и антиоксидантного статуса.

Что делать в случае неудовлетворительного клинического ответа?

В случае неудовлетворительного клинического ответа следует увеличить дозу ЗФТ или добавить ингибитор протонной помпы (ИПП). Если и это не дало результатов, следует исключить другие причины мальабсорбции, такие как синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) (*степень рекомендации В – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*).

Назначение рекомендуемой дозы 20000–50000 PhU липазы с основными приемами пищи продемонстрировало эффективность в отношении симптомов более чем у половины пациентов [39]. При отсутствии достаточного ответа у пациента доза ЗФТ может быть увеличена.

У пациентов с недостаточным ответом на ЗФТ уменьшение секреции желудочного сока с помощью ИПП может привести к значительному улучшению и даже нормализации переваривания жира. Такие результаты были показаны в проспективном когортном исследо-

вании с участием 21 пациента с ХП: 43% имели первичный недостаточный ответ на ЗФТ, а у 29% ответ был достигнут после добавления ИПП [64]. Однако в обзоре, включившем 34 исследования, роста эффективности ЗФТ при добавлении ИПП или антагонистов рецепторов гистамина второго типа отмечено не было [65]. При этом отмечена крайняя неоднородность включенных в исследования выборок и схем лечения, что предполагает значительную систематическую ошибку.

Сохранение симптомов также может объяснить СИБР [66]. Недавно опубликованное проспективное исследование «случай – контроль» показало, что СИБР присутствовал у 15% пациентов с ХП, в то время как ни у одного здорового в группе контроля водородный дыхательный тест с глюкозой не выявил положительный результат [67].

Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита [15] рекомендует при неэффективности ЗФТ искать другие причины сохраняющихся симптомов, такие как избыточная желудочная секреция, неадекватное перемешивание ферментов и нутриентов, замедленное растворение оболочек микросфер в тонкой кишке, низкий pH в ДПК и тощей кишке, несоблюдение пациентами схемы назначенного лечения, СИБР, инвазия простейших, целиакия.

Влияет ли техника хирургического лечения ХП на ВВПЖ и статус питания?

Все хирургические вмешательства одинаково влияют на применение ЗФТ и нутритивный статус в отдаленном периоде наблюдения. Ткане- и органосохраняющие операции более предпочтительны (*степень рекомендации А – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Хирургическое вмешательство эффективно у тщательно отобранных пациентов. Общие показания к хирургическому вмешательству при ХП включают в себя некупируемый болевой синдром, нарушение проходимости двенадцатиперстной кишки, желчных и главного панкреатического протоков и подозрение на злокачественные образования данных локализаций [68].

Хирургические вмешательства по поводу ХП можно в общих чертах разделить на три категории: дренирующие вмешательства, частичная резекция ПЖ с резекцией двенадцатиперстной кишки или без нее и тотальная панкреатэктомия. М. Керрег и соавт. [69] опубликовали подробный обзор всех существующих методик. При дренирующих вмешательствах выполняется вскрытие расширенного протока ПЖ и наложение анастомоза с проксимальным отделом тощей кишки. К наиболее распространенным дренирующим вмешательствам относятся модифицированная операция Пьюстау, также известная как продольная панкреатикоюностомия, и операция Фрея, которая помимо панкреатикоюностомии включает в себя частичную резекцию головки ПЖ. У пациентов с персистирующим воспалением головки ПЖ без дилатации протока за местом сужения может быть рекомендовано резецирующее вмешательство, такое как классическая панкреатодуоденальная резекция или дуоденум-со-

храняющая резекция головки ПЖ (операция Бегера). Теоретически непосредственные и отдаленные нарушения статуса питания могут быть обусловлены типом операции, поскольку расширенная резекция паренхимы, сохранение естественного транзита по двенадцатиперстной кишке и желчным путям и секреция ПЖ представляют собой ключевые факторы, влияющие на эндокринную и экзокринную функции [70].

В опубликованных метаанализах продемонстрирована более высокая эффективность операции Бегера в отношении послеоперационного болевого синдрома и качества жизни по сравнению с панкреатодуоденальной резекцией [71]. Однако группы пациентов, включенных в исследования, были крайне неоднородны, а в крупном проспективном РКИ не было показано статистически значимого различия между операциями в отношении влияния на нутритивный статус, качество жизни и сохранение ВВПЖ в отдаленном периоде наблюдения [74]. В метаанализе 23 исследований, опубликованном в 2015 г., сравнивали результаты операции Фрея с панкреатодуоденальной резекцией и операцией Бегера [73]. Показатели качества жизни и функции ПЖ в послеоперационном периоде у пациентов после операции Фрея были выше, чем после панкреатодуоденальной резекции. Данные долгосрочного наблюдения (более 10 лет) из РКИ, сравнивающего операции Фрея и Бегера в лечении ХП, не выявили статистически значимого различия в частоте эндо- или экзокринной недостаточности [74].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП [14, 15] данная проблема не рассматривалась. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения постулировал, что нутритивный статус пациентов, перенесших хирургические вмешательства на ПЖ, зависит от первичного состояния пациента, выраженности исходной атрофии паренхимы ПЖ и ее внешнесекреторной недостаточности, объема удаляемой части железы, а также наличия или отсутствия прогрессирования основного заболевания после операции. ВВПЖ после резекции при ХП более выражена и развивается в 90–94% случаев, что позволяет назначать ЗФТ без диагностического тестирования [73].

Каков риск развития остеопороза или остеопении у пациентов с ХП?

Риску развития остеопороза подвержен почти каждый четвертый больной ХП, риск развития остеопатии (osteoporosis или osteopenia) высокий, и ему подвержены примерно два из трех пациентов с ХП (*сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*).

Остеопороз характеризуется структурным разрушением костной ткани и низкой костной массой, что приводит к хрупкости кости и повышенному риску перелома [75]. Остеопороз и остеопения устанавливаются, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, по Т-критерию. Т-критерий представляет собой разницу значения между плотностью

кости у пациента и у молодых людей (пиковая костная масса) [76]. Остеопения устанавливается на основании снижения T-критерия от 1,0 до 2,5 стандартных отклонений; остеопороз – снижение T-критерия ниже 2,5 стандартных отклонений. Остеопороз и остеопению можно также диагностировать по Z-критерию (остеопения – Z-критерий < 1, остеопороз – Z-критерий < 2). Z-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя минеральной плотности кости у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста и используется для оценки вторичного остеопороза. Обычно он применяется в диагностике остеопатии у женщин пременопаузального возраста, мужчин в возрасте до 50 лет и детей [77]. В систематический обзор и метаанализ было включено десять исследований, из которых диагноз ставился по T-критерию в восьми и по Z-критерию в двух исследованиях. На основе модели случайных эффектов было обнаружено, что для всех 513 пациентов с ХП общий уровень распространенности остеопороза составляет 24,3% (95% ДИ 16,6–32,0%), а остеопатии (остеопороза или остеопении) – 65% (95% ДИ 54,7–74,0%) [78]. В двух исследованиях частота остеопороза в контрольной группе составила соответственно 8,6 и 10,2%. Во всех включенных исследованиях отмечены относительно небольшие размеры выборок (< 100 пациентов) и значительная неоднородность, поэтому анализы подгрупп не проводили.

Были выявлены определенные закономерности во включенных в анализ исследованиях, например, связь между ВНПЖ и более низкой минеральной плотностью костей. Имеющиеся данные, однако, не смогли доказать прямую связь между концентрацией витамина D в сыворотке крови и низкой минеральной плотностью костей, что свидетельствует о том, что дефицит витамина D является не единственным фактором деминерализации костей. Другими факторами, которые могут вносить свой вклад в процесс преждевременной деминерализации костей при ХП, являются интенсивное курение, низкая физическая активность и хроническое воспаление [79].

Важной клинической конечной точкой остеопороза является костный перелом. В двух крупных ретроспективных исследованиях изучали данное явление среди пациентов с ХП. Первым исследованием был ретроспективный анализ базы данных пациентов с ХП, проходивших лечение в больнице третьего уровня оказания медицинской помощи. В исследование были включены 3192 пациента с ХП и 1 436 699 человек из контрольной группы. Распространенность переломов (доля пациентов с переломами от общего числа пациентов) составила 1,1% в контрольной группе (16 208/1 436 699) и 4,8% у пациентов с ХП (154/3192); для сравнения: риск болезни Крона составил 3,0% (182/6057), цирроза печени – 4,8% (805/16658), целиакии – 5,0% (74/1480) [80]. Во второе ретроспективное когортное исследование из Дании было включено 2594 пациента с ХП. Скорректированный коэффициент риска для любого перелома в этой группе оказался на уровне 1,7 (95% ДИ 1,6–1,8) [81]. У пациентов с ХП,

получавших ЗФТ по поводу мальабсорбции жира, риск переломов оказался ниже, чем у других пациентов с ХП (ОР 0,8; 95% ДИ 0,7–0,9). Метаанализ шести исследований, включавший 2 025 918 респондентов (18 844 с ХП, 2 007 074 – контроль), показал обобщенную частоту переломов у пациентов с ХП 14,09% (95% ДИ 5,877–25,098). При исключении из анализа двух исследований с широким ДИ (менее 150 пациентов с ХП в каждом) обобщенная частота переломов составила 9,25% (95% ДИ 1,930–21,221; $I^2 = 99,74\%$). В целом ХП значительно повышал риск переломов (ОШ 2,819; 95% ДИ 1,855–4,282; $I^2 = 97,14\%$). Интересно, что у пациентов с ХП, получавших ЗФТ по поводу мальабсорбции жира, риск переломов оказался ниже, чем у других пациентов с ХП (ОР 0,8; 95% ДИ 0,7–0,9) [82].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП [14, 15] данную проблему не рассматривали.

Какие методы следует использовать для выявления пациентов из группы риска?

Для диагностики остеопатии у пациентов с ХП должна использоваться двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) (*степень рекомендации А – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 100%*).

Американский колледж радиологии ставит своей целью определить диагностическую ценность нескольких радиологических методов для разных групп пациентов. Хотя прямо ХП не упоминается, специалисты колледжа утверждают, что у женщин в менопаузе и мужчин в возрасте 20–50 лет с мальабсорбцией DXA поясничного отдела позвоночника и бедра (бедер) или дистального отдела предплечья является диагностическим методом для выявления низкой минеральной плотности кости [83]. Не достаточно точно определено, когда и кому из пациентов с ХП следует предлагать эти исследования. Тем не менее рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации по выявлению остеопороза при других желудочно-кишечных заболеваниях гласят: первичный скрининг с помощью DXA должен проводиться у пациентов с хотя бы одним дополнительным фактором риска остеопороза [84]. Эта рекомендация предназначалась специально для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией и пациентов после резекции желудка. В панъевропейском консенсусе по диагностике и лечению ХП (HaPanEU) отмечено, что исследование плотности костной ткани с помощью DXA должно проводиться пациентам с ХП и дополнительным фактором риска: женщины в постменопаузе, пациенты с ранее перенесенными низко- или атравматичными переломами, мужчины старше 50 лет и пациенты с мальабсорбцией [2]. С учетом сопутствующих заболеваний и затрат на лечение переломов костей, возможно, стоит рассмотреть оценку базовой плотности костной ткани для всех пациентов с ХП [85].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Россий-

ском консенсусе по диагностике и лечению ХП [14, 15] данную проблему не рассматривали.

Каковы рекомендации по профилактике и лечению заболеваний, связанных со снижением плотности костной ткани?

Всем пациентам с ХП следует рекомендовать основные меры профилактики, в том числе адекватное потребление кальция/витамина D и при показаниях

добавление ЗФТ, регулярные физические нагрузки и отказ от курения и употребления алкоголя. Дополнительное медикаментозное лечение следует назначать пациентам с остеопатией и, в частности, с остеопорозом (*степень рекомендации GPP – сильный консенсус, уровень достигнутого соглашения – 97%*). Причин развития остеопатии при ХП несколько: низкие концентрации витамина D в сыворотке из-за нарушения всасывания жирорастворимого витами-

Применяемые шкалы для оценки нутриционной недостаточности и последующих действий

Название шкалы	Определяемые параметры	Интерпретация результатов
NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002)	ИМТ, динамика изменения массы тела за последние три месяца, объем потребляемой пищи, сопутствующие заболевания, влияющие на повышение потребности в организме	< 3 баллов – еженедельная оценка. Если планируется большое оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутритивной поддержки. ≥ 3 балла – высокий нутритивный риск, составляется план нутритивной поддержки
MUST (Malnutrition Universal Screening Tool – универсальный скрининг недостаточности питания (мальнутриции))	ИМТ, непреднамеренное снижение массы тела за предшествующие 3–6 месяцев, наличие у пациента острого заболевания, отсутствие приема пищи в течение более пяти дней/вероятность отсутствия приема пищи в течение более пяти дней	0 баллов – низкий риск недостаточности питания. Обычный уход. Повторный скрининг: при нахождении в стационаре – еженедельно, в доме престарелых – ежемесячно, при независимом проживании дома – ежегодно для групп риска, например, старше 75 лет. 1 балл – средний риск недостаточности питания. Наблюдение: стационар, дом престарелых – контроль приема пищи и воды в течение трех дней, далее повторный скрининг (при необходимости – коррекция диеты). Повторный скрининг: стационар – еженедельно, дом престарелых – ежемесячно, дома – каждые два-три месяца. ≥ 2 баллов – высокий риск недостаточности питания. Коррекция недостаточности питания: консультация врача-диетолога, увеличение употребления нутриентов. Повторный скрининг: стационар – еженедельно, дом престарелых – ежемесячно, дома – каждые два-три месяца
MNA (Mini Nutritional Assessment)	ИМТ, потеря массы тела за последние три месяца, объем потребляемой пищи, наличие аппетита, проблемы с пищеварением, сложности при пережевывании и глотании, подвижность, острое заболевание (психологический стресс) за последние три месяца, психоневрологические проблемы	Если сумма баллов за скрининговую часть составила 12–14 – нормальный статус питания. Если сумма баллов по скрининговой части составила < 12 баллов – продолжить опрос далее
	Условия проживания, количество препаратов, употребляемых в день, пролежни, язвы кожи, количество полноценных приемов пищи, маркеры потребления белковой пищи, объем потребления фруктов и овощей, количество выпиваемой жидкости, способ питания, самооценка состояния питания, самооценка состояния здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста, окружность середины плеча, окружность голени	Интерпретация результатов (полная шкала): > 23,5 балла – нормальный пищевой статус 17–23,5 балла – риск недостаточности питания (мальнутриции) < 17 баллов – недостаточность питания (мальнутриция)
CONUT (Controlling Nutritional Status score – шкала контроля нутритивного статуса)	Оценка лабораторных параметров: сывороточный альбумин, абсолютное число лимфоцитов, общий холестерин	Оценка степени нутритивной недостаточности при сопоставлении с табличными значениями: нутритивная недостаточность (нет; легкая степень; средняя степень, тяжелая степень)
SGA (Subjective Global Assessment – субъективная общая оценка)	Потеря веса за последние шесть месяцев, пищевой рацион в процентах по сравнению с обычным потреблением пищи, наличие диспепсии (тошноты, рвоты, диареи), функциональная активность, степень активности основного заболевания, степень выраженности подкожного жира, степень выраженности мышечной массы, ортостатические отеки, наличие асцита	По совокупности полученных данных оценивается степень недоодеания – недостаточности питания (умеренная, тяжелая), норма
COPPS	Боль, HbA1c, С-реактивный белок, ИМТ, тромбоциты = COPPS	Трехступенчатая шкала прогноза хронического панкреатита. Система точно различает стадии тяжести хронического панкреатита (от низкой до высокой): А (5–6 баллов), В (7–9 баллов) и С (10–15 баллов)

на D, плохое питание (в том числе низкое потребление кальция) и/или недостаточное воздействие солнечных лучей, курение и употребление алкоголя, низкая физическая активность и хроническое воспаление. Следовательно, всем пациентам с ХП следует рекомендовать основные меры профилактики, которые включают в себя адекватное потребление кальция/витамина D и ЗФТ, если диагностирована ВНПЖ, регулярные физические нагрузки и отказ от курения и алкоголя [2]. Исследования пероральных препаратов витамина D и кальция у пациентов с остеопенией и применения бисфосфонатов при остеопорозе в основном проводились среди женщин в постменопаузе и пожилых пациентов. На основе этих результатов и с учетом невысокого уровня затрат и низкого уровня побочных эффектов у пациентов с остеопенией возможен ежедневный прием препаратов витамина D (800 МЕ) и кальция (500–1000 мг) [44]. Пациентам с остеопенией рекомендуется повторять DXA каждые два года, при этом для пациентов с остеопорозом нет конкретных рекомендаций, кроме приема назначенных препаратов, скрининга на другие причины заболевания и/или направления к узкому специалисту [2].

В национальном российском руководстве «Парентеральное и энтеральное питание» (2014) [23] и Российском консенсусе по диагностике и лечению ХП [3] данную проблему не рассматривали.

В таблице показано применение различных шкал для оценки рисков возникновения нутриционных расстройств и состояния нутриционного статуса. В настоящее время продолжают оставаться актуальными шкалы NRS-2002, MUST, MNA, COPPS, CONUT [86].

Рассмотренные прогностические и скрининговые шкалы применяли у больных ХП. К недостаткам этих шкал относится практически повсеместное использование ИМТ, однако этот параметр у людей с ожирением или хорошо развитой мышечной

массой объективно не отразит риски нутриционной недостаточности. На наш взгляд, в качестве идеального маркера в шкале должен указываться не ИМТ, а индекс мышечной массы, но данный показатель требует инструментального обследования и иной трактовки. Ориентировочное определение степени выраженности мышечной массы, жировой массы не несет достоверной информации. Динамика потери массы тела и наличие/отсутствие аппетита – простые симптомы, но они сразу ориентируют на риски развития нутриционной недостаточности. Шкала MNA достаточно сложна для воспроизведения, так как надо оценить 18 различных пунктов, информацию по которым частично представляют пациенты, что может внести субъективность и некорректность трактовки. Шкалы, включающие лабораторные параметры (CONUT, COPPS), с одной стороны, наиболее объективны, а с другой – требуют определенных материальных затрат. Изучаемые концентрационные показатели у пациентов с признаками нарушений гидробаланса не покажут истинных значений, что также приведет к неверной интерпретации. Все эти данные указывают на необходимость продолжить изучение шкал и их валидизацию на большем числе пациентов с ХП.

В данном обзоре представлено сопоставление подходов недавно опубликованных рекомендаций Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по нутриционной поддержке больных ХП с положениями национального российского руководства «Парентеральное и энтеральное питание» и Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита. Во многом они совпадают, но ряд нюансов нуждается в дополнительном рассмотрении и пересмотре. Подобный вывод мы сделали ранее, при анализе раздела данного документа, посвященного острому панкреатиту [87].

Литература

1. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis // Clin. Nutr. 2020. Vol. 39. № 3. P. 612–631.
2. Lohr 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 Eur. Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
3. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2017. Т. 2. № 16. С. 105–113.
4. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas // Clin. Nutr. 2006. Vol. 25. № 2. P. 275–284.
5. Gianotti L., Meier R., Lobo D.N. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: pancreas // Clin. Nutr. 2009. Vol. 28. № 4. P. 428–435.
6. Min M., Patel B., Han S. et al. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences // Pancreas. 2018. Vol. 47. № 8. P. 1015–1018.
7. Olesen S.S., Frandsen L.K., Poulsen J.L. et al. The prevalence of underweight is increased in chronic pancreatitis outpatients and associates with reduced life quality // Nutrition. 2017. Vol. 43–44. P. 1–7.
8. Duggan S.N., Smyth N.D., O'Sullivan M. et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis // Nutr. Clin. Pract. 2014. Vol. 29. № 3. P. 348–354.
9. Olesen S.S., Buyukuslu A., Kohler M. et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis // Pancreatology. 2019. Vol. 19. № 2. P. 245–251.
10. Sikkens E.C., Cahen D.L., Koch A.D. et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // Pancreatology. 2013. Vol. 13. № 3. P. 238–242.

11. *Sikkens E.C., Cahen D.L., van Eijck C. et al.* Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey // *Pancreatology*. 2012. Vol. 12. № 1. P. 71–73.
12. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Левченко А.И.* Распространенность саркопении у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 12. С. 43–47.
13. *Hebuterne X., Hastier P., Peroux J.L. et al.* Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci*. 1996. Vol. 41. № 3. P. 533–539.
14. *Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания // *Фарматека*. 2016. № 5. С. 27–32.
15. *Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др.* Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 8. С. 80–87.
16. *Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E.* Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use // *Pancreatology*. 2015. Vol. 15. № 6. P. 589–597.
17. *Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation // *Clin. Nutr*. 2006. Vol. 25. № 2. P. 224–244.
18. *Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др.* Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 1. С. 30–35.
19. *Sanford D.E., Sanford A.M., Fields R.C. et al.* Severe nutritional risk predicts decreased long-term survival in geriatric patients undergoing pancreaticoduodenectomy for benign disease // *J. Am. Coll. Surg*. 2014. Vol. 219. № 6. P. 1149–1156.
20. *Singh S., Midha S., Singh N. et al.* Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. Vol. 6. № 3. P. 353–359.
21. *Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В.* Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии // *Медицинский совет*. 2019. № 3. С. 156–160.
22. *Cheshire J., Kolli S.* Vitamin A deficiency due to chronic malabsorption: an ophthalmic manifestation of a systemic condition // *BMJ Case Rep*. 2017. bcr2017220024.
23. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
24. *Sikkens E.C., Cahen D.L., van Eijck C. et al.* The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery // *J. Gastrointest. Surg*. 2012. Vol. 16. № 8. P. 1487–1492.
25. *Delhaye M., Van Steenberghe W., Csemeli E. et al.* Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment // *Acta Gastroenterol. Belg*. 2014. Vol. 77. № 1. P. 47–65.
26. *Maruki J., Sai J.K., Watanabe S.* Efficacy of low-fat diet against dyspepsia associated with nonalcoholic mild pancreatic disease diagnosed using the Rosemont criteria // *Pancreas*. 2013. Vol. 42. № 1. P. 49–52.
27. *Dutta S.K., Hlasko J.* Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes // *Am. J. Clin. Nutr*. 1985. Vol. 41. № 3. P. 517–525.
28. *Caliari S., Benini L., Sembenini C. et al.* Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol*. 1996. Vol. 31. № 1. P. 90–94.
29. *Greer J.B., Greer P., Sandhu B.S. et al.* Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients // *Nutr. Clin. Pract*. 2019. Vol. 34. № 3. P. 387–399.
30. *Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M. et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // *Pancreatology*. 2012. Vol. 12. № 4. P. 305–310.
31. *Stanga Z., Giger U., Marx A., DeLegge M.H.* Effect of jejunal long-term feeding in chronic pancreatitis // *J. Parenter. Enter. Nutr*. 2005. Vol. 29. № 1. P. 12–20.
32. *Skipworth J.R., Raptis D.A., Wijesuriya S. et al.* The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis // *JOP*. 2011. Vol. 12. № 6. P. 574–580.
33. *Riditid W., Lehman G.A., Watkins J.L. et al.* Short- and long-term outcomes from percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension // *Surg. Endosc*. 2017. Vol. 31. № 7. P. 2901–2909.
34. *O'Keefe S., Rolniak S., Raina A. et al.* Enteral feeding patients with gastric outlet obstruction // *Nutr. Clin. Pract*. 2012. Vol. 27. № 1. P. 76–81.
35. *Silk D.B.* Formulation of enteral diets for use in jejunal enteral feeding // *Proc. Nutr. Soc*. 2008. Vol. 67. № 3. P. 270–272.
36. *Ferrie S., Graham C., Hoyle M.* Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds // *Nutr. Clin. Pract*. 2011. Vol. 26. № 3. P. 349–351.
37. *Duggan S.N., Ni Chonchubhair H.M., Lawal O. et al.* Chronic pancreatitis: a diagnostic dilemma // *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. № 7. P. 2304–2313.
38. *Fieker A., Philpott J., Armand M.* Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2011. № 4. P. 55–73.
39. *de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P. et al.* Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 8. P. 1354–1355.
40. *Tran T.C., van Lanschot J.J., Bruno M.J., van Eijck C.H.* Functional changes after pancreaticoduodenectomy: diagnosis and treatment // *Pancreatology* 2009. Vol. 9. № 6. P. 729–737.

41. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *JOP*. 2010. Vol. 11. № 2. P. 158–162.
42. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S. et al. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review // *Nutr. Clin. Pract.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 362–370.
43. Gooden H.M., White K.J. Pancreatic cancer and supportive care—pancreatic exocrine insufficiency negatively impacts on quality of life // *Support Care Cancer*. 2013. Vol. 21. № 7. P. 1835–1841.
44. Regan P.T., Malagelada J.R., DiMugno E.P. et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 297. № 16. P. 854–858.
45. Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B. et al. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // *Int. J. Pancreatol.* 2000. Vol. 27. № 1. P. 21–27.
46. Yao Z.M., Vance D.E. Reduction in VLDL, but not HDL, in plasma of rats deficient in choline // *Biochem. Cell. Biol.* 1990. Vol. 68. № 2. P. 552–558.
47. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W. et al. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996. Vol. 10. № 5. P. 771–775.
48. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А. и др. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 81–85.
49. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. № 2. P. 133–139.
50. Thorat V., Reddy N., Bhatia S. et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebocontrolled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 5. P. 426–436.
51. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 10. P. 2276–2286.
52. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В. и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010. № 6. С. 29–37.
53. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 11. № 11. CD008227.
54. Bruno M.J., Borm J.J., Hoek F.J. et al. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1998. Vol. 43. № 1. P. 203–213.
55. Taylor C.J., Thieroff-Ekerdt R., Shiff S. et al. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis // *J. Cyst. Fibros.* 2016. Vol. 15. № 5. P. 675–680.
56. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 8. P. 993–1000.
57. DiMugno E.P., Malagelada J.R., Go V.L., Moertel C.G. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules // *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. № 23. P. 1318–1322.
58. Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 6. P. 1–28.
59. Safdi M., Bekal P.K., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas*. 2006. Vol. 33. № 2. P. 156–162.
60. Opekun Jr A.R., Sutton Jr F.M., Graham D.Y. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11. № 5. P. 981–986.
61. FitzSimmons S.C., Burkhart G.A., Borowitz D. et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. № 18. P. 1283–1289.
62. Phillips M.E. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection // *Pancreatology*. 2015. Vol. 15. № 5. P. 449–455.
63. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 4. P. 484–488.
64. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut*. 2006. Vol. 55. № 7. P. 1056–1057.
65. Sander-Struckmeier S., Beckmann K., Janssen-van Solingen G., Pollack P. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency // *Pancreas*. 2013. Vol. 42. № 6. P. 983–989.
66. Левченко А.И., Осипенко Ю.В., Кучерявый Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 30. С. 56–65.
67. Ni Chonchubhair H.M., Bashir Y., Dobson M. et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI) // *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. № 4. P. 379–385.

68. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387. № 10031. P. 1957–1966.
69. Kemper M., Izbicki J.R., Bachmann K. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art // *Chirurgia (Bucur)*. 2018. Vol. 113. № 3. P. 300–306.
70. Sabater L., Ausania F., Bakker O.J. et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery // *Ann. Surg.* 2016. Vol. 264. № 4. P. 949–958.
71. Diener M.K., Rahbari N.N., Fischer L. et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247. № 6. P. 950–961.
72. Diener M.K., Huttner F.J., Kieser M. et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10099. P. 1027–1037.
73. Zhou Y., Shi B., Wu L. et al. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis // *Pancreatol.* 2015. Vol. 15. № 4. P. 372–379.
74. Bachmann K., Tomkoetter L., Erbes J. et al. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up // *J. Am. Coll. Surg.* 2014. Vol. 219. № 2. P. 208–216.
75. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis // *Am. J. Med.* 1993. Vol. 94. № 6. P. 646–650.
76. Kanis J.A. An update on the diagnosis of osteoporosis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2000. Vol. 2. № 1. P. 62–66.
77. Lewiecki E.M., Watts N.B., McClung M.R. et al. Official positions of the international society for clinical densitometry // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 8. P. 3651–3655.
78. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A. et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 219–228.
79. Uc A., Andersen D.K., Bellin M.D. et al. Chronic pancreatitis in the 21st century - research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases workshop // *Pancreas*. 2016. Vol. 45. № 10. P. 1365–1375.
80. Tignor A.S., Wu B.U., Whitlock T.L. et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 12. P. 2680–2686.
81. Bang U.C., Benfield T., Bendtsen F. et al. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 2. P. 320–326.
82. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Распространенность и риск переломов у пациентов с хроническим панкреатитом: метаанализ // *Научно-практическая ревматология*. 2021. Т. 59. № 1. С. 56–61.
83. Ward R.J., Roberts C.C., Bencardino J.T. et al. ACR appropriateness Criteria® osteoporosis and bone mineral density // *J. Am. Coll. Radiol.* 2017. Vol. 14. № 5S. P. 189–202.
84. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. № 3. P. 791–794.
85. Prevention and management of osteoporosis // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2003. Vol. 921. P. 1–164.
86. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 8. С. 13–26.
87. Бордин Д.С., Кузьмина Т.Н., Никольская К.А. и др. Возможности применения рекомендаций Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по нутриционной поддержке больных острым панкреатитом в российских реалиях // *Эффективная фармакотерапия*. 2021. Т. 17. № 4. С. 40–51.

Unity and Difference of Clinical Nutrition and Nutritional Support Strategy for Patients with Chronic Pancreatitis: National Recommendations and Recommendations of ESPEN

T.N. Kuzmina, PhD^{1,2}, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,2}, M.A. Kiryukova¹, M.V. Malykh¹, M.V. Chebotareva^{1,2}, Yu.A. Kucheryavyi, PhD³, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,4,5}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

³ Ilyinsky Hospital

⁴ Tver State Medical University

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Tatiana N. Kuzmina, t.kuzmina@mknc.ru

Nutritional support is one of the additional treatment methods for the exocrine pancreatic insufficiency consequences in chronic pancreatitis. Nutritional insufficiency risk assessment in these patients, timely diagnosis, and its correction are based on the use of the most optimal methods and treatment schemes.

The article presents an overview and analysis of the European Association for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recently published guidelines on nutritional support in chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, nutritional support, ESPEN

Креон® с мельчайшими минимикросферами – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА^{1,2}



МАКСИМАЛЬНО ТОЧНО ВОССОЗДАЕТ ЕСТЕСТВЕННОЕ ПИЩЕВАРЕНИЕ³



15 МИНУТ – И КРЕОН® МАКСИМАЛЬНО АКТИВЕН⁴



№1 В МИРЕ⁵

Rx

1. Lohr JM et al; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar;5(2):153-199. 2. Maev, IV., Kucheryavyy, Y.A., Gubergits, N.B. et al. Differences in In Vitro Properties of Pancreatin Preparations for Pancreatic Exocrine Insufficiency as Marketed in Russia and CIS. Drugs R D 20, 369–376 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00326-z>. 3. Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С., Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом применении // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 60–72. 4. Креон® показывает максимальную активность липазы уже через 15 минут при pH=6,0 (среда кишечника). Lohr Johannes-Matthias, et. al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9):1024-31. 5. По продажам препаратов панкреатина в денежном выражении, по состоянию на 3-й квартал 2020.

Креон® 40000, Креон® 25000. Капсулы кишечнорастворимые.
МНН: панкреатин. Регистрационный номер: ЛСР-000832/08 для Креон® 40000, П N015582/01 для Креон® 25000. Показания к применению: заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, и наиболее часто встречающейся при: муковисцидозе; хроническом панкреатите; после операции на поджелудочной железе; после гастрэктомии; раке поджелудочной железы; частичной резекции желудка (например, Бильрот II); обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования); синдроме Швахмана-Даймонда; состоянии после приступа острого панкреатита и возобновлении энтерального или перорального питания. Только для Креон® 40000: во избежание осложнений применять только после консультации с врачом. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу препарата или к любому вспомогательному веществу. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. В период грудного вскармливания можно принимать ферменты поджелудочной железы. Способ применения и дозы*: Внутрь. Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством жидкости. При затрудненном глотании (например, у маленьких детей или пациентов пожилого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к мягкой пище, не требующей пережевывания и имеющей кислый вкус (pH < 5,5), или принимают с жидкостью, также имеющей кислый вкус (pH < 5,5). Доза для взрослых и детей при муковисцидозе зависит от массы тела*. Введение через гастростомическую трубку. При наличии медицинских показаний препарат можно вводить через гастростомическую трубку. Размер минимикросфер препарата составляет 0,7–1,6 мм. Препарат содержит минимикросферы размером 0,7–1,6 мм и его можно вводить через трубку размером ≥ 16 Fr. При использовании трубок меньшего размера (диаметра) < 16 Fr или в случае закупоривания трубок минимикросферами, необходимое количество целых минимикросфер можно смешать с 8,4 % раствором натрия бикарбоната и дождаться их растворения (около 30 мин). Необходимо убедиться, что минимикросферы растворены. Для детей массой тела менее 40 кг необходимо применять препарат в дозировках в соответствии с весом и возрастом*. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи, варьируется от 25000 до 80000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача. Побочные действия*: со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: симптомы: гиперурикозурия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования не проводились. Особые указания*: У пациентов с муковисцидозом, получавших высокие дозы препаратов панкреатина, описаны стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. Условия отпуска: отпускают по рецепту для Креон® 40000 и без рецепта для Креон® 25000.

*Полная информация по препаратам представлена в инструкциях по медицинскому применению.
СИП от 31.07.2020 на основании ИМП Креон® 40000 от 06.07.2020 и ИМП Креон® 25000 от 07.07.2020

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения на принятие претензий от потребителей
ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1
Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81. www.ru.abbott, www.kreon.ru RU2181642 (v.12)

Abbott



Осведомленность врачей о целиакии: результаты опроса

С.В. Быкова, к.м.н.^{1, 2}, Е.А. Сабельникова, д.м.н.¹, Е.И. Задиран¹,
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Задиран Е.И., Парфенов А.И. Осведомленность врачей о целиакии: результаты опроса // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 92–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-92-100

Цель – оценить информированность врачей общей практики, гастроэнтерологов и других специалистов о методах диагностики и лечения целиакии.

Материал и методы. Проведено одномоментное сплошное поперечное исследование осведомленности о целиакии врачей общей практики, гастроэнтерологов и других специалистов. Уровень осведомленности врачей определяли путем анонимного добровольного анкетирования с использованием анкеты из 23 вопросов, разработанной на базе отделения невоспалительной патологии кишечника (приложение). По ответам на вопросы анкеты оценивали знания врачей в области диагностики, терапии, тактики ведения пациентов с целиакией. В исследовании приняли участие 197 врачей медицинских организаций Москвы и Московской области. Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и применением методов описательной статистики. Данные представлены в виде абсолютных чисел и их долей.

Результаты. В результате опроса выявлены пробелы в знаниях врачей о методах диагностики и клинических проявлениях целиакии, определении групп риска пациентов, подлежащих обследованию для исключения целиакии, критериях назначения аглютеновой диеты, а также по некоторым социальным аспектам. Данные исследования свидетельствуют о недостаточном понимании методов корректной диагностики и необходимости совершенствования знаний врачей, внедрения образовательных программ, школ для врачей и пациентов.

Заключение. Необходимо повышать квалификацию врачей в вопросах диагностики и лечения целиакии с целью улучшения скрининга и ранней диагностики целиакии и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: целиакия, частота выявления, антитела к тканевой трансглутаминазе, осведомленность врачей

Введение

Целиакия – это аутоиммунное заболевание, обусловленное непереносимостью глютена у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся повреждением слизистой оболочки тонкой кишки. Распространенность целиакии в европейских странах составляет около 1% [1, 2]. Заболевание часто проявляется в детском и подростковом возрасте, однако в настоящее время все чаще диагностируется во взрослом возрасте, у 20% пациентов старше 60 лет. Целиакия характеризуется значительной вариабельностью клинических проявлений: от задержки роста и развития, диареи, анемии, потери веса до репродуктивных нарушений (бесплодие, невынашивание беременно-

сти), повышения трансаминаз печени, неврологических нарушений, поэтому своевременная диагностика зачастую затруднена [3, 4]. Отсутствие лечения может вызвать серьезные осложнения, включая рак толстой кишки, лимфому, приводить к тяжелому синдрому нарушенного всасывания. Лечение данных осложнений длительное и требует значительных затрат. В настоящее время для скрининга доступны серологические тесты, такие как иммуноглобулин А к тканевой трансглутаминазе (АТТГ-IgA), обладающий высокой чувствительностью и специфичностью. Диагноз целиакии подтверждается биопсией слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), а лечение заключается в строгом и пожизненном соблюдении аглю-

теновой диеты (АГД) [5]. В этой ситуации крайне важны правильная и своевременная диагностика и лечение целиакии, которые базируются на достаточной осведомленности врачей общей практики и других специалистов о целиакии [6]. Чтобы своевременно установить диагноз, важно знать не только классические проявления целиакии, но и внекишечные симптомы [7].

Цель – оценить информированность врачей-терапевтов, гастроэнтерологов и других специалистов о проблеме целиакии с последующей разработкой мероприятий для повышения осведомленности врачей об этом заболевании.

Материал и методы

В декабре 2020 г. – январе 2021 г. проведено одномоментное сплошное исследование осведомленности врачей-терапевтов, врачей общей практики, гастроэнтерологов и других специалистов (ревматологи, гематологи, гепатологи, хирурги и др.) о проблеме целиакии. Уровень знаний оценивали путем добровольного анонимного анкетирования по электронной почте, проведенного в онлайн-режиме (на базе SurveyMonkey). Некоторые сотрудники Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова отвечали на вопросы письменно. Анкета из 23 вопросов, разработанная специалистами отделения невоспалительной патологии кишечника (приложение), включала характеристику респондентов (пол, возраст, специальность, должность, ученая степень), а также вопросы диагностики, определения групп риска и выбора метода лечения целиакии. В исследовании приняли участие 197 врачей медицинских организаций Москвы и Московской области.

Данные проанализированы с помощью статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и представлены в виде абсолютных чисел и их долей. Применены методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Общая характеристика респондентов

Из 197 врачей, участвовавших в исследовании, большинство составили женщины (81,7%) в возрасте 31–50 лет (54%) (рис. 1 и 2).

На вопросы анкеты ответили 19 (9,6%) терапевтов, 133 (67,5%) гастроэнтеролога, 5 (2,5%) хирургов и 40 (20,3%) врачей других специальностей (рис. 3).

Среди опрошенных специалистов основное количество составили практикующие врачи – 132 (67%). В опросе также приняли участие 20 (10,15%) заведующих отделениями, 17 (8,6%) научных сотрудников, 22 (11,1%) ординатора/аспиранта, 6 (3,04%) профессоров, 8 (4,0%) докторов медицинских наук, 60 (30,45%) кандидатов. Из опрашиваемых 123 (64,43%) врача не имели ученой степени. Стаж работы большинства респондентов (87 (44,16%)) превысил 15 лет (рис. 4).

Вопросы диагностики целиакии и определение групп риска

Вопросы, касающиеся диагностики целиакии, предполагали понимание врачами клинической ситуации, позволяющей заподозрить данное заболевание, и частоту его встречаемости в практике респондентов. Оказалось, что

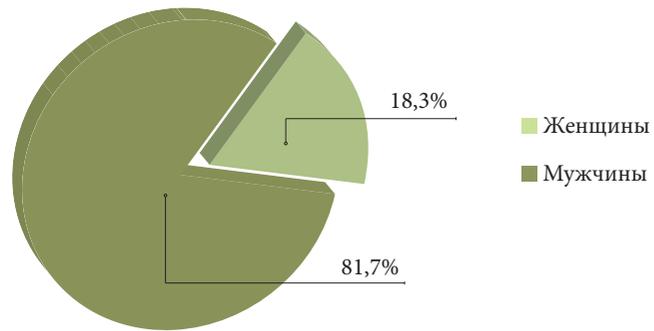


Рис. 1. Распределение врачей, принявших участие в анкетировании, по полу

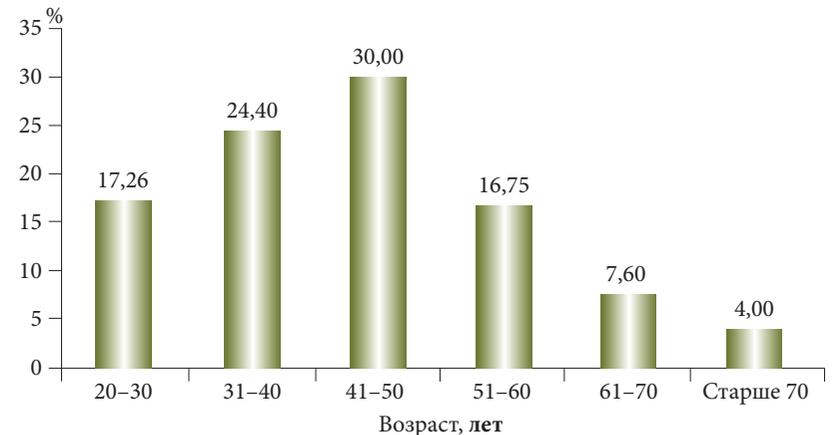


Рис. 2. Распределение врачей по возрасту

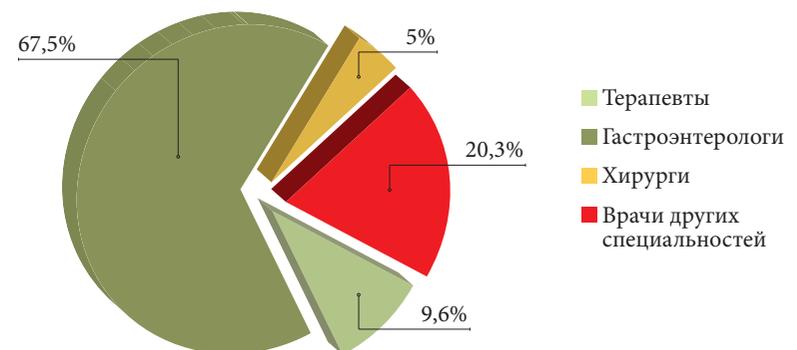


Рис. 3. Распределение респондентов по специальностям

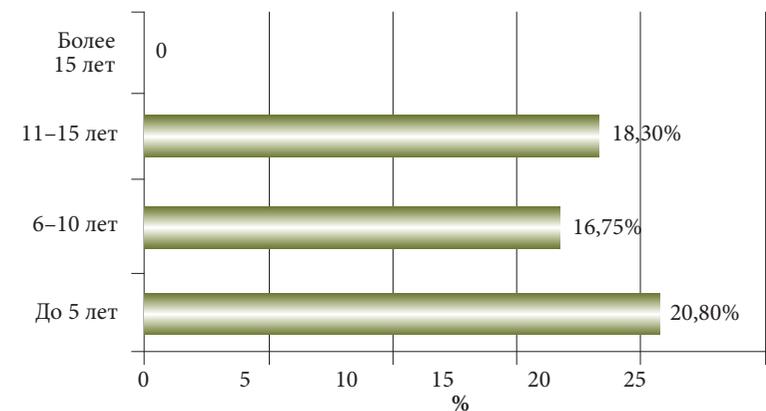


Рис. 4. Стаж работы респондентов



Таблица 1. Ответы на вопрос «Как часто Вы сталкивались с клинической ситуацией, позволяющей заподозрить целиакию?»

Варианты ответов	Абс.	%
Часто	55	27,92
Редко	113	57,36
Очень редко	20	10,15
Не сталкивался с такой клинической ситуацией	9	4,57
Всего	197	100,00

Таблица 2. Ответы на вопрос «Рекомендовали ли Вы своим пациентам серологическое исследование целиакии?»

Варианты ответов	Абс.	%
Никогда	31	15,74
Редко (менее 5% пациентов)	79	40,10
Часто	87	44,16
Всего	197	100,00

Таблица 3. Ответы на вопрос «Рекомендуете ли Вы проведение иммунологического исследования на определение уровня общего IgA пациентам с целиакией?»

Варианты ответов	Абс.	%
Всегда	74	37,60
Иногда	69	35,00
Никогда	54	27,40
Всего	197	100,00

142 (72%) опрошенных врачей в клинической практике редко, очень редко или вообще никогда не сталкивались с клинической ситуацией, связанной с исключением целиакии. Большинство из них рассматривали целиакию как редкую патологию. Это указывало на низкий уровень современных знаний об этом заболевании (табл. 1).

В реальной клинической практике врачи редко назначают обследования, уточняющие диагноз целиакии. Результаты показали, что за последний месяц 70,5% врачей либо никогда не назначили, либо обследовали не более одного-двух больных. Заподозрили целиакию у 3–5 больных 34 (17,25%) врача, обследовали более пяти больных лишь 24 (12,2%) врача.

Таким образом, более половины респондентов либо не назначали в месяц, предшествовавший опросу, обследование на целиакию, либо рекомендовали его крайне редко. Одним из объяснений может служить разнородность профессиональной деятельности. В то же время именно осведомленность о внекишечных проявлениях целиакии дает возможность гематологам, травматологам, гинекологам и неврологам выявлять ее скрытые формы [8].

Как известно, диагноз целиакии базируется на данных лабораторных и инструментальных методов обследования. На первом этапе важно оценить уровень серологических маркеров целиакии. Экспресс-тесты, результаты которых готовы через 15 минут, то есть в процессе первого визита к врачу, к сожалению, не нашли широкого применения из-за высокой стоимости. Поэтому первым этапом скрининга является анализ крови на АТгТГ IgA, IgG. Среди

опрошенных 31 (15,7%) врач никогда в клинической практике не назначал этот анализ для уточнения диагноза целиакии, а 79 (40,1%) врачей назначали его крайне редко (табл. 2).

Полученные нами данные, во-первых, подтверждают причину высокого соотношения между диагностированной и недиагностированной целиакией, достигающего 1:6–7 [1], а во-вторых, являются сильным аргументом в необходимости ее скрининга.

По рекомендациям как европейского, так и российского консенсусов по диагностике и лечению целиакии у взрослых и детей в первую очередь следует применять для скрининга АТгТГ-IgA, так как этот тест имеет хорошую чувствительность и специфичность (более 95%). Антитела к глиадину (АГА) также долгое время использовались для подтверждения диагноза. Однако со временем стали применяться более чувствительные тесты, в то время как АГА из-за невысокой чувствительности и специфичности в настоящее время не рекомендуются в качестве серологических маркеров диагностики [5]. Определение IgA и IgG к деамидированным пептидам глиадина все еще используется в качестве дополнительных тестов у детей младше двух лет с клиническими проявлениями целиакии [9]. Антитела к эндомиозину, несмотря на более низкую чувствительность, чем АТгТГ-IgA, имеют более высокую специфичность (почти 100%), что позволяет применять их в качестве серологических маркеров. Однако данный тест представлен не во всех лабораториях и трудоемок в исполнении.

Дефицит IgA чаще встречается при целиакии, чем в общей популяции (примерно 2%), поэтому определение только АТгТГ-IgA для диагностики целиакии может приводить к ложноотрицательным результатам [10]. Примерно одна треть опрошенных – 74 (37,6%) признались, что проводили скрининг общего сывороточного IgA у всех пациентов с подозрением на целиакию. Более того, 54 (27,4%) врача никогда не назначают тестирование на IgA лицам с клиническим подозрением на целиакию (табл. 3).

Большинство опрошенных назначают в качестве скрининга исследование АТгТГ-IgA, что совпадает с международными рекомендациями.

В настоящее время врачи для правильной и точной диагностики целиакии на первом этапе назначают высокочувствительные тесты, такие как АТгТГ-IgA, IgG, хотя имеющийся арсенал иммунологических методов исследования представлен и антителами к деамидированному пептиду глиадина IgA, IgG, антителами к эндомиозину, антителами к глиадину IgA, IgG. Как отмечалось выше, не все из перечисленных антител имеют одинаковую диагностическую значимость, поэтому в нашем опросе было важно оценить выбор антител для скрининга [11]. Неожиданным стало то, что 42 (21,3%) респондента пропустили этот вопрос. Видимо, возникли трудности с ответом. 11 (7,1%) врачей указали, что не назначают вообще никаких иммунологических исследований на целиакию. 46 (29,7%) используют антитела к глиадину IgA, IgG в качестве первого этапа скрининга, хотя, как известно, данные антитела обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Примерно такое же количество врачей (34,2%) назначают в качестве скрининга АТгТГ IgA и IgG, рекомендованные



Всероссийским консенсусом по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (табл. 4).

Как известно, золотым стандартом для окончательной верификации целиакии у пациентов с положительными иммунологическими тестами является проведение биопсии с последующим морфологическим исследованием СОТК. Важно у всех пациентов с подозрением на целиакию придерживаться правильного алгоритма диагностики [5, 12]. Более половины опрошенных – 109 (55,6%) всегда направляют пациентов на биопсию СОТК. Нарушение принятого алгоритма диагностики ставит под сомнение правильный диагноз (табл. 5).

Одним из важных вопросов, вызвавших затруднения, стал вопрос клинических проявлений целиакии и определения групп риска. К сожалению, 7 (3,5%) врачей пропустили вопрос, а остальные отметили классические симптомы целиакии (диарея, потеря веса, снижение уровня белка и альбумина), позволяющие заподозрить целиакию, в то время как сопутствующим заболеваниям уделялось недостаточно внимания. Действительно, хроническая диарея – это типичный симптом, сопровождающийся мальабсорбцией с вторичной потерей веса [13]. Анемия является наиболее частым гематологическим нарушением при целиакии и может быть единственным признаком заболевания [14]. Наличие аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, герпетический дерматит, чаще, чем в общей популяции, встречается у больных целиакией. Зная это, целесообразно назначать таким больным иммунологическое исследование на целиакию [15, 16].

Примерно у 40% пациентов с недавно диагностированной целиакией отмечается повышенный уровень аминотрансфераз, что также требует дообследования на целиакию. Гораздо реже встречается симптоматика с преобладанием запора, атаксии [17]. Данные опроса демонстрируют недостаточную осведомленность о правильной диагностике целиакии у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и при неклассических клинических проявлениях (табл. 6).

Если ранее считалось, что целиакия – это болезнь детского возраста и чаще ее диагностировали педиатры, то в настоящее время истинная частота целиакии достигает 1:100 в общей популяции, в том числе среди пожилых людей, за счет преимущественно скрытых форм [18]. Из-за стертых и моносимптомных форм заболевания пациенты годами ходят к врачам, не получая желаемой помощи. В подобных случаях, как следует из нашего опроса, 89 (45,2%) респондентов не подозревают наличие у пациента целиакии и потому не назначают соответствующее обследование. Затруднились с ответом 27 (13,7%) врачей (табл. 7).

Как известно, родственники первой линии в 10 раз чаще имеют риск развития целиакии [2], поэтому врачу важно уточнить состояние здоровья родственников и рекомендовать обследование на предмет выявления целиакии. В нашем опросе большинство врачей – 179 (91%) давали правильные рекомендации родственникам больных целиакией, способствуя выявлению скрытых и бессимптомных форм заболевания (табл. 8).

Таблица 4. Ответы на вопрос «Какие антитела чаще всего Вы назначаете при скрининге на целиакию?»

Варианты ответов	Абс.	%
Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG	53	34,19
Антитела к глиадину IgA, IgG	46	29,68
Антитела к деамидированному пептиду глиадина IgA, IgG	21	13,55
Антитела к эндомизию	24	15,48
Не назначаю	11	7,10
Всего ответили	155	100,00
Пропустили вопрос	42	21,32

Таблица 5. Ответы на вопрос «Рекомендовали ли Вы биопсию слизистой оболочки тонкой кишки пациентам с положительной серологией на целиакию?»

Варианты ответов	Абс.	%
Никогда	18	9,18
Редко	33	16,84
Часто	36	18,37
Всегда	109	55,61
Всего	196	100,00
Пропустили вопрос	1	-

Таблица 6. Ответы на вопрос «Рекомендуете ли Вы серологический скрининг на целиакию в следующих ситуациях?»

Клиническая ситуация	Частота положительного ответа	
	абс.	%
Диарея	66	34,70%
Запор	8	4,21%
Боль в животе неясной этиологии	37	19,50%
Потеря веса	59	31,00
Железодефицитная анемия неясной этиологии/без эффекта от терапии	69	36,30
Бесплодие	32	16,8
Необъяснимое повышение уровня печеночных трансаминаз	21	11,00
Сахарный диабет 1-го типа	25	13,15
Воспалительные заболевания кишечника	30	15,80
Аутоиммунный тиреоидит	27	14,20
Остеопороз	29	15,20
Синдром Шегрена	13	6,84
Синдром Тернера	9	4,73
Герпетический дерматит	17	8,90
Аутоиммунный гепатит	22	11,60
Полинейропатия	16	8,40
Отеки на фоне снижения уровня белка, альбумина	41	21,60
Ничего из перечисленного	4	2,10
Всего	190	-
Пропустили	7	-



Таблица 7. Ответы на вопрос «Рекомендуете ли Вы обследование на целиакию лицам пожилого и старческого возраста?»

Варианты ответа	Абс.	%
Да	81	41,10
Нет	89	45,20
Не знаю	27	13,70
Всего	197	100,00

Таблица 8. Ответы на вопрос «Необходимо ли назначать тестирование на целиакию у родственников больных первой линии?»

Варианты ответа	Абс.	%
Да	179	90,86
Нет	18	9,14
Всего	197	100,00

Таблица 9. Ответы на вопрос «Определите риск возникновения рака у пациентов с целиакией»

Варианты ответов	Абс.	%
Низкий	33	16,75
Умеренный	86	43,65
Высокий	50	25,40
Не знаю	28	14,20
Всего	197	100,00

Таблица 10. Ответы на вопрос «Определите риск возникновения лимфомы у пациентов с целиакией»

Варианты ответов	Абс.	%
Низкий	28	14,20
Умеренный	66	33,50
Высокий	78	39,60
Не знаю	25	12,70
Всего	197	100,00

Таблица 11. Ответы на вопрос «Назначали ли Вы безглютеновую диету пациентам с целиакией?»

Варианты ответов	Абс.	%
Всегда	167	84,78
Редко	7	3,55
Часто	16	8,12
Никогда	7	3,55
Всего	197	100,00

Осложнения целиакии

Очень важно понимать, что в случае поздней диагностики и несвоевременного лечения целиакия может приводить к таким серьезным осложнениям, как рак желудочно-кишечного тракта, лимфопролиферативные заболевания [19–21]. В нашем исследовании знали или предполагали умеренный или высокий риск развития рака у больных целиакией 133 (67,5%) специалиста, затруднились с ответом 28 (14,2%) врачей (табл. 9). О высоком риске возникновения лимфомы у больных целиакией сообщили

Таблица 12. Ответы на вопрос «Каковы наиболее частые критерии, на основании которых Вы рекомендуете безглютеновую диету?»

Критерии назначения пациенту АГД	Абс.	%
Клинические симптомы (диарея, вздутие, диспепсические нарушения)	36	18,27
Положительные антитела к глиадину IgA, IgG	25	12,69
Положительные антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, антитела к эндомизию	54	27,41
Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки по данным гистологического исследования	50	25,38
Не ответили на вопрос	55	27,92
Итого	197	100,0

78 (39,6%) респондентов, затруднились с ответом около 13% врачей (табл. 10).

Вопросы терапии

Что касается лечения целиакии, то АГД была рекомендована (всегда или часто) пациентам с целиакией почти всеми опрошенными участниками – 183 (93%) (табл. 11). Когда респондентов попросили уточнить, какие критерии в основном используются для назначения АГД, 36 (18,3%) из них ответили, что обратят внимание на клинические симптомы, тогда как 79 (40,1%) выбрали положительные серологические маркеры (АГА, АТгТГ), 50 (25,4%) респондентов подтвердили, что рекомендуют АГД только после выявления характерных морфологических признаков при биопсии СОТК [5].

Уже давно общепризнанным фактом является строгий запрет перехода на АГД без выполнения морфологического исследования СОТК [22], однако он часто нарушается в реальной медицинской практике, что существенно затрудняет дальнейшую диагностическую тактику. Это связано с восстановлением высоты ворсинок и исчезновением других морфологических критериев целиакии. Тем не менее безглютеновая диета обязательна для пациентов с целиакией. Удивительно, что не все респонденты в нашем исследовании положительно ответили на этот вопрос (табл. 12).

Социальные аспекты целиакии

В целом 113 (57,4%) врачей считают, что диагностику и лечение целиакии можно провести в любом медицинском центре. Напротив, по мнению 84 (42,6%) респондентов, пациентов с предполагаемой и установленной целиакией следует направлять на обследование и лечение в специализированные медицинские центры (табл. 13).

В настоящее время в мире растет интерес людей к здоровому образу жизни и из средств массовой информации, особенно Интернета, многие узнают о неблагоприятных воздействиях глютена и связанных с глютеном заболеваниях, которые, кроме целиакии, включают и непереносимость глютена, и аллергии на глютен. Поэтому огромное количество людей исключают глютен из пищевого рациона даже при отсутствии данных заболеваний, а АГД пропагандируется веб-форумами и даже некоторыми врачами как часть здорового образа жизни, без наличия соответствующих медицинских показаний. Одним из



последствий этой тенденции является то, что пациенты просят врача назначить им обследование для уточнения диагноза целиакии или сами начинают придерживаться АГД без проведения надлежащего диагностического обследования (табл. 14). Между тем переход пациента на АГД без проведенной предшествующей диагностики, как уже было сказано, затрудняет впоследствии возможность постановки правильного диагноза [22]. Среди опрошенных нами врачей 145 (73,6%) сталкивались с подобной ситуацией. Следовательно, требуется повышение уровня профессионализма врачей, и оно может быть достигнуто как благодаря системе последилового образования, так и с помощью средств по распространению научно обоснованной, качественной информации о целиакии. Несмотря на ошибки в ответах, недостаточно полные ответы и затруднения, большая часть врачей удовлетворена объемом информации о целиакии в МКНЦ, полученной в результате посещения научных конференций, лекций и т.д. (табл. 15).

Обсуждение

Результаты опроса убедительно показывают пробелы в знаниях врачей, касающихся диагностики и лечения целиакии. В нашей стране принят консенсус по диагностике и лечению целиакии у взрослых и детей, разработанный российскими гастроэнтерологами и педиатрами на основе отечественных и зарубежных рекомендаций и утвержденный на 42-й ежегодной научной сессии ЦНИИГ 2 марта 2016 г., который предназначен для практических врачей. Однако становится ясно, что все еще существует потребность в дополнительном обучении врачей диагностике и алгоритмам лечения этого заболевания, что в конечном итоге могло бы способствовать более раннему выявлению целиакии у пациентов и, возможно, избежать дополнительных осложнений и затрат на здравоохранение. Следует признать реальную распространенность целиакии в популяции, сочетание ее с аутоиммунными заболеваниями, правильно и повсеместно использовать доступные серологические маркеры и биопсию СОТК и своевременно диагностировать данное заболевание.

Заключение

Для преодоления проблемы низкой выявляемости целиакии в России необходимо совершенствовать уровень профессиональной подготовки врачей (организовывать образовательные программы и научные конференции не только для гастроэнтерологов, но и для врачей различных специальностей, обучать специалистов алгоритму скрининга целиакии и современным методам диагностики и лечения);

Литература

1. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 5. P. 656–676.
2. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // Gut. 2014. Vol. 63. № 8. P. 1210–1228.
3. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007. 376 с.
4. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Хронические болезни тонкой кишки (клиника, диагностика, лечение). М.: МКНЦ, 2014. 94 с.
5. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 6. С. 661–668.

Таблица 13. Ответы на вопрос «Как Вы считаете, диагностика и лечение целиакии должны выполняться в учреждении какого уровня?»

Варианты ответов	Абс.	%
Специализированный медицинский центр	84	42,64
Любой медицинский центр	113	57,36
Итого	197	100,00

Таблица 14. Ответы на вопрос «Часто ли Вы сталкивались с ситуацией, когда больной сам изъявлял желание провести обследование на наличие целиакии (опираясь на данные из Интернета, средств массовой информации и т.д.)?»

Варианты ответов	Абс.	%
Часто	31	15,74
Иногда	114	57,87
Никогда	52	26,39
Всего	197	100,00

Таблица 15. Ответы на вопрос «Удовлетворены ли Вы объемом информации о целиакии в МКНЦ, получаемой в результате посещения научных конференций, лекций, обсуждения клинических случаев и т.д.»

Варианты ответов	Абс.	%
Да	168	85,28
Нет	29	14,72
Всего	197	100,00

выделять дополнительные средства на лабораторные исследования, обеспечивающие возможность проведения тестирования на целиакию в каждой поликлинике. Важным аспектом правильной диагностики целиакии также является распространение достоверной информации о заболевании и необходимости его раннего выявления в средствах массовой информации и интернет-ресурсах. ☉

Данная работа представляет собой сплошное открытое добровольное тестирование и имеет ограничения, свойственные всем опросам. Опрос проведен среди врачей Москвы и Московской области, что следует учитывать при интерпретации данных и ограниченности применения суждений ко всей популяции врачей-терапевтов, врачей общей практики и других специалистов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



6. *Jinga M., Popp A., Balaban D.V. et al.* Physicians' attitude and perception regarding celiac disease: a questionnaire-based study // *Turk. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 29. № 4. P. 419–426.
7. *Popp A., Kiveli L., Fuchs V., Kurppa K.* Diagnosing celiac disease: towards wide-scale screening and serology-based criteria? // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. P. 2916024.
8. *Horwitz A., Skaaby T., Kårhus L.L. et al.* Screening for celiac disease in Danish adults // *Scand. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50. № 7. P. 824–831.
9. *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. Vol. 54. P. 136–160.
10. Coeliac disease: recognition, assessment and management. Guidance and guidelines. NICE guideline. 2015.
11. *Rashid M., Lee J.* Serologic testing in celiac disease: practical guide for clinicians // *Can. Fam. Physician.* 2016. Vol. 62. № 1. P. 38–43.
12. *McGowan K.E., Lyon M.E., Butzner J.D.* Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54. № 7. P. 1203–1209.
13. *Roy A., Mehra S., Kelly C.P. et al.* The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study // *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2016. Vol. 9. № 4. P. 495–502.
14. *Broide E., Matalon S., Kriger-Sharabi O. et al.* Cost effectiveness of routine duodenal biopsies in iron deficiency anemia // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 34. P. 7813–7823.
15. *Dominguez C.P., Harkin G., Hussey M. et al.* Changes in presentation of celiac disease in Ireland from the 1960s to 2015 // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 6. P. 864–871.
16. *Castillo N.E., Vanga R.R., Theethira T.G. et al.* Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population // *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. № 8. P. 1216–1222.
17. Сабельникова Е.А. Лютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2012.
18. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Воробьева Н.Н., Гудкова Р.Б. Целиакия у пожилых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010. № 12. С. 48–53.
19. *Elfström P., Granath F., Ekström Smedby K. et al.* Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease // *J. Natl. Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. № 5. P. 436–444.
20. *Mormile R.* Non-Hodgkin lymphoma in celiac disease: causality or casualty on the scene? // *Int. J. Colorectal. Dis.* 2016. Vol. 31. № 5. P. 1077.
21. *Ilus T., Kaukinen K., Virta L.J. et al.* Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. № 9. P. 1471–1477.
22. *Zipser R.D., Farid M., Baisch D. et al.* Physician awareness of celiac disease: a need for further education // *J. Gen. Intern. Med.* 2005. Vol. 20. № 7. P. 644–646.

Doctors' Awareness of Celiac Disease: Survey Results

S.V. Bykova, PhD^{1,2}, E.A. Sabelnikova, PhD¹, E.I. Zadiran¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

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

The aim is to assess the awareness of general practitioners, gastroenterologists and other specialists on the methods of celiac disease diagnosis and treatment.

Materials and methods. A single-stage continuous cross-sectional study of celiac disease awareness among general practitioners, gastroenterologists and other specialists was conducted. The level of doctors' awareness was determined by the anonymous voluntary questionnaire using the questionnaire of 23 items developed on the basis of the Department of Non-Inflammatory Bowel Pathology (supplement). According to the answers to the questionnaire items, the knowledge of doctors in the field of diagnosis, therapy, and tactics of managing patients with celiac disease was evaluated. The study involved 197 doctors of medical organizations in Moscow and the Moscow Region. Statistical processing was performed with the use of Microsoft Excel 2016 software (Microsoft, USA) and the use of descriptive statistics methods. The data is presented in the form of absolute numbers and their fractions.

Results. The survey revealed gaps in the doctors' knowledge on the methods of celiac disease diagnosis and clinical manifestations, the definition of risk groups of patients to be examined to exclude celiac disease, the criteria for prescribing the gluten-free diet, as well as some social aspects. These studies indicate the lack of understanding of the methods of correct diagnosis and the need to improve the knowledge of doctors, the introduction of educational programs, schools for doctors and patients.

Conclusion. It is necessary to improve the skills of doctors in celiac disease diagnosis and treatment in order to improve the screening and early diagnosis of celiac disease and related complications.

Key words: celiac disease, detection rate, antibodies to tissue transglutaminase, awareness of doctors



Приложение.

Анкета осведомленности врачей

Уважаемый коллега! Просим Вас ответить на предложенные вопросы, выбрав подходящие варианты для каждой ситуации/вопроса.

1. Ваша специальность

- Терапевт
- Гастроэнтеролог
- Хирург
- Другая специальность _____

2. Занимаемая должность

- Ординатор/аспирант
- Врач отделения
- Лаборант
- Младший научный сотрудник
- Старший научный сотрудник
- Ведущий научный сотрудник
- Главный научный сотрудник
- Заведующий
- Работник администрации

3. Ваша ученая степень

- Не имею
- Кандидат медицинских наук
- Доктор медицинских наук
- Профессор

4. Пол

- Мужской
- Женский

5. Возраст

- 20–30
- 31–40
- 41–50
- 51–60
- 61–70
- Старше 70

6. Стаж работы по специальности

- До 5 лет
- 6–10 лет
- 11–15 лет
- Более 15 лет

7. Как часто Вы сталкивались с клинической ситуацией, позволяющей заподозрить целиакию?

- Часто
- Редко
- Очень редко
- Не сталкивался с такой клинической ситуацией

8. Сколько больных за последний месяц Вы обследовали на целиакию, назначая серологическое тестирование?

- 0
- 1–2
- 3–5
- 5+

9. Рекомендовали ли Вы своим пациентам серологическое исследование целиакии?

- Никогда
- Редко (менее 5% пациентов)
- Часто

10. Какие антитела чаще всего Вы назначаете при скрининге на целиакию?

- Антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG
- Антитела к глиадину IgA, IgG
- Антитела к деамидированному пептиду глиадина IgA, IgG
- Антитела к эндомизию
- Не назначаю

11. Рекомендуете ли Вы биопсию слизистой оболочки тонкой кишки пациентам с положительной серологией на целиакию?

- Никогда
- Редко
- Часто
- Всегда



12. Рекомендуете ли Вы серологический скрининг на целиакию в следующих ситуациях?

- Диарея
- Запор
- Боль в животе неясной этиологии
- Потеря веса
- Железодефицитная анемия неясной этиологии/ без эффекта от терапии
- Бесплодие
- Необъяснимое повышение уровня печеночных трансаминаз
- Сахарный диабет 1-го типа
- Воспалительные заболевания кишечника
- Аутоиммунный тиреозит
- Остеопороз
- Синдром Шегрена
- Синдром Тернера
- Герпетический дерматит
- Аутоиммунный гепатит
- Полинейропатия
- Отеки на фоне сниженного уровня белка, альбумина в анализах крови
- Ничего из вышеперечисленного

13. Определите риск возникновения рака у пациентов с целиакией:

- Низкий
- Умеренный
- Высокий
- Не знаю

14. Определите риск возникновения лимфомы у пациентов с целиакией:

- Низкий
- Умеренный
- Высокий
- Не знаю

15. Рекомендуете ли Вы обследование на целиакию лицам пожилого и старческого возраста?

- Да
- Нет
- Не знаю

16. Назначали ли Вы безглютеновую диету пациентам с целиакией?

- Всегда
- Редко
- Часто
- Никогда

17. Каковы наиболее частые критерии, на основании которых Вы рекомендуете безглютеновую диету?

- Клинические симптомы (диарея, вздутие, диспепсические нарушения и т.д.)
- Положительные антитела к глиадину IgA, IgG
- Положительные антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG /антитела к эндомизию
- Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки по данным гистологического исследования

18. Рекомендуете ли Вы проведение иммунологического исследования на определение уровня общего IgA пациентам с целиакией?

- Всегда
- Иногда
- Никогда

19. Как Вы считаете, диагностика и лечение целиакии должны выполняться:

- В специализированном медицинском центре
- Любом медицинском центре

20. Необходимо ли назначать тестирование на целиакию родственникам больных первой линии?

- Да
- Нет

21. Часто ли Вы сталкивались с ситуацией, когда больной сам изъявлял желание провести обследование на наличие целиакии (опираясь на данные из Интернета, средств массовой информации и т.д.)?

- Часто
- Иногда
- Никогда

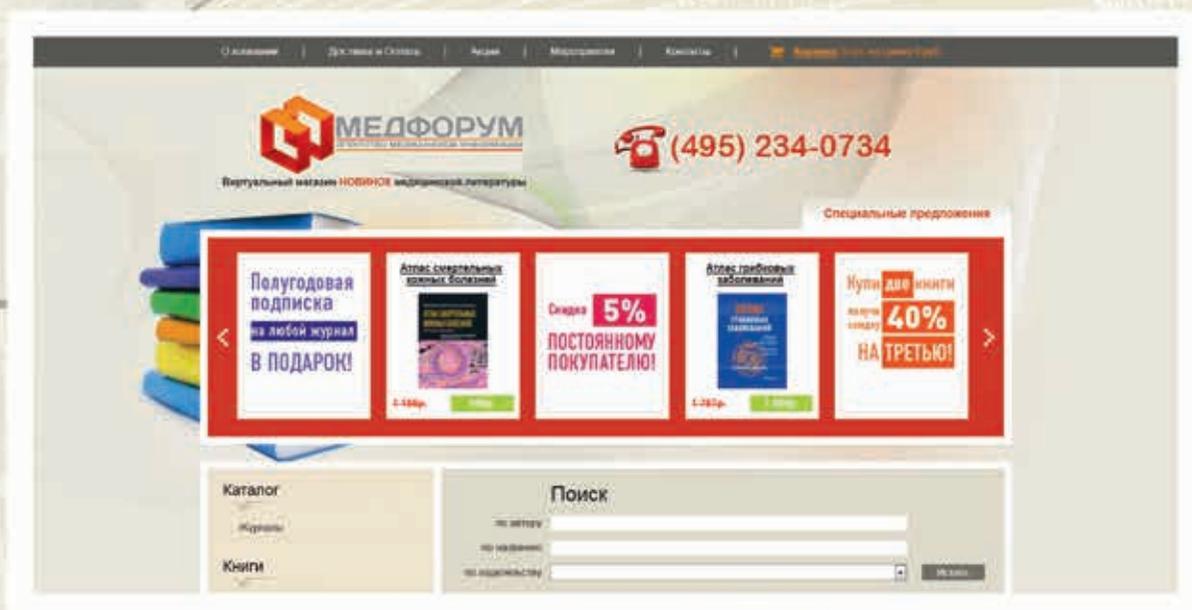
22. Считаете ли Вы, что целиакия излечима?

- Да
- Нет

23. Удовлетворены ли Вы объемом информации о целиакии в МКНЦ, получаемой в результате посещения научных конференций, лекций, обсуждения клинических случаев и т.п.?

- Да
- Нет

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Бариатрический пациент на приеме у гастроэнтеролога до и после операции

Л.Д. Фирсова, д.м.н., Н.А. Бодунова, к.м.н., В.В. Полякова,
Р.Г. Аскерханов, к.м.н.

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д., Бодунова Н.А., Полякова В.В., Аскерханов Р.Г. Бариатрический пациент на приеме у гастроэнтеролога до и после операции // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 102–106.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-102-106

В статье рассмотрены заболевания органов пищеварения, патогенетически связанные с ожирением; представлено описание двух наиболее распространенных в настоящее время бариатрических операций с акцентом на изменениях в желудочно-кишечном тракте в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: гастроэнтерология, ожирение, бариатрические операции

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. в мире свыше 650 млн взрослых людей страдали ожирением; в России этот показатель составлял 23,5 млн человек [1]. В последующие годы частота заболеваемости морбидным ожирением возрастает, в связи с чем прогнозируется более широкое распространение бариатрических операций.

Все оперативные вмешательства, проводимые с целью похудения, по своему основному принципу делятся на рестриктивные и мальабсорбтивные. Суть рестриктивных операций состоит в уменьшении объема желудка, что приводит к достижению более раннего насыщения во время еды и, как следствие, снижению объема принимаемой пищи. После мальабсорбтивных операций похудение происходит как за счет рестрикции желудка, так и путем уменьшения всасывания питательных веществ из-за отключения из пассажа пищи части тонкой кишки [2].

При бариатрических операциях воздействию подвергаются органы пищеварения, соответственно часть потенциально возможных осложнений связана с функционированием желудочно-кишечного тракта. В таких ситуациях именно гастроэнтеролог становится специалистом, наблюдающим пациента в послеоперационном периоде.

Известно, что многие заболевания пищеварительного тракта патогенетически связаны с ожирением. Послеоперационные нарушения лишь усугубляют патологические процессы, начавшиеся задолго до того времени, когда больной вынужден обратиться к бариатрической хирургии. На этом основании можно утверждать, что целенаправленное гастроэнтерологическое обследование и лечение на этапе, предшествующем планируемой опе-

рации, может создать условия для снижения выраженности возможных послеоперационных нарушений.

На основании вышеизложенного участие гастроэнтеролога на до- и послеоперационном этапе наблюдения бариатрических больных можно считать важной частью повышения эффективности данного метода лечения.

Заболевания органов пищеварения, ассоциированные с ожирением

Одной из характерных особенностей состояния здоровья больных ожирением является коморбидность. Нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта, резко снижая качество жизни, занимает в этом комплексе далеко не последнее место.

Изменения органов пищеварения при ожирении носят системный характер. В их основе лежит чрезмерное накопление жировой ткани в межорганным пространстве брюшной полости и отдельных органах. Первоначально жир накапливается в виде гранул внутри клеток, а затем нормальные клетки органа замещаются жировыми, вследствие чего его функция нарушается. Этот процесс называется липоматозом.

Самые ранние проявления липоматоза в пищеварительном тракте связаны с печенью, поскольку ей принадлежит главная роль в синтезе жирных кислот, жиров и холестерина. Клинико-морфологические изменения в печени при ожирении носили в прошлом разные названия (жировая печень, жировая дистрофия печени, жировая дегенерация печени и др.), в настоящее время общепринятым является диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени». Различают несколько стадий развития патологического процесса в печени (стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз



и цирроз) с соответствующими данным структурным изменениями клиническими проявлениями заболевания [3]. Синтезируемый в печени холестерин выделяется в кровь, но часть его вместе с желчью поступает в желчный пузырь. Перенасыщение желчи холестерином чревато последствиями в двух направлениях: накопление холестерина в стенке пузыря (холестероз) и камнеобразование (желчно-каменная болезнь).

Морфологические проявления холестероза наблюдаются в виде желтоватой сетки на слизистой оболочке (диффузно-сетчатая форма) или мелких полиповидных разрастаний (полипозная форма). Чаще всего клинические проявления этого процесса отсутствуют, однако в ряде случаев больные испытывают симптомы, аналогичные другим заболеваниям желчевыводящей системы (боли в правом подреберье, тошнота после приема жирной и острой пищи, ощущение горечи во рту, нарушения стула).

Главным фактором, способствующим камнеобразованию, является не сбалансированная по составу (литогенная) желчь. Первой ступенью образования камней является билиарный сладж – осадок в желчном пузыре, который при застое желчи со временем может преобразовываться в холестериновые камни. Распространенность желчно-каменной болезни у больных ожирением в три раза больше, чем в популяции [4].

Все более важное клиническое значение в последние годы приобретает еще одно заболевание, напрямую ассоциированное с ожирением, – липоматоз поджелудочной железы. Чрезмерное отложение жира нарушает функцию поджелудочной железы, что проявляется болями в верхних отделах живота, тошнотой, метеоризмом и диареей. В связи с возрастанием частоты и клинической значимости данного заболевания для его обозначения предлагается новый термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы». Локальное отложение жира наблюдается и в других отделах желудочно-кишечного тракта, создавая в ряде случаев дифференциально-диагностические сложности. Например, такое редкое заболевание, как липоматоз илеоцекального клапана, может проявляться упорными болями в правой подвздошной области, что в сочетании со значительным отложением жира создает при рентгенологическом исследовании впечатление стенозирующей опухоли. Дифференциальный диагноз, подтверждающий липоматоз, основан на эндоскопической картине и результатах гистологического исследования операционного материала, при котором исключается злокачественное новообразование и констатируется массивное скопление жировой ткани в подслизистом слое клапана без типичной для липом капсулы [5]. В патогенезе некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта присутствует негативное влияние абдоминально-висцерального ожирения, то есть накопления жира в брюшной полости (за мышцами пресса) с заполнением пространств между органами пищеварения. Негативные последствия этого процесса сказываются на организме в целом (в частности, за счет отрицательного влияния на выработку гормонов, прежде всего инсулина и лептина). При рассмотрении данной проблемы с позиций гастроэнтерологии добавляется еще один патогенный фактор – повышение внутрибрюшного давления, следствием которого является образование грыжи пищеводного отверстия ди-

афрагмы. Для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развившейся на этом фоне, характерно тяжелое течение [6] как с точки зрения изменений слизистой оболочки пищевода (эрозивно-язвенный эзофагит, пищевод Барретта), так и клинических проявлений заболевания (мучительная изжога, рефрактерная к терапии ингибиторами протонной помпы).

Следует отметить, что у больных алиментарным ожирением существует еще один фактор, способствующий развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, – массивный рефлюкс содержимого желудка в пищевод вследствие нарушений пищевого поведения в виде гиперфагии и предпочтения высококалорийной пищи.

В единый патологический процесс при ожирении включен и кишечник. При этом патогенетический механизм гораздо сложнее, чем только дискинезия кишечника вследствие повышения внутрибрюшного давления, которая лишь запускает целый каскад нарушений. Его центральным звеном становится изменение состава кишечной микробиоты с развитием синдрома избыточного бактериального роста, который выявляется у больных ожирением не менее чем в два раза чаще, нежели у пациентов с нормальной массой тела [7]. Качественное и количественное изменение кишечной микрофлоры приводит к нарушению всасывания и усвоения микронутриентов из поступающей пищи. Наличие дефицита витаминов и нутриентов у больных ожирением подтверждается исследованиями многих авторов [8]. Взаимосвязь ожирения и нарушений состава кишечной микробиоты настолько очевидна, что с позиций современных взглядов коррекция состава кишечной микрофлоры является частью комплексного лечения ожирения.

Еще один важнейший момент в гастроэнтерологическом наблюдении и лечении больных с ожирением – онко-настороженность. Механизм канцерогенеза при ожирении является многофакторным и не до конца изученным, но сам факт высокого риска развития онкологических заболеваний является подтвержденным с позиций доказательной медицины. В частности, у больных с ожирением вероятность развития злокачественного процесса в органах пищеварения выше, чем у больных с нормальным весом, а именно: аденокарциномы пищевода – в 4 раза, аденокарциномы желудка и гепатоцеллюлярного рака – в 2 раза, рака поджелудочной железы – в 1,5 раза; колоректального рака – в 1,3 раза [9].

В заключение обсуждения гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, необходимо еще раз подчеркнуть следующее:

- при инструментальном обследовании больных ожирением выявляются изменения во многих органах пищеварения;
- на протяжении длительного времени клинические проявления данных нарушений могут быть минимальными или полностью отсутствовать.

Выявление на фоне абдоминального ожирения даже минимальных признаков липоматоза печени и/или поджелудочной железы, а также холестероза желчного пузыря должно стать поводом для дообследования больного в плане диагностики метаболического синдрома. Это позволит подтвердить связь морфологических изменений в органах пищеварения и сопровождающих их



функциональных нарушений с общим патологическим процессом во всем организме – избыточным накоплением жира (ожирением). Это принципиально меняет отношение к лечению, так как базовой терапевтической тактикой при лечении данной категории больных должна стать терапия ожирения.

Ожирение как диагноз и показатели, определяющие степень ожирения

Ожирение (лат. *adipositas*) – заболевание, связанное с чрезмерным накоплением жира в организме. Различные варианты ожирения рассматриваются в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разделе E66, одна из рубрик которого (E66.0) включает ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов. Термин «морбидное ожирение», введенный Всемирной организацией здравоохранения, обозначает высокую степень ожирения, оказывающую негативное влияние на состояние здоровья и повышающую риск смерти из-за развития ряда ассоциированных с ним соматических заболеваний. Морбидное ожирение с учетом его значимости для состояния здоровья выделено в Международной классификации болезней в отдельную рубрику (E66.8).

К заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, злокачественные опухоли отдельных локализаций, остеоартрозы, некоторые репродуктивные нарушения, синдром обструктивного апноэ, часть заболеваний желудочно-кишечного тракта. Поскольку все данные заболевания развиваются по единому патогенетическому механизму, для ожирения характерна их коморбидность. Частота развития различных заболеваний и выраженность клинических проявлений коррелируют со степенью ожирения. Это в полной мере касается и гастроэнтерологических нарушений, связанных с ожирением. В качестве примера можно привести неалкогольную жировую болезнь печени, распространенность которой у больных ожирением достигает 75–93%, при морбидном ожирении этот показатель возрастает до 95–100% [3].

Для определения степени ожирения разработано достаточно много различных показателей. общепризнанным в настоящее время является индекс массы тела (ИМТ), в английской транскрипции *Body Mass Index* (BMI). Данный показатель рассчитывается как отношение веса тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Полученный результат позволяет оценить степень соответствия массы тела человека его росту. ИМТ удобен в практической работе, так как не зависит от пола и возраста.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, нормальным считается ИМТ меньше $25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Более высокие значения данного показателя характеризуют избыточный вес, при этом $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ трактуется как ожирение.

Ожирение считается морбидным при $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$. В ряде случаев, а именно при наличии значительной степени выраженности ассоциированных с ожирением заболеваний, к степени морбидности относят пациентов с $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$. Этому показателю придается особенно важное значение, поскольку считается, что консервативная терапия ожирения может быть эффективной только при $\text{ИМТ} < 35 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Показания к хирургическому лечению, в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых [1, 2], возникают при отсутствии достижения цели терапии после нескольких попыток консервативного лечения ожирения или при наличии противопоказаний к медикаментозному лечению ожирения. При ориентации на ИМТ бариатрические операции показаны пациентам со следующими характеристиками: ИМТ более $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ или наличие сопутствующих заболеваний, при которых следует ожидать улучшения по мере снижения массы тела, $\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Современные бариатрические операции

Основными требованиями, предъявляемыми к бариатрическим операциям, являются следующие: значительное и достаточно устойчивое снижение массы тела, минимальная летальность и низкий процент послеоперационных осложнений. На современном этапе развития бариатрической хирургии в наибольшей степени этим требованиям отвечают два оперативных вмешательства: продольная резекция желудка и гастрощунтирование.

Продольная резекция желудка является типичной рестриктивной операцией. Уменьшение объема желудка при этом вмешательстве осуществляется удалением большей части желудка с сохранением узкого прохода вдоль малой кривизны, вмещающего не более 200–250 мл пищи.

Данная операция является максимально щадящей, поскольку полностью сохраняется дуоденальное пищеварение и нормальное функционирование привратника, обеспечивающее порционное поступление пищи в двенадцатиперстную кишку. В резецируемую часть включается фундальный отдел желудка, содержащий грелинпродуцирующие клетки. Это является дополнительным позитивным фактором, так как отсутствие грелина (гормона голода) позволяет легче переносить чувство голода, неизбежное в реабилитационный период после бариатрической операции.

При неосложненном течении послеоперационного периода через два месяца пациент полностью возвращается к обычной жизни. На основании вышеописанных достоинств продольная резекция желудка на настоящий момент времени является самой распространенной бариатрической операцией.

К поздним послеоперационным осложнениям продольной резекции желудка относится развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с последующим прогрессированием заболевания. В связи с этим данный тип вмешательства не рекомендуется пациентам с присутствием клинических и/или эндоскопических признаков гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на дооперационном этапе.

Следует обратить особое внимание на то, что при несоблюдении рекомендаций по рациональному питанию происходит растяжение оставшейся части желудка в области привратника. В таких случаях через два года после операции отмечается возврат 30–40% сниженной массы тела. Гастрощунтирование является комбинацией двух механизмов воздействия на избыточную массу тела: рестриктивного и мальабсорбтивного. Суть операции состоит в выделении минимальной части желудка в его субкардиальном



отделе (объемом до 20–30 мл) и анастомозировании этого участка с тонкой кишкой. Данная операция означает значительные анатомические и физиологические изменения, заключающиеся в исключении из пассажа пищи большей части желудка, всей двенадцатиперстной кишки и начального отдела тощей кишки. Функционирующими остаются часть тощей кишки и подвздошный отдел тонкой кишки, вследствие чего резко снижается всасывание нутриентов из принимаемой пищи.

Гастрошунтирование является наиболее распространенной операцией при резко выраженном ожирении, когда только рестрикции недостаточно для достижения целевого снижения массы тела. Прогнозируемым осложнением гастрошунтирования является развитие недостаточности всего спектра витаминов (чаще всего группы В) и минералов (в первую очередь кальция и железа) с соответствующими клиническими проявлениями данных метаболических нарушений.

Одним из характерных негативных последствий гастрошунтирования является развитие камнеобразования в желчном пузыре на фоне резкого похудения за короткий срок. Риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни после гастрошунтирования значительно меньше, чем после продольной резекции желудка.

При соблюдении рекомендаций для выбора того или иного вида оперативного лечения существенное снижение уровня общего холестерина и степени дислипидемии отмечается через три месяца после операции, а устойчивый результат достигается через один год после хирургического вмешательства.

Более подробно ознакомиться с вариантами бариатрических операций можно в соответствующих руководствах [2] и тематических статьях [10, 11].

Изменения в функционировании системы органов пищеварения после бариатрической операции

Оперативное вмешательство, осуществляемое на органах пищеварения, приводит к значительным анатомическим переменам в оперируемой зоне, что сказывается на функционировании системы органов пищеварения в целом. Как показывают клинические наблюдения, последствия могут быть как положительными, так и отрицательными.

К числу позитивных перемен относится положительная динамика клинико-морфологических изменений, свойственных неалкогольной болезни печени [12]. Метаанализ на примере 3093 биопсий печени продемонстрировал регресс стеатоза в 66%, воспаления – в 50% и фиброза – в 40% случаев. Гораздо реже отмечалось усугубление изменений, присутствующих на дооперационном этапе, в частности прогрессирование фиброза (12% случаев).

Положительный результат отмечен в отношении колоректального рака. В соответствии с данными метаанализа [13], риск его развития у оперированных пациентов снизился более чем на 35%.

Частота одного из негативных гастроэнтерологических последствий – образования камней в желчном пузыре, по данным разных авторов, составляет от 9,7 до 50% случаев [14]. Камнеобразование возможно после операции любого типа, поскольку оно обусловлено увеличением поступления холестерина в желчь в результате его мобилизации из

тканей на фоне значительного похудения за короткий срок. С профилактической целью рекомендуется длительный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты и УЗИ-контроль за состоянием желчного пузыря.

Ряд потенциально негативных последствий зависит от типа операции:

- синдром мальабсорбции с развитием симптоматики гиповитаминоза и недостаточности минеральных веществ. Характерен для гастрошунтирования как операции мальабсорбтивного типа. При клиническом наблюдении рекомендуется коррекция дефицитарных состояний на основании постоянного контроля уровней витаминов и микроэлементов;
- синдром избыточного бактериального роста с соответствующей клинической симптоматикой [15]. Условия для роста патогенной микрофлоры создаются в отключенной из пассажа пищи части желудочно-кишечного тракта. Терапия состоит в назначении антибактериальных препаратов с последующими длительными курсами пробиотиков;
- развитие/прогрессирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [16]. Более характерно для продольной резекции желудка в сравнении с гастрошунтированием: 9,3 и 2,3% соответственно. Лечение включает антацидные препараты; назначение антисекреторной терапии целесообразно только при сохранении кислотопродукции слизистой оболочкой сохраненной части тела желудка;
- пептические язвы в зоне, прилегающей к гастроэнтероанастомозу, и демпинг-синдром (относительно редкие последствия гастрошунтирования). Лечение по традиционным для данных состояний схемам.

Многие из перечисленных отклонений от нормы, которые после операции рассматриваются как ее негативные последствия, на самом деле (как было показано в первой части данной лекции) присутствовали в дооперационном периоде в качестве гастроэнтерологических проявлений ожирения. В этих случаях операция усиливает интенсивность данных патологических процессов, выводя их в ряд случаев на передний план.

В результате сопоставления до- и послеоперационных нарушений следует вывод, крайне важный с практической точки зрения: часть проблем послеоперационного периода может быть минимизирована лечебно-профилактическим курсом, проведенным гастроэнтерологом непосредственно перед планируемой бариатрической операцией. К такой терапии стоит отнести (в случае выявленных при обследовании больного нарушений) коррекцию витаминной и минеральной недостаточности, нормализацию состава кишечной микрофлоры, заживление эрозивно-язвенных изменений на слизистой оболочке пищевода посредством назначения антисекреторных препаратов. Особое значение имеет диагностика желчнокаменной болезни, так как холецистэктомия может быть проведена во время бариатрической операции.

Заключение

Ряд хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта патогенетически связан с ожирением. К числу таких заболеваний следует отнести неалкогольную жироро-



вую болезнь печени, липоматоз поджелудочной железы, холестероз желчного пузыря, желчнокаменную болезнь, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Частота и степень выраженных проявлений данных заболеваний возрастают по мере увеличения степени ожирения. Во многих случаях морбидного ожирения единственно эффективным методом лечения является бариатрическая операция. Клинические наблюдения свидетельствуют о целом ряде потенциальных гастроэнтерологических осложнений бариатрических операций, во многом совпадающих по своей сути с заболеваниями, возможными у больных ожирением на дооперационном этапе. Сопоставление частоты и характера послеоперационных осложнений с состоянием органов пищеварения на дооперационном этапе позволяет утверждать, что подготовка к бариатрической операции должна включать полноценное гастроэнтерологическое обследование и целенаправленное лечение выявленных нарушений. ☉

риатрических операций, во многом совпадающих по своей сути с заболеваниями, возможными у больных ожирением на дооперационном этапе. Сопоставление частоты и характера послеоперационных осложнений с состоянием органов пищеварения на дооперационном этапе позволяет утверждать, что подготовка к бариатрической операции должна включать полноценное гастроэнтерологическое обследование и целенаправленное лечение выявленных нарушений. ☉

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15. № 1. С. 53–70.
2. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Морбидное ожирение / под ред. акад. РАН И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 585–603.
3. Комишилова К.А., Богомолов П.О., Трошина Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и морбидное ожирение // Морбидное ожирение / под ред. акад. РАН И.И. Дедова. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 140–161.
4. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю. Проблема ожирения при остром и хроническом панкреатите в сочетании с желчнокаменной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 7. С. 64–66.
5. Парфенов А.И. Болезни илеоцекальной области. М.: Анахарсис, 2005.
6. Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Иськова И.А., Кривой В.В. ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения // Крымский терапевтический журнал. 2017. № 2 (33). С. 45–48.
7. Wijarnpreecha K., Werlang M., Watthanasuntorn K. et al. Obesity and risk of small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2020. Vol. 65. № 5. P. 1414–1422.
8. Sánchez A., Rojas P., Basfi-Fer K. et al. Micronutrient deficiencies in morbidly obese women prior to bariatric surgery // Obes. Surg. 2016. Vol. 26. № 2. P. 361–368.
9. Castagneto-Gissey L., Casella-Mariolo L., Casella G. et al. Obesity surgery and cancer: what are the unanswered questions? // Front. Endocrinology (Lausanne). 2020. Vol. 11. № 213. P. 2–10.
10. Аскерханов Р.Г., Хатъков И.Е., Бодунова Н.А. и др. Особенности хирургической техники при выполнении вертикальной резекции желудка у больных с ожирением // Эндоскопическая хирургия. 2018. Т. 24. № 6. С. 40–44.
11. Аскерханов Р.Г., Хатъков И.Е., Петрова А.А. и др. Особенности формирования проксимального анастомоза при выполнении бариатрического гастроэнтеростомии по Ру // Эндоскопическая хирургия. 2017. Т. 23. № 3. С. 32–36.
12. Fakhry T., Mhaskar R., Schwitalla T. et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis // Surg. Obes. Relat. Dis. 2019. Vol. 15. № 3. P. 502–511.
13. Almazeedi S., El-Abd R., Al-Khamis A. et al. Role of bariatric surgery in reducing the risk of colorectal cancer: a meta-analysis // Br. J. Surg. 2020. Vol. 107. № 4. P. 348–354.
14. Talha A., Abdelbaki T., Farouk A. et al. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial // Surg. Endosc. 2020. Vol. 34. № 12. P. 5331–5337.
15. Jung S.E., Joo N.S., Han K.S. et al. Obesity is inversely related to hydrogen-producing small intestinal bacterial overgrowth in non-constipation irritable bowel syndrome // J. Korean Med. Sci. 2017. Vol. 32. № 6. P. 948–953.
16. Gu L., Chen B., Du N. et al. Between bariatric surgery and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis // Obes. Surg. 2019. Vol. 29. № 12. P. 4105–4113.

A Bariatric Patient at a Gastroenterologist's Appointment Before and After Surgery

L.D. Firsova, PhD, N.A. Bodunova, PhD, V.V. Polyakova, R.G. Askerkhanov, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

The article deals with diseases of the digestive system, pathogenetically associated with obesity; presents a description of the two most common bariatric surgeries at present, with an emphasis on changes in the gastrointestinal tract in the postoperative period.

Key words: gastroenterology, obesity, bariatric surgery



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама



Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему

О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Постинфекционный СРК: новый взгляд на старую проблему // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 16. С. 108–113.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-16-108-113

С учетом высокой распространенности и гетерогенности синдрома раздраженного кишечника (СРК), а также отсутствия эффективных схем терапии целесообразным с практической точки зрения представляется выделение отдельных фенотипов заболевания. Одним из наиболее ярких фенотипов является постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), связанный с эпизодом перенесенной острой кишечной инфекции бактериальной или вирусной этиологии. Предполагается, что в реализации ПИ-СРК задействованы особые патогенетические факторы, и это следует учитывать при курации пациентов данной группы. В данной статье представлены современные сведения о механизмах развития ПИ-СРК, в том числе после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, острая кишечная инфекция, COVID-19

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых распространенных заболеваний, которым, по разным оценкам, страдают от 9 до 23% взрослого населения в мире [1–3]. Известно, что СРК оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и на его долю приходится существенная статья расходов многих систем здравоохранения [4, 5].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать вывод о том, что СРК представляет собой гетерогенное заболевание, поэтому крайне важно для повышения эффективности курации в данной когорте пациентов выделять его отдельные фенотипы. Одним из наиболее ярких фенотипов считается постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), характеризующийся впервые возникшими после острой кишечной инфекции (ОКИ) гастроинтестинальными симптомами, которые, согласно Римским критериям IV пересмотра, соответствуют диагнозу СРК [6]. Возможность стойкого сохранения гастроинтестинальных симптомов после элиминации возбудителя ОКИ впервые была описана G.T. Stewart более семи десятилетий назад у пациентов, перенесших дизентерию [7]. Несколько позже N.A. Chaudhary и S.C. Truelove, проведя ретроспективный анализ 130 медицинских карт,

продемонстрировали, что значительно большая часть пациентов с СРК связывает появление первых симптомов своего заболевания с эпизодом острого гастроэнтерита [8]. В последующем ряд исследователей разных странах на различных континентах сообщили о распространенности ПИ-СРК в диапазоне 5–32% [9]. По данным метаанализа F. Klem и соавт. с включением 45 исследований, общая распространенность ПИ-СРК через 12 месяцев после перенесенного инфекционного гастроэнтерита достигает 10,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 7,2–4,1) [10].

Интересным представляется проспективное наблюдение за местными жителями небольшого сельского города Уокертон (штат Онтарио, Канада) с населением около 5000 человек, из которых не менее 2300 заболели острым бактериальным гастроэнтеритом, вызванным кишечной палочкой O157:H7 и *Сampylobacter jejuni*, когда в мае 2000 г. проливные дожди смыли биологические отходы с близлежащих ферм в муниципальную систему водоснабжения. После перенесенной кишечной инфекции многие жители продолжали предъявлять жалобы на абдоминальную боль и изменение привычной деятельности кишечника, поэтому через два года по инициативе Министерства здравоохранения штата Онтарио была создана специальная мно-

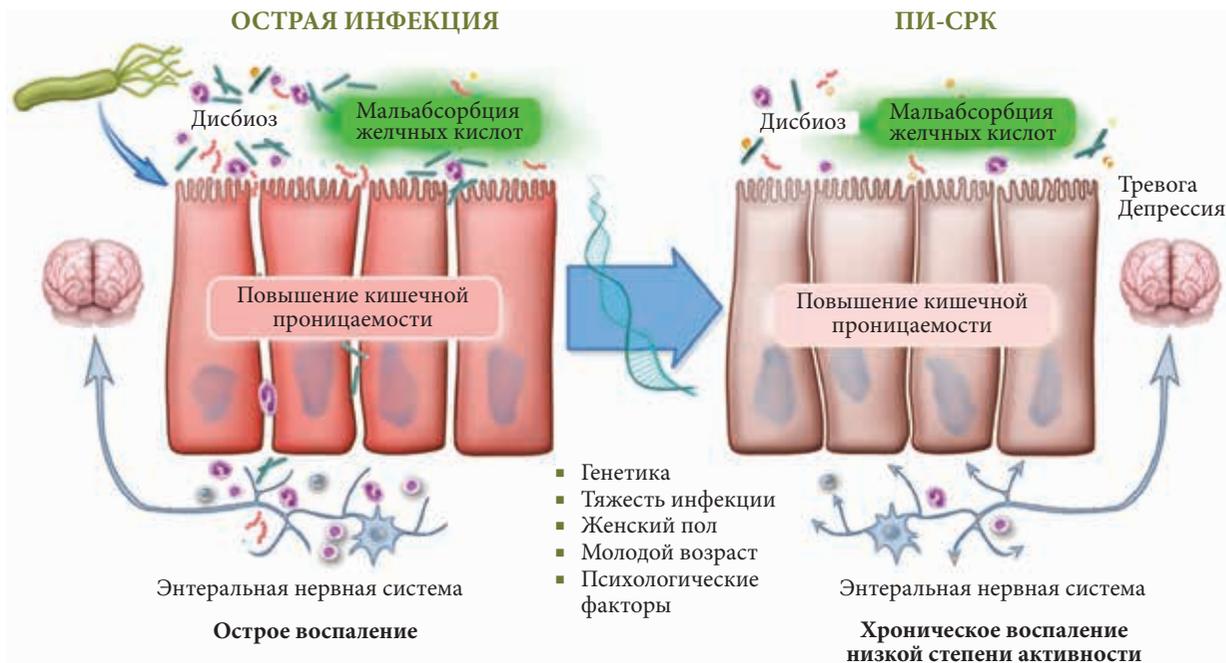


Рис. 1. Механизмы формирования ПИ-СРК после эпизода острой кишечной инфекции (адаптировано из [6])

гопрофильная амбулаторная клиника в местной больнице Уокертона для проведения ежегодных осмотров всех пострадавших. Через два года ПИ-СРК был обнаружен у 36% лиц, перенесших ОКИ [11]. Данное наблюдение до сих пор является самым крупномасштабным эпидемиологическим исследованием распространенности ПИ-СРК в популяции.

Установлено, что определенные демографические, психологические и клинические факторы могут выступать в роли предикторов развития ПИ-СРК. Факторами риска ПИ-СРК среди населения Уокертона оказались молодой возраст, женский пол и степень тяжести кишечной инфекции, включая потерю веса, длительную диарею и примесь крови в кале [11]. Аналогичные данные были получены и в ходе других работ. S.J. Koh и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития ПИ-СРК у лиц с продолжительностью диареи более семи суток во время ОКИ (отношение шансов (ОШ) 14,50; 95% ДИ 1,38–152,72) [12]. Интересно, что к факторам риска ПИ-СРК относятся и традиционный для СРК в целом повышенный уровень тревоги и депрессии [13–15].

Общепризнано, что ПИ-СРК представляет собой особый фенотип заболевания, в реализации которого скорее всего задействованы уникальные патогенетические механизмы [16, 17]. М. Kanazawa и соавт. установили, что у пациентов с ПИ-СРК отмечается более выраженное усиление перистальтики кишечника по сравнению с другими пациентами с СРК [18]. При проведении аноректальной манометрии К.А. Gwee и соавт. выявили стойкую гиперреактивность

и гиперчувствительность ректосигмоидного отдела толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК [19]. В ряде исследований выявлено, что при ПИ-СРК увеличивается популяция серотонин-содержащих и пептид-ΥΥ-содержащих энтероэндокринных клеток, интраэпителиальных лимфоцитов, тучных клеток и макрофагов в слизистой оболочке толстой кишки. При этом степень инфильтрации слизистой оболочки тучными клетками ассоциируется с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота [20, 21], тогда как количество лимфоцитов отрицательно коррелирует с микробным разнообразием, что объясняет тесное взаимодействие между микробиотой и активацией иммунной системы при ПИ-СРК [22]. Немаловажную роль в развитии ПИ-СРК отводят кишечной микробиоте, которая выполняет огромное количество функций в организме человека, в том числе влияет на восприимчивость к кишечным инфекциям [17, 23]. Так, в работе J. Dicksved и соавт. продемонстрировано, что более высокое содержание *Bacteroides*, *Escherichia*, *Phascolarctobacterium* и *Streptococcus* повышает риск развития *Campylobacter*-ассоциированных гастроэнтеритов [24]. Показано, что в физиологических условиях после перенесенной ОКИ в течение одного-трех месяцев происходит восстановление качественного и количественного состава микробиоты, чего не происходит у тех, у кого развивается ПИ-СРК. Примечательно, что микробиота кишечника среди пациентов с ПИ-СРК отличается от таковой не только у здоровых лиц, но и других пациентов с СРК [25]. При ПИ-СРК отмечается также повышенная ки-

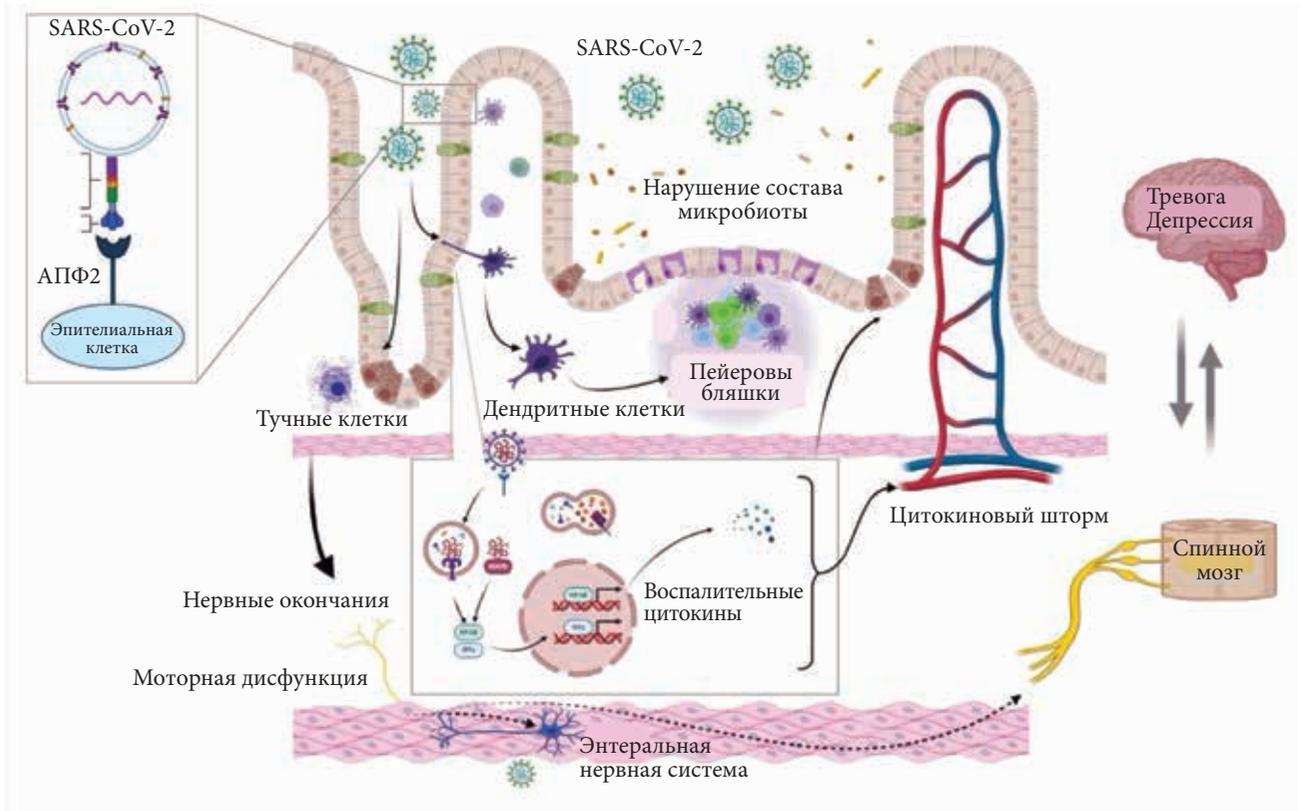


Рис. 2. Схематическое изображение патогенеза ПИ-СРК на фоне COVID-19 (адаптировано из [21])

шечная проницаемость, оцениваемая с помощью двойного или тройного сахарного теста, а также по уровню таких маркеров, как зонулин, специфичный для зрелых энтероцитов тонкой кишки цитозольный белок, связывающий жирные кислоты, и внутриклеточный фермент с высоким уровнем активности в верхнем слое кишечных ворсинок диаминоксидаза [26–28].

Не исключается и вклад генетических факторов в развитие ПИ-СРК. В качестве потенциальных генов-кандидатов рассматриваются гены, кодирующие синтез Toll-подобных рецепторов, провоспалительных цитокинов и белков плотных контактов [6, 17]. Предполагаемые факторы развития ПИ-СРК представлены на рис. 1.

ПИ-СРК чаще описывается как следствие бактериальной инфекции, при этом в большинстве случаев у пациентов с ПИ-СРК диагностируется подтип с преобладанием диареи либо смешанным вариантом нарушения моторики кишечника [29]. Однако сегодня очевидно, что даже в пределах данного фенотипа наблюдается значимый патоморфоз заболевания. Прежде всего это связано с появлением новых инфекций. Особо актуальной в условиях распространения пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) становится вирусная этиология ПИ-СРК.

COVID-19 – острое инфекционное заболевание, вызываемое высокопатогенным (II класс патогенности) одноцепочечным РНК-содержащим

вирусом SARS-CoV-2. Пищеварительный тракт, как и органы дыхания, относится к входным воротам инфекции COVID-19, а также является местом репликации и размножения вируса. Вирус SARS-CoV-2 был выявлен в образцах кала у половины пациентов с COVID-19 [30]. Общая распространенность гастроинтестинальных симптомов при COVID-19 достигает 17,6%, самым частым из них является диарея (5–48%) [31]. Диарея может быть связана как с прямым цитопатическим действием вируса в отношении эпителия слизистой оболочки кишечника, так и с повышенной кишечной проницаемостью, гипоксией, нарушением микроциркуляции, побочным действием лекарственных средств (прежде всего антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов), а также возможным вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы с нарушением ее функциональной активности [32].

Кроме того, COVID-19 затрагивает большую часть факторов (рис. 2), влияющих на развитие функциональных расстройств пищеварительного тракта, в том числе СРК [33]. Пандемия новой коронавирусной инфекции с непредсказуемым клиническим течением и отсутствием эффективных схем терапии внесла свои коррективы в жизнь каждого человека планеты, вне зависимости от возраста, пола, социального статуса или региона проживания. Изменение привыч-



ного образа жизни во время COVID-19 связано с психологическим стрессом не только из-за страха заразиться самой болезнью, но и из-за ограничительных мер, принимаемых для уменьшения скорости распространения инфекции. Длительная изоляция, удаленная работа, потеря социальных связей и финансовые проблемы привели к повышению уровня тревоги и депрессии среди всего населения в целом [34]. А как известно, данные эмоции оказывают значимое влияние на выбор диетических предпочтений и ассоциированы с расстройствами пищевого поведения [35]. В частности, сообщается, что во время пандемии среди людей увеличилось частота перекусов, особенно калорийными закусками, сладостями, фастфудом или газированными напитками, а также эпизоды переедания во время позднего приема пищи [36]. Кроме того, во время изоляции значительно уменьшилась физическая активность, что также сопряжено с нарушением нормального функционирования пищеварительного тракта [37].

Особая роль как потенциального фактора развития ПИ-СРК при COVID-19 отводится модуляции кишечной микробиоты. Установлено, что у больных COVID-19 наблюдаются значимые изменения микробиоценоза толстой кишки как во время госпитализации, так и на протяжении всего периода лечения в стационаре. Кроме того, изменения состава микробиоты кишечника с увеличением численности условно-патогенных бактерий (*Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, *Clostridium hathewayi*) на фоне резкого сокращения доли полезных бифидобактерий и пропионат-продуцирующих представителей (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Faecalibacterium prausnitzii*) сохраняются даже после полного выздоровления пациентов [38]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 статистически значимо снижено количество *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*, способных снижать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ2) по ходу пищеварительного тракта, который связывается с S-протеином вируса и способствует его проникновению внутрь клетки. В образцах кала с признаками высокой инфицированности SARS-CoV-2 содержалось высокое количество *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis*, *Morganella morganii*. Напротив, образцы кала с низкой инфицированностью SARS-CoV-2 или вовсе без нее имели более высокое содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, – *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii* и *Lachnospiraceae bacterium* [39].

С учетом наличия доказанной роли дисбиотических изменений в развитии ПИ-СРК закономер-

ным кажется вывод о том, что коррекция состава микробиоты может рассматриваться в качестве одного из потенциальных методов профилактики развития заболевания у лиц, перенесших кишечную инфекцию бактериальной или вирусной этиологии. В настоящее время для стимуляции роста и метаболической активности кишечной микробиоты помимо коррекции диеты широко используются различные пребиотические продукты, пробиотики или их комбинация (синбиотики) [40, 41].

Заключение

СРК является весьма актуальной и достаточно сложной проблемой в гастроэнтерологии. С современных позиций СРК считается многофакторным заболеванием, в качестве патогенетических звеньев которого рассматриваются нарушение взаимодействия по оси «мозг – кишечник», изменения проницаемости интестинального барьера, модуляция состава микробиоты, а также воспаление низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника. Определенную роль в развитии СРК играют перенесенные кишечные инфекции. ПИ-СРК развивается примерно у 10% пациентов с инфекционным гастроэнтеритом. Факторы риска включают в себя молодой возраст, женский пол, наличие тревожно-депрессивных расстройств и тяжесть течения самой кишечной инфекции. Очевидно, что постинфекционный вариант заболевания представляет собой отдельный фенотип, выделение которого необходимо для индивидуализации подходов к терапии и повышения качества жизни достаточно гетерогенной группы пациентов с СРК. В настоящее время особую проблему представляет ПИ-СРК после перенесенной новой коронавирусной инфекции. К сожалению, эффективных алгоритмов терапии ПИ-СРК, основанных на принципах доказательной медицины, не существует. Поэтому крайне важно уже на ранних стадиях кишечных инфекций бактериальной или вирусной этиологии выделение факторов риска развития ПИ-СРК и их своевременная коррекция. В качестве одного из потенциальных методов профилактики заболевания представляется назначение пре-, про-, син- и метабиотиков. ☉

Информация о финансовой поддержке

Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-138 от 17 марта 2020 г.) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Frändemark Å., Törnblom H., Jakobsson S., Simrén M. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113. № 10. P. 1540–1549.
2. Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е. Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. Т. 158. № 10. С. 68–73.
3. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 5. С. 76–93.
4. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 7. P. 2986–3000.
5. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018 // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 1. P. 254–272.
6. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome foundation working team report on postinfection irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 1. P. 46–58.
7. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis // *Br. Med. J.* 1950. Vol. 1. № 4650. P. 405–409.
8. Chaudhary N.A., Truelove S.C. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases // *Q. J. Med.* 1962. № 31. P. 307–322.
9. Thabane M., Marshall J.K. Post-infectious irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. № 29. P. 3591–3596.
10. Klem F., Wadhwa A., Prokop L.J. et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152. № 5. P. 1042–1054.
11. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 131. № 2. P. 445–450.
12. Koh S.J., Lee D.H., Lee S.H. et al. Incidence and risk factors of irritable bowel syndrome in community subjects with culture-proven bacterial gastroenteritis // *Korean J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 60. № 1. P. 13–18.
13. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта // *PMЖ.* 2012. Т. 20. № 15. С. 768–770.
14. Nielsen H.L., Engberg J., Ejlersen T., Nielsen H. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after *Campylobacter concisus* infection // *Scand. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 49. № 5. P. 545–551.
15. Wouters M.M., Van Wanrooy S., Nguyen A. et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis // *Gut.* 2016. Vol. 65. № 8. P. 1279–1288.
16. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000. № 10. С. 32.
17. Гаус О.В., Ливзан М.А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 8. С. 42–48.
18. Kanazawa M., Palsson O.S., van Tilburg M.A. et al. Motility response to colonic distention is increased in postinfectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26. № 5. P. 696–704.
19. Gwee K.A., Leong Y.L., Graham C. et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction // *Gut.* 1999. Vol. 44. № 3. P. 400–406.
20. Cremon C., Gargano L., Morselli-Labate A.M. et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 2. P. 392–400.
21. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии // *Медицинский совет.* 2010. № 3–4. С. 69–71.
22. Sundin J., Rangel I., Fuentes S. et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 41. № 4. P. 342–351.
23. Faith J.J., Guruge J.L., Charbonneau M. et al. The long-term stability of the human gut microbiota // *Science.* 2013. Vol. 341. № 6141. ID 1237439.



24. Dicksved J., Ellström P., Engstrand L., Rautelin H. Susceptibility to Campylobacter infection is associated with the species composition of the human fecal microbiota // *mBio*. 2014. Vol. 5. № 5. P. e01212-14.
25. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut*. 2014. Vol. 63. № 11. P. 1737–1745.
26. Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // *Gut*. 2000. Vol. 47. № 6. P. 804–811.
27. Wadhwa A., Camilleri M., Grover M. New and investigational agents for irritable bowel syndrome // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 12. P. 46.
28. Matricon J., Meleine M., Gelot A. et al. Review article: associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 11–12. P. 1009–1031.
29. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 26. № 4. P. 535–544.
30. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. 2020. Vol. 581. № 7809. P. 465–469.
31. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159. № 1. P. 81–95.
32. Hunt R.C., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist // *Dig. Dis.* 2021. Vol. 39. № 2. P. 119–139.
33. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. et al. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology // *Neurogastroenterol. Motil.* 2021. Vol. 33. № 3. P. e14104.
34. Lima C.K., de Medeiros Carvalho P.M., Lima I.D. et al. The emotional impact of coronavirus 2019-Ncov (new coronavirus disease) // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 287. ID 112915.
35. Koball A.M., Meers M.R., Storfer-Isser A. et al. Eating when bored: revision of the emotional eating scale with a focus on boredom // *Health Psychol.* 2012. Vol. 31. № 4. P. 521–524.
36. Rodríguez-Pérez C., Molina-Montes E., Verardo V. et al. Changes in dietary behaviours during the COVID-19 outbreak confinement in the Spanish COVIDiet study // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1730.
37. Morley J.E., Vellas B. COVID-19 and older adult // *J. Nutr. Health Aging*. 2020. Vol. 24. № 4. P. 364–365.
38. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.
39. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 // *Gut*. 2020. Vol. 70. № 2. ID 322294.
40. Алексеенко С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: пособие для врачей-терапевтов. М.: Видокс, 2019.
41. Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Пробиотики и пребиотики // <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf>.

Post-infectious IBS: a New Look at an Old Problem

O.V. Gaus, PhD, M.A. Livzan, PhD, Prof.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

The high prevalence and heterogeneity of irritable bowel syndrome (IBS), the lack of effective therapy regimens require the determination of individual phenotypes of the disease. One of the phenotypes is post-infectious IBS (PI-IBS) associated with an episode of acute intestinal infection of bacterial or viral etiology. Special pathogenetic factors are involved in the development of PI-IBS. This must be taken into account when treating patients in this group. This article provides up-to-date information on the mechanisms of development of PI-IBS, including after a new coronavirus infection.

Key words: irritable bowel syndrome, post-infectious irritable bowel syndrome, acute intestinal infection, COVID-19

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2021 ГОД

Второе полугодие

7 сентября

II Научно-практическая конференция
**«Междисциплинарные аспекты инфекционных
болезней у детей: острые кишечные инфекции»**

21 сентября

XV Научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

7–8 октября

XIX Научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

19 октября

XIII Научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы внутренних болезней
(кардиология, пульмонология, гастроэнтерология,
эндокринология и др.) по материалам
международных конгрессов 2021 года»**

10 ноября

IV Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
**«Хронические патологические состояния в неврологии:
реалии, перспективы и юридические аспекты»**

19 ноября

V Научно-практическая конференция
«Современная гериатрия: проблемы и решения»

1 декабря

XVI Междисциплинарная научно-практическая конференция
**«Актуальные вопросы урологии и гинекологии»
с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»**

Реклама

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

+7(952) 219-72-75

EXPO@DISCOVERYMED.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября

2021



МВЦ «Крокус Экспо», павильон 3, этаж 4, зал 20, метро «Мякинино»

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность

- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина – перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях

- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс «Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»

МЕДИ Экспо



Реклама

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru



XXI 23–25
сентября 2021
**КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО
ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



WWW.CONGRESS-ROU.RU

Организаторы:



При поддержке:



Реклама

Оригинальный* ИПП с двойным механизмом действия¹⁻⁷



1

КИСЛОТУСУПРЕССИЯ

- Действует с 1-х суток терапии^{6,7}
- Работает днём и ночью — длительное поддержание pH⁷

2

ЗАЩИТА

- Стимулирует выработку муцина и способствует заживлению слизистой^{5,6}

**Больше качеств,
чем вы думаете**



*референтный. 1. <https://grfs.rosminzdrav.ru/>, дата доступа: 12.02.2021. 2. ИМП лекарственного препарата Париет®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг от 08.02.2019. 3. Kramer W, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. Pharmacology, 1998;56:57-70. 4. Besancon M, et al. Biochemistry, 1993; 32:2345-2355. 5. Skoczylas T, Sarosiek I, et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders. Dig Dis Sci. 2003;48(2):322-328. 6. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. РЖГТК. 2020;30(4):70-97. 7. Pantoflickova D et al. Acid Inhibition on the First Day of Dosing: Comparison of Four Proton Pump Inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1507-1514

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПАРИЕТ® 20 мг

Париет®, 20 мг. Регистрационный номер: П N011880.01. Международное непатентованное наименование: рабепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: средство понижающее секрецию желез желудка – протонной помпы ингибитор. Фармакологические свойства*: специфический ингибитор H⁺-K⁺-АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. Показания к применению: язвенная болезнь желудка в стадии обострения и эра анатомоза; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; эрозивная и язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит; поддерживающая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; нерезонная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; синдром Золлингера–Эллисона и другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией; в комбинации с соответствующей антибактериальной терапией для эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью. Противопоказания: гиперчувствительность к рабепразолу, замещенным бензimidazole или к вспомогательным компонентам препарата; беременность; период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: детский возраст; тяжелая почечная недостаточность. Применение при беременности и лактации: данные по безопасности применения рабепразола во время беременности отсутствуют. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода. Обусловленный рабепразолом, однако у крыс в небольшом количестве препарат проникает через плацентарный барьер. Париет® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда ожидаемый положительный эффект для матери превосходит возможный вред для плода. Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс и поэтому Париет® нельзя назначать кормящим женщинам. Способ применения и дозы*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. При язвенной болезни желудка в стадии обострения и эра анатомоза рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в стадии обострения рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При лечении эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) или рефлюкс эзофагите рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. При нерезонной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) без эзофагита рекомендуется принимать внутрь по 20 мг один раз в день. Для лечения синдрома Золлингера–Эллисона и других состояний, характеризующихся патологической гиперсекрецией, дозу подбирают индивидуально. Начальная доза – 60 мг в день, затем дозу повышают и назначают препарат в дозе до 100 мг в день при однократном приеме или по 60 мг два раза в день. Для эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется принимать внутрь по 20 мг 2 раза в день по определенной схеме с соответствующей комбинацией антибиотиков. Коррекции дозы пациентам с почечной недостаточностью не требуется. Пожилым пациентам коррекции дозы не требуется. Дети: безопасность и эффективность рабепразола натрия 20 мг для краткосрочного (до 8 недель) лечения ГЭРБ у детей в возрасте 12 лет и более подтверждена экстраполяцией результатов адекватных и хорошо контролируемых исследований, подкрепляющих эффективность рабепразола натрия для взрослых и исследованиями безопасности и фармакокинетики для пациентов детского возраста. Рекомендуемая доза для детей в возрасте 12 лет и более составляет 20 мг 1 раз в день продолжительностью до 8 недель. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для лечения ГЭРБ у детей в возрасте младше 12 лет не установлена. Безопасность и эффективность рабепразола натрия для применения по другим показаниям не установлена для пациентов детского возраста. Побочное действие*: головная боль, боль в животе, диарея, метеоризм, запор, сухость во рту, головокружение, сыпь, периферический отек, острые системные аллергические реакции, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия, интерстициальный нефрит, буллезные высыпания, крапивница, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мигрень, артралгия, гинекомастия. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка*: данные о намеренной или случайной передозировке минимальны. Случаев сильной передозировки рабепразолом не было отмечено. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Система цитохрома 450: исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 – эфедрином, фенитоином, теофиллином и диазепамом. Взаимодействие вследствие ингибирования секреции желудочного сока: может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При однократном приеме с рабепразолом натрия абсорбция метоклопрамида уменьшается на 30%, а абсорбция дигидана увеличивается на 22%. Атаксизия не расценивается одновременный прием атаксизина с ингибиторами протонного насоса, включая рабепразол. Алкогольные средства: клинически значимых взаимодействий рабепразола натрия с глицил гидроксидом алюминия или с гидроксидами магния не наблюдалось. Прием пищи: прием рабепразола натрия одновременно с богатой жирами пищей может замедлить всасывание рабепразола до 4 часов и более, однако C_{max} и AUC не изменяются. Циклоспорин: экспериментально in vitro с использованием микросом печени человека показали, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с IC₅₀ 62 мкмоль, т.е. в концентрации, в 50 раз превышающей C_{max} для здоровых добровольцев после 14 дней приема 20 мг рабепразола. Степень ингибирования схожа с таковой для омепразола для эквивалентных концентраций. Метотрексат: можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах) может привести к повышению концентрации метотрексата и / или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводилось. Влияние на результаты лабораторных исследований: Применение ингибиторов протонной помпы приводит к снижению кислотности желудочного сока, что может привести к увеличению содержания хромогранина А (СgA) в сыворотке крови. Особые указания*: Таблетки препарата Париет® нельзя разжевывать или измельчать. Таблетки следует глотать целиком. Пациентам с нарушениями функции почек или лечения корректировка дозы препарата Париет® не требуется. Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами: Исходя из особенностей фармакодинамики рабепразола и его профиля нежелательных эффектов, маловероятно, что Париет® оказывает влияние на способность водить автомобиль и работать с техникой. Однако в случае появления сонливости следует избегать этих видов деятельности. Условия хранения: при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте. Не замораживать. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Держатель регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2 Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57 Факс: (495) 755-83-58

ООО «Зекотт Лэбораториз», 125171, г. Москвы, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис»; Тел.: +7 (495) 258 42 80, www.ru.abbott, RUS2184061 (v1.0)

СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА.¹

- ▶ **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1 неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций и крови в стуле уже на 2 неделе терапии при язвенном колите³
- ▶ **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4-х пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3-х лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2-х лет при язвенном колите⁵
- ▶ **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулеза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- ▶ **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии - более 70% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

1 Brand S. Gut. 2009;58:1152-67. 2. Neurath MF. Nat Med. 2007;13:26-8 3. Benson et al. mAbs 2011;3:535-45
 2 Sandborn W.J. et al. 2017 WCOG poster abstract P2145
 3 Sands B.E. et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology, October 2019 – Volume 114 – Issue – p S404
 4 Hanauer S. et al. ILM-UNITI-3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue 1, January 2020, p. 23-32
 5 Sands B.E. et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU1885
 7 Click B., Regueiro M., Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease 2019, 1: 1-11.
 6 Ko Y. et al. Presentation at ECCO 2020; P361



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** Болезнь Крона. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: *индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестревожной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни.* У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активный туберкулез) детского возраста до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Болезнь Крона и язвенный колит. **Дозы.** Пациентам с болезнью Крона и язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения индукционной дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для поддержания введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствор для подкожного введения. Информация о последующих введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

Побочное действие.

Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Орофарингеальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения

Опыт пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактика и ангионевротический отек)
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

Особые указания. **Инфекции.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактику и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (6-меркаптопурин, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммуноотergia.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммуноотергию аллергических заболеваний, не установлена.

ТАБЛИЦА 1: ИНДУЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)*

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

* Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

ТАБЛИЦА 2: ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

ТАБЛИЦА 3: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ СООБЩЕНИЯ