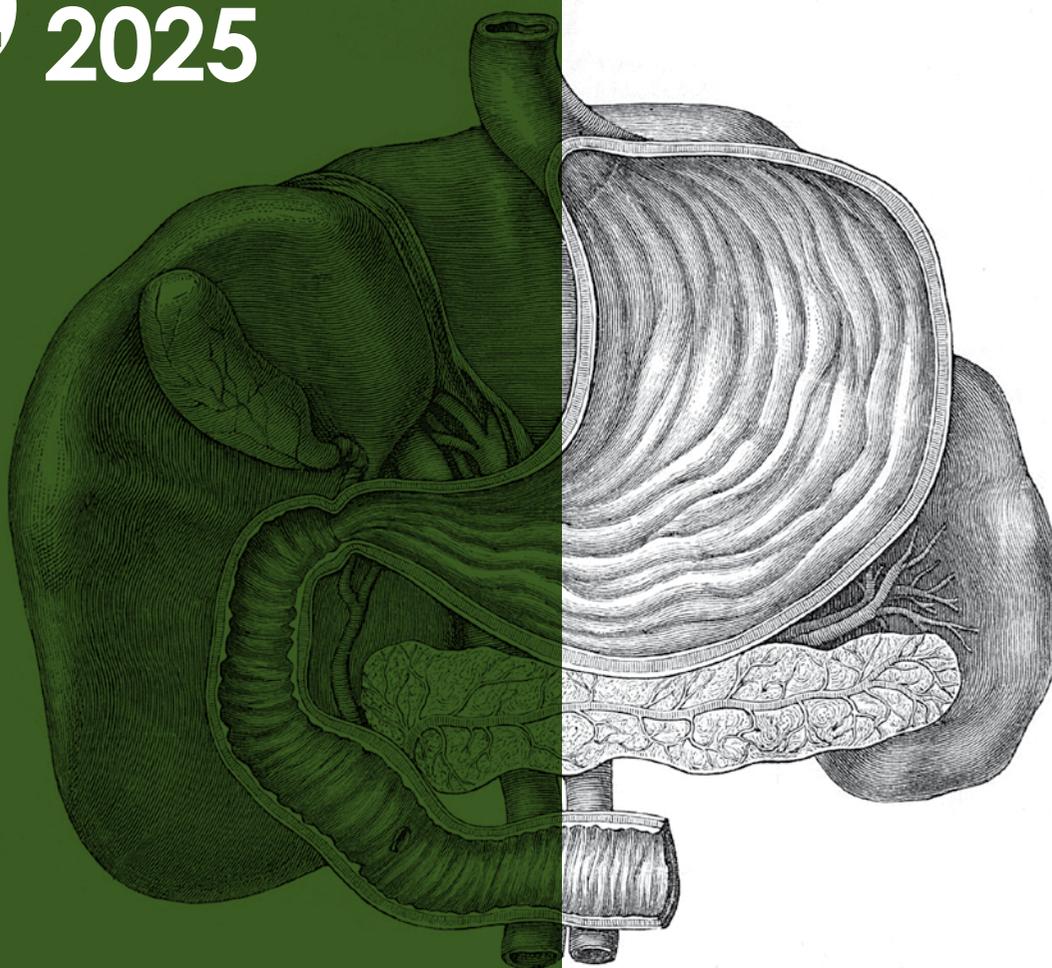


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **22** ТОМ 21
2025



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 2

В.И. КАСЬЯНЕНКО
об этапах
профессионального
становления и истории
создания отделения
апитерапии ЦНИИ
гастроэнтерологии

6

Лечение печеночной
энцефалопатии
после шунтирующих
вмешательств

24

Взаимосвязь дисбиоза
ротовой полости
и заболеваний
желудочно-кишечного
тракта

68



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

НЕ ТЕРЯТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ:

В ЧЕМ СЕКРЕТ ОСОБОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЮСПАТАЛИН®?



МИКРОГРАНУЛА
ДЮСПАТАЛИН®



Благодаря особой лекарственной форме

**БИОДОСТУПНОСТЬ
МЕБЕВЕРИНА
СОСТАВЛЯЕТ 97%²**

2

ОБОЛОЧКИ



За счет **внешней кислотоустойчивой оболочки** **МИКРОГРАНУЛА НЕ РАЗРУШАЕТСЯ В ЖЕЛУДКЕ** и доставляет максимальное количество мебеверина в точку приложения — кишечник¹



Внутренняя оболочка пролонгированного высвобождения позволяет поддерживать равномерную терапевтическую концентрацию мебеверина в кишечнике **НА ПРОТЯЖЕНИИ 12 ЧАСОВ^{1,2}**

1. Раменская Г. В., Шохин И. Е., Симаненков В. И., Тихонов С. В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
2. Общая характеристика лекарственного препарата Дюспаталин®, капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг, ЛП-№(005401)-(РГ-РУ). RUS2361309 (v1.0)

Общая характеристика лекарственного препарата Дюспаталин® 200мг



Abbott

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Эффективная фармакотерапия. 2025.

Том 21. № 22. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2025.

Volume 21. Issue 22. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

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

Неврология и психиатрия

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology
Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRASHENSKAYA, 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. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

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

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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.

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

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

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

- В.И. КАСЬЯНЕНКО: «Получение практического опыта – неотъемлемая часть медицинского образования, которое продолжается в течение всей профессиональной жизни врача» 6
- Итоги научно-практической конференции «Искусство лечения больного – 2025» 10
- Московская школа гастроэнтеролога: итоги весеннего сезона 12
- Итоги VII Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц»: новые горизонты науки и практики 14

Оригинальные статьи

- В.В. ПОЛЯКОВА, Н.А. БОДУНОВА, Л.А. ЦАПКОВА, В.В. СЕРЕБРЯКОВ, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, И.Н. ВОЙНОВАН, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Д.С. БОРДИН
Влияние резистентности *H. pylori* к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии первой линии: предварительные результаты проспективного исследования 18
- С.В. ОСИПОВА, Ч.С. ПАВЛОВ, П.А. ДРОЗДОВ, С.М. СОРОКОЛЕТОВ, О.Н. ЛЕВИНА, Н.А. ИВАНОВА, Г.С. МИХАЙЛЯНЦ, А.А. НОВИКОВА
Сравнительная эффективность лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после шунтирующих вмешательств 24
- М.В. ЗЛОБИН, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА, О.П. АЛЕКСЕЕВА, Е.Н. КОЛОДЕЙ
Распространенность коморбидной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника 34

Клиническая эффективность

- А.В. ПОЛЕТОВА, О.В. КНЯЗЕВ
Монотерапия адалимумабом и его комбинация с азатиоприном у оперированных пациентов с болезнью Крона 40

Обзор

- А.В. ОХЛОБЫСТИН, Е.А. ДУБЦОВА, С.С. КАРДАШЕВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА, Ю.В. ОСИПЕНКО, Д.С. БОРДИН
Первичная и вторичная панкреатическая недостаточность: принципы диагностики и лечения с точки зрения Европейских рекомендаций 2025 года 46
- С.В. МОРОЗОВ, И.Д. ЛОРАНСКАЯ
Инфекция *Helicobacter pylori* в стареющей популяции: актуальные аспекты клинической практики 58
- Г.Е. ЛЕОНОВ, А.В. СТАРОДУБОВА
Роль микробиоты ротовой полости в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта 68

Клиническая практика

- С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, И.В. ЕГОРОВА, Д.С. БОРДИН, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, С.Н. БЕЛЬДИЕВ
Современные возможности эндоскопической диагностики целиакии: от макроскопических признаков до искусственного интеллекта 78
- А.И. ДОЛГУШИНА, А.С. СЛУЧАНКО, В.Л. ТЮЛЬГАНОВА, А.А. САЕНКО, Г.М. ХУСАИНОВА, Я.И. ЗАРИПОВА, В.С. МИХАЙЛУЦА
Особенности диагностики и лечения стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на клиническом примере 86
- И.Г. АДАМОВА, Б.М. ТАРАКИ, А.Г. АДАМОВА, И.Г. ФЕДОРОВ, О.О. МАНУЙЛОВА, И.Г. ПШЕННИКОВА, Л.Ю. ИЛЬЧЕНКО, И.Г. НИКИТИН
Саркопения при жировой болезни печени: клинический случай 94
- Л.Г. ВОЛОГЖАНИНА, И.В. ПЕТУХОВА, А.Л. ЛЕОНИДОВ
Эозинофильный энтерит: клиническое наблюдение 100

Contents

People. Events. Dates

- V.I. KASYANENKO: Hands-on Experience is an Integral Part of Medical Education Which Accompanies the Entire Physician's Professional Life
- Results of Scientific and Practical conference "The Art of Treating the Patient – 2025"
- Moscow School of Gastroenterology: Results of Spring Season
- Results of Scientific and Practical Conference "Gastroenterology of Two Capitals": New Horizons of Science and Practice

Original research

- V.V. POLYAKOVA, N.A. BODUNOVA, L.A. TSAPKOVA, V.V. SEREBRYAKOV, K.A. NIKOLSKAYA, M.V. CHEBOTAREVA, I.N. VOINOVAN, E.A. SABELNIKOVA, D.S. BORDIN
Impact of *H. pylori* Resistance to Clarithromycin on the Efficacy of First-Line Eradication Therapy Regimens: Preliminary Results of a Prospective Study
- S.V. OSIPOVA, Ch.S. PAVLOV, P.A. DROZDOV, S.M. SOROKOLETOV, O.N. LEVINA, N.A. IVANOVA, G.S. MIKHAILYANTS, A.A. NOVIKOVA
Comparative Effectiveness of Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis after Bypass Surgery
- M.V. ZLOBIN, D.I. ABDULGANIEVA, O.P. ALEKSEEVA, E.N. KOLODEY
The Prevalence of Comorbidities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

Clinical Efficacy

- A.V. POLETOVA, O.V. KNYAZEV
The Alimumab Monotherapy and its Combination with Azathioprine in the Operated Patients with Crohn's Disease

Review

- A.V. OKHLOBYSTIN, Ye.A. DUBTSOVA, S.S. KARDASHEVA, Yu.O. SHULPEKOVA, Yu.V. OSIPENKO, D.S. BORDIN
The Primary and Secondary Pancreatic Insufficiency: Principles of Diagnosis and Treatment Defined in the 2025 European Guidelines
- S.V. MOROZOV, I.D. LORANSKAYA
Helicobacter Pylori Infection in the Aging Population: Current Aspects of Clinical Practice
- G.E. LEONOV, A.V. STARODUBOVA
The Role of Oral Microbiota in the Development of Gastrointestinal Diseases

Clinical Practice

- S.V. SHCHELOCHENKOV, I.V. EGOROVA, D.S. BORDIN, E.A. SABELNIKOVA, S.N. BELDIEV
Modern Possibilities of Endoscopic Diagnostics of Celiac Disease: from Macroscopic Signs to Artificial Intelligence
- A.I. DOLGUSHINA, A.S. SLUCHANKO, V.L. TULGANOVA, A.A. SAENKO, G.M. KHUSAINOVA, Ya.I. ZARIPOVA, V.S. MIKHAILUTSA
Diagnosis and Treatment of Steroid-Induced Carbohydrate Metabolism Disorders with Inflammatory Bowel Diseases: a Clinical Case
- I.G. ADAMOVA, B.M. TARAKI, A.G. ADAMOVA, I.G. FEDOROV, O.O. MANUILOVA, I.G. PSHENNIKOVA, L.Yu. ILCHENKO, I.G. NIKITIN
Sarcopenia in the Fatty Liver Disease: a Clinical Case
- L.G. VOLOGZHANINA, I.P. PETUKHOVA, A.L. LEONIDOV
Eosinophilic Enteritis: a Clinical Case



23–24 сентября 2025

VIII Междисциплинарная научная конференция

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

umedp.ru/sovr-trends

Участие бесплатное

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

 +7 (495) 234-07-34

 i.fuzeinikova@medforum-agency.ru





В.И. КАСЬЯНЕНКО: «Получение практического опыта – неотъемлемая часть медицинского образования, которое продолжается в течение всей профессиональной жизни врача»

Об этапах профессионального становления, истории создания отделения апитерпии Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) гастроэнтерологии рассказывает д.м.н., врач высшей категории, врач-гастроэнтеролог Института аллергологии и клинической иммунологии Валентина Ивановна КАСЬЯНЕНКО.





Актуальное интервью

– Валентина Ивановна, с чего начинался ваш профессиональный путь?

– Мое профессиональное становление можно разделить на несколько этапов. В 1971 г. я окончила лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института (сейчас – Новосибирский государственный медицинский университет). В рамках обучения с успехом прошла интернатуру по хирургии. После этого некоторое время работала участковым терапевтом. Однако в тот период меня больше всего привлекала специальность анестезиолога. Через год меня приняли на должность анестезиолога в Московскую городскую клиническую больницу (ГКБ) № 58. В 1973 г. на базе больницы начал свою деятельность Центральный научно-исследовательский институт (ЦНИИ) гастроэнтерологии, который был отделен от кафедры Первого московского медицинского института (сейчас – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) и переподчинен Комитету здравоохранения г. Москвы (сейчас – Департамент здравоохранения г. Москвы). В связи с этим часть сотрудников больницы, в том числе меня, перевели в ГКБ № 36 (сейчас – ГКБ им. Ф.И. Иноземцева). Позже я прошла специализацию по анестезиологии в Государственном московском институте усовершенствования и специализации врачей и организаторов здравоохранения на базе Московской ГКБ им. С.П. Боткина. По окончании курса меня пригласили в эту больницу на должность анестезиолога. В то же время меня не покидала мысль о работе в терапии, в частности в области гастроэнтерологии.

– Как вы стали врачом-гастроэнтерологом?

– Особый интерес к гастроэнтерологии у меня возник в студенческие годы. Уже на первых

курсах института я посещала научный кружок по гастроэнтерологии. Меня всегда интересовали механизмы развития патологий пищеварительной системы. В 1974–1976 гг. я прошла полный курс ординатуры по специальности «внутренние болезни» (гастроэнтерология) в ЦНИИ гастроэнтерологии. Именно тогда я осознала, что гастроэнтерология – мое призвание.

Ординатура – очень важный этап в становлении молодого специалиста. В этот период формируются реальные представления о профессии, цели для профессионального роста. Во время учебы в ординатуре мы не только получали теоретические знания и приобретали практический опыт, но и знакомились с современными научными достижениями, участвовали в научно-практических конференциях. Кроме того, неотъемлемой частью обучения в ординатуре по внутренним болезням было присутствие на вскрытиях, участие в консилиумах хирургов. Обучение в ординатуре вдохновило меня на дальнейшую научно-практическую деятельность в области гастроэнтерологии.

Директором ЦНИИ гастроэнтерологии с момента его образования был академик РАМН, д.м.н., профессор А.С. Логинов. По его рекомендации после прохождения ординатуры и успешной сдачи квалификационного экзамена я продолжила работу в должности врача в отделении патологии пищевода и желудка ЦНИИ гастроэнтерологии. Впоследствии название отделения неоднократно менялось. Сейчас это отделение патологии верхних отделов пищеварительного тракта ЦНИИ гастроэнтерологии – подразделения Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова. В то время в отделении насчитывалось 120 койко-мест. С первых лет создания отделения им заведовала д.м.н., профессор М.Ю. Меликова (ученица академика В.Х. Василенко), затем д.м.н. В.М. Майоров.

– Как строилась научно-практическая деятельность в отделении?

– ЦНИИ гастроэнтерологии всегда отличался высоким научным уровнем и достижениями в диагностике и лечении широкого спектра гастроэнтерологических заболеваний. Неудивительно, что специалисты института не только занимались лечебной работой, но и имели возможность участвовать в передовых разработках и научных исследованиях, повышая свой профессиональный уровень.

Помимо курирования больных в отделении патологии пищевода и желудка ЦНИИ гастроэнтерологии я принимала участие в клинических и экспериментальных исследованиях, научных конференциях, семинарах, где обсуждали вопросы ведения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и новые лекарственные препараты, анализировали обзоры научных исследований. Подходы к ведению тяжелых пациентов врачи отделения разрабатывали совместно с представителями других отделений ЦНИИ гастроэнтерологии, при необходимости больных направляли на консультации к специалистам, в том числе хирургам и реаниматологам.

Одним из самых запоминающихся моментов стало участие в знаменитой «пятничной» научно-практической конференции, которую проводил академик А.С. Логинов, имевший огромный клинический опыт и обладавший организаторским талантом. Особое внимание Анатолий Сергеевич уделял практическим навыкам ведения больных. Под его руководством на еженедельных конференциях подробно разбирали клинические случаи, обсуждали результаты собственных научных исследований.

В отделение патологии пищевода и желудка поступали пациенты со всех уголков Советского Союза. Как правило, это были пациенты с язвенной болезнью двенад-



Актуальное интервью

цатиперстной кишки и желудка, нередко с осложненным течением болезни, сопровождавшимся кровотечением, формированием стеноза, пенетрацией язвенного дефекта. Диагностику в основном осуществляли на основании данных рентгенологического исследования, а также титрационного исследования желудочной секреции. Эндоскопические и ультразвуковые методы только начинали внедрять в клиническую практику. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки предусматривало парентеральное введение блокаторов М-холинолитиков (растворы платифиллина, атропина и др.), применение различных щелочей (смесь Бурже) и седативных препаратов в пероральной лекарственной форме. С появлением блокаторов H_2 -гистаминных рецепторов (ранитидин, циметидин и др.), а в дальнейшем ингибиторов протонной помпы возможности лечения значительно расширились.

– Какой была область ваших научных интересов в тот период?

– Научные исследования считались традиционно приоритетным направлением в работе института с момента его создания, поэтому одновременно с клинической работой я активно занималась научно-исследовательской деятельностью.

Однажды академик А.С. Логинов предложил мне и врачу Е.А. Орловой провести эпидемиологическое исследование – изучить распространенность хронического гастрита и хронического дуоденита среди молодых лиц, считавших себя здоровыми. В то время существовало множество различных классификаций хронического гастрита (клиническая, морфологическая и др.). В 1973 г. появилась первая классификация гастритов R.S. Strickland и J.R. Mascau, которая предусматривала три основные формы (А, В, С) хронического гастри-

та. Сиднейская классификация, предложенная в 1990 г., включала четыре измерения: тип, локализация, морфология, этиология. Позднее была разработана Хьюстонская классификация – модификация Сиднейской.

На тот момент перед нами стояла непростая задача – оценить распространенность хронического гастрита в молодой популяции. Для обнаружения субъективных симптомов заболеваний пищеварительного тракта была разработана специальная анкета. Кроме того, мы обучились навыкам проведения эндоскопии верхнего отдела ЖКТ, взятия гастробиоптатов из антрального и фундального отделов желудка с последующим изучением морфологии гастробиоптатов. Для выявления здоровых молодых лиц мы на территории воинской части и промышленных предприятий проводили опросы среди лиц в возрасте до 35 лет, которые никогда не обращались за медицинской помощью. После получения согласия молодым людям выполняли эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки со взятием гастробиоптатов. Морфологическое исследование осуществлялось в отделении патоморфологии, руководителем которого был д.м.н., профессор Л.И. Аруин.

Полученные данные показали широкую распространенность хронического гастрита антрального отдела желудка среди молодых лиц, считавших себя здоровыми. Только в некоторых случаях был диагностирован фундальный гастрит. Результаты исследования легли в основу моей кандидатской диссертации на тему «Распространенность и клинические особенности хронического гастрита у лиц молодого возраста на некоторых промышленных предприятиях г. Москвы», которую я защитила под руководством академика А.С. Логинова в 1986 г.

Несмотря на то что бактерия *Helicobacter pylori* была открыта В. J. Marshall и J. R. Warren в 1983 г., в нашей стране изучение этой темы только начиналось. Более поздний анализ данных исследования показал, что инфекция *H. pylori* в первую очередь поражает антральный отдел желудка, а затем фундальный.

В 1993 г. в институте открылось отделение лечебной эндоскопии, которым руководил д.м.н., профессор Ю.В. Васильев. В отделении изучали инфекцию *H. pylori* с помощью новых эндоскопических методов, значительно расширивших возможности диагностики заболеваний ЖКТ и направлений научных исследований. Свою работу я продолжила в отделении лечебной эндоскопии, сконцентрировав внимание на дальнейшем изучении хеликобактерной инфекции и патологии ЖКТ, ассоциированной с *H. pylori*.

Результаты исследований роли *H. pylori* в этиологии заболеваний ЖКТ послужили основанием для написания докторской диссертации на тему «Дифференцированная медикаментозная терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не ассоциированной с *H. pylori*».

В 2000 г. после тяжелой болезни скончался академик А.С. Логинов. С февраля 2001 г. по июль 2012 г. ЦНИИ гастроэнтерологии возглавлял д.м.н., профессор Л.Б. Лазебник, замечательный человек, полный энергии и новых научных идей.

– Расскажите об истории создания отделения апипитерпии в ЦНИИ гастроэнтерологии. С чего все начиналось?

– В 2001 г. по инициативе профессора Л.Б. Лазебника в ЦНИИ гастроэнтерологии открылось стационарное отделение апипитерпии, в котором изучали терапевтические эффекты меда и продуктов пчеловодства при



Актуальное интервью

заболеваниях ЖКТ. В 2002 г. меня пригласили возглавить это отделение. Открытию отделения предшествовала серьезная работа по подготовке кадров, активно велась методическая, учебная и научная деятельность. Все сотрудники прошли обучающие курсы и получили сертификат по специализации «апитерапия». Был составлен научный план по изучению и внедрению в клиническую практику продуктов пчеловодства (меда, прополиса, пыльцы, перги, маточного молочка и их комбинаций).

К тому времени накопленные данные клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали эффективность применения продуктов пчеловодства в практическом здравоохранении. В нашем отделении впервые были проведены исследования эффективности включения биологически активных продуктов пчеловодства в комплексную терапию заболеваний органов пищеварения. На основании результатов клинических, инструментальных и экспериментальных исследований было доказано, что раствор меда влияет на желудочную секрецию. Так, анализ влияния раствора меда различных температур на кислотообразующую функцию желудка по результатам рН-метрии показал, что холодный раствор снижает, а теплый повышает рН желудка, подавляет выделение кислоты аналогично действию антацидов у пациентов с повышенной кислотообразующей функцией желудка. Кроме того, раствор меда способствует нормализации функции сна у пациентов с язвенной болезнью. По данным исследований сотрудников отделения, пыльца и перга способствуют восстановлению функций гепатоцитов, демонстрируя гепатопротекторный эффект. Водный 30%-ный раствор прополиса характеризуется антихеликобактерным эффектом и может применяться в лечении

больных, страдающих *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, в ходе исследований были получены убедительные данные об эффективности продуктов пчеловодства при определенных заболеваниях органов пищеварения. Конечно, апитерапия показана не всем пациентам и назначается с учетом противопоказаний (аллергия на продукты пчеловодства, сахарный диабет).

– Сегодня особое внимание уделяется вопросам коморбидности в клинике внутренних болезней и междисциплинарным подходам к лечению заболеваний. Насколько актуальны проблемы коморбидности при ведении пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями?

– Результаты многочисленных клинических исследований и практический опыт свидетельствуют о высокой частоте коморбидных заболеваний у пациентов с нарушениями ЖКТ. Именно поэтому целесообразность мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов не вызывает сомнения. Как известно, патология ЖКТ играет важную роль в развитии заболеваний ряда органов и систем. В частности, большинство болезней органов пищеварения сопровождаются различными нарушениями состояния кожи. Доказано также, что нарушение микробиоценоза ЖКТ негативно влияет не только на процессы пищеварения, но и на весь организм в целом. В ЦНИИ гастроэнтерологии были проведены исследования влияния состояния ЖКТ на развитие и выраженность проявлений дерматозов. В ходе исследований установлена тесная связь нарушений гепатобилиарной системы и микробиоценоза кишечника с заболеваниями кожи.

С 2015 г. в качестве врача-гастроэнтеролога я работаю в Институте аллергологии и клинической иммунологии, где в составе мультидисциплинарной команды специалистов (аллергологов, иммунологов, дерматологов) наблюдаю пациентов с дерматологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями. Работа консультантом способствует повышению уровня профессиональной компетентности не только в области гастроэнтерологии, но и в смежных специальностях. По моему глубокому убеждению, получение практического опыта – неотъемлемая часть медицинского образования, которое продолжается в течение всей профессиональной жизни врача.

– Какими основными принципами должен руководствоваться современный врач в профессиональной деятельности, чтобы не только идти в ногу со временем, но и сохранить традиционно высокий научный уровень российской гастроэнтерологической школы?

– Безусловно, современная медицина – область знаний, которая динамично развивается и меняется. Современный врач должен быть в курсе всех последних научных исследований и достижений в медицине, постоянно обновлять теоретические знания и совершенствовать практические навыки. Прежде всего необходимо изучать современную медицинскую литературу, участвовать в образовательных научных мероприятиях, анализировать опыт применения новых лекарственных средств и применять полученные знания на практике. При этом важно помнить, что основной целью достижения высокого уровня профессионализма врача является обеспечение качественной медицинской помощью пациентов в реальной клинической практике. Приоритетной задачей врача всегда была и остается помощь людям. ☉



Итоги научно-практической конференции «Искусство лечения больного – 2025»

25 марта 2025 г. в онлайн-формате прошла юбилейная V Научно-практическая конференция «Искусство лечения больного». Мероприятие является уникальной площадкой для обмена знаниями и обсуждения передовых методов диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта между школами гастроэнтерологии Москвы и Казани.

В конференции приняли участие почти 2000 врачей из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Нижнего Новгорода, Калининграда, Екатеринбургa и других городов России.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**ИСКУССТВО
ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНОГО**

В качестве научных организаторов конференции выступили Департамент здравоохранения г. Москвы, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ. С приветственным словом к участникам обратились члены организационного комитета конференции. Академик РАН, д.м.н., профессор Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ подчеркнул уникальность конференции как в плане ее практической направленности, так и в отношении участия экспертов, формирующих клинические рекомендации.

Профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ отметил важность темы коммуникации между врачом и пациентом, выразив уверенность, что мероприятие поможет углубить знания специалистов и улучшить качество лечения пациентов.

Главный гастроэнтеролог Минздрава Татарстана, профессор Рафик Галимзянович САЙФУТДИНОВ отметил значимость конференции для повседневной клинической практики.

Профессор Диана Ильдаровна АБДУЛГАНИЕВА напомнила, что искусство лечения невозможно без синтеза науки, теории и практики. Ведущие эксперты представили доклады о современных методах терапии, инновационных медицинских

технологиях и роли междисциплинарного взаимодействия в повышении качества лечения. Обсуждались как традиционные терапевтические схемы, так и перспективные подходы, которые позволяют врачам добиваться лучших результатов.

С докладами выступили сотрудники Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Казанского государственного медицинского университета, Российской университета медицины. Также в конференции приняла участие спикер из Азербайджана Гюлюстан Гамид-кызы БАБАЕВА.

Научная программа мероприятия состояла из 19 выступлений. Спикеры осветили основные итоги европейского регистра ведения *H. pylori* (HrEuReg), аутоиммунный панкреатит и IgG4-ассоциированные заболевания, новые достижения в терапии билиарного сладжа, рекомендации по образу жизни пациента после холецистэктомии, тактику ведения пациентов с дистальными формами язвенного колита и пациентов с синдромом раздраженного кишечника и многое другое. В рамках симпозиума «Беседа о самом распространенном заболевании печени – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)/метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)» эксперты обсудили новые клинические рекомендации

по НАЖБП, МАЗБП, в том числе при нарушениях углеводного обмена, а также опыт внедрения клинических рекомендаций по НАЖБП в республике Татарстан.

Уже пятый год благодаря конференции укрепляются научные связи между столичными и региональными медицинскими сообществами, что способствует внедрению передовых стандартов в клиническую практику. Важность таких встреч трудно переоценить: они способствуют не только профессиональному росту присутствующих специалистов, но и повышению качества медицинской помощи в целом.

Современные тактики лечения это не просто наука, а настоящее искусство – с комплексным подходом, высоким уровнем профессионального мастерства и, конечно, с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента.

Подводя итоги встречи, модераторы поблагодарили докладчиков и организаторов и выразили надежду, что благодаря этому мероприятию еще на протяжении долгих лет будут происходить объединение и обмен опытом московской и казанской школ гастроэнтерологии. В завершение дискуссии профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил: «Да, у нас есть клинические рекомендации. Но когда перед врачом сидит пациент, каждое решение – это искусство, требующее не только знаний, но и чуткости». Именно такое понимание своей профессии всегда было и будет основой врачебного мастерства. ●



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

ЭНТЕРОЛОГИЯ ОТ А ДО Я



Онлайн-трансляция
на сайте:
umedp.ru

12.03
14.05
18.06
03.09
22.10
2025

Реклама





Московская школа гастроэнтеролога: ИТОГИ ВЕСЕННЕГО СЕЗОНА

22–23 апреля 2025 г. в гибридном формате прошел весенний сезон Московской школы гастроэнтеролога – знакового события для медицинского сообщества, которое на протяжении многих лет объединяет врачей разных специальностей. Благодаря глубине проработки обсуждаемых тем в сочетании с мультидисциплинарным подходом Школа является одним из ведущих мероприятий в сфере гастроэнтерологии.



Интерес к конференции стабильно высок: это подтверждается как активным очным участием, так и широкой онлайн-аудиторией. В этом году в весеннем сезоне конференции приняли очное участие более 200 врачей и свыше 1500 участников из разных регионов России и стран СНГ подключились к онлайн-трансляции.

Школа прошла под эгидой Департамента здравоохранения города Москвы, Российского университета медицины, Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента и Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ.

В приветственном слове академик РАН, профессор Игорь Вениаминович МАЕВ отметил, что проведение Школы весной и осенью стало уже доброй и устойчивой традицией, объединяющей медицинское сообщество вокруг наиболее значимых и острых тем современной гастроэнтерологии. Профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил, что это мероприятие – не только возможность узнать что-то новое, но и способ освежить в памяти вопросы, с которыми врачи сталкиваются ежедневно.

Завершил вступительную часть профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ, подчеркнув, что Московская школа гастроэнтеролога – это не просто череда

докладов, а полноценное профессиональное пространство, в котором рождается живой диалог.

За два дня мероприятия участники прослушали 33 доклада. Программа охватывала широкий спектр тем, актуальных для гастроэнтерологов, колопроктологов и эндоскопистов: обзор рекомендаций по лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; детоксикационное питание при заболеваниях желудочно-кишечного тракта; актуальные вопросы по ведению и лечению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью; современные стратегии профилактики рака желудка, хрониче-



Здравоохранение сегодня



ского гастрита и нарушений моторики желудка; тактика ведения пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом; актуальный взгляд на билиарную дисфункцию, легочные осложнения цирроза печени и многое другое. Только мультидисциплинарный подход – тесное взаимодействие гастроэнтеролога, эндоскописта и колопроктолога – позволяет выработать оптимальные решения в подготовке пациентов к обследованиям и последующему лечению. Школа помогает гастроэнтерологам, терапевтам и специалистам общей практики глубже разобраться в комплексной проблематике и повысить эффективность диагностики и терапии.

На площадке мероприятия была организована специализированная выставка лекарственных препаратов и медицинских изделий, на которой врачи могли узнать об особенностях последних новинок в сферах медтехники и фармакологии, а также задать вопросы представителям фармацевтических компаний. Московская школа гастроэнтеролога не только неизменно подтверждает свою значимость в профессиональном медицинском сообществе, но и успешно отвечает вызовам времени, сохраняя высокий научный уровень и практическую направленность программы. Особая ценность мероприятия заключается в атмосфере от-

крытого профессионального диалога, что способствует не только обмену знаниями и опытом, но и совместному осмыслению сложных клинических случаев. В условиях стремительно развивающейся медицинской науки и клинической практики такая форма взаимодействия помогает врачам различных направлений наиболее эффективно взаимодействовать при лечении пациентов с учетом мультидисциплинарного подхода, а значит, приобретает особое значение.

Следующий сезон состоится 11–12 ноября 2025 г. Подробности – на официальном сайте мероприятия mgastroschool.ru. ●



Итоги VII научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц»: новые горизонты науки и практики

27–28 мая 2025 г. в Москве состоялась VII Научно-практическая конференция «Гастроэнтерология двух столиц», объединившая ведущих специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга и других регионов России. Мероприятие прошло в гибридном формате и собрало на площадке Аналитического центра при Правительстве Российской Федерации, а также онлайн более 2500 участников.



Организаторами конференции стали Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский клинический научный центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Межрегиональное общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», «Центральная государственная медицинская академия» (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Открытие конференции началось с выступления акаде-

мика РАН, профессора Игоря Евгеньевича ХАТЬКОВА, который подчеркнул необходимость сближения подходов в лечении пациентов со сложными заболеваниями, отметив важность междисциплинарного взаимодействия. Далее участников конференции поприветствовал академик РАН, профессор Игорь Вениаминович МАЕВ, отметив, что проект объединяет людей, преданных гастроэнтерологии, и играет ключевую роль в профессиональном развитии врачей. Профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН акцентировал вни-

мание на большом количестве новых клинических рекомендаций, вышедших в последнее время, и пообещал, что все они будут подробно рассмотрены в рамках программы конференции. Профессор Игорь Геннадьевич БАКУЛИН отметил, что проект стал настоящим событием для всего гастроэнтерологического сообщества. Завершил серию приветствий профессор Олег Владимирович КНЯЗЕВ, подчеркнув необходимость дальнейшего расширения географии конференции и вовлечения региональных специалистов.



Здравоохранение сегодня



Программа конференции включала более 30 докладов, охватывающих широкий спектр тем: от особенностей в терапии неалкогольной жировой болезни печени и синдрома раздраженного кишечника до современных подходов в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хеликобактерной инфекции. Особое внимание было уделено вопросам нутритивной поддержки, роли микробиоты и психосоматическим аспектам в гастроэнтерологии. На мероприятии выступили ведущие ученые и практикующие врачи из МКНЦ им. А.С. Логи-

нова, ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Казанского государственного медицинского университета, Уральского государственного медицинского университета, Тюменского го-

сударственного медицинского университета и Азербайджанского медицинского университета. География спикеров охватывала Москву, Санкт-Петербург, Казань, Екатеринбург, Тюмень и Баку, что подчеркнуло межрегиональный и международный формат конференции. В первый день конференции прошли насыщенные сессии, посвященные актуальным вопросам гастроэнтерологии. Участники обсудили современные подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии, синдрома



Здравоохранение сегодня



раздраженного кишечника и целиакии. Закономерный интерес вызвали доклады, посвященные обзорам актуальных клинических рекомендаций и новинок фарминдустрии, а также таким современным направлениям развития гастроэнтерологической науки, как инфекции, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, и нутритивная поддержка в гастроэнтерологической практике.

Во второй день работы конференции акцент был сделан на тактике ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и хроническими заболеваниями печени. Спикеры представили современные алгоритмы терапии, обсудили применение биологических препаратов, подходы к диагностике фиброза печени и неалкогольной жировой болезни печени. В завершении второго дня работы конференции прозвучали доклады, посвященные психосоматике в гастроэнтерологии, а также вопросам детской гастроэнтерологии.

Конференция «Гастроэнтерология двух столиц» продолжает традицию объединения научных школ Москвы и Санкт-Петербурга, способствуя развитию гастроэнтерологической науки и практики в России, внедрению

новейших методик диагностики и лечения заболеваний и последних достижений фармакологии в клиническую практику. Совместное участие специалистов, обмен клиническим опытом и научными данными укрепляют единое профессиональное пространство, помогают выработать согласованные подходы к лечению наиболее распространенных заболеваний, способствуют развитию и профессиональному росту специалистов. Следующее мероприятие запланировано на 2026 год. Подробности будут доступны на официальном сайте конференции gastrods.ru. ●

Эффективная фармакотерапия. 22/2025

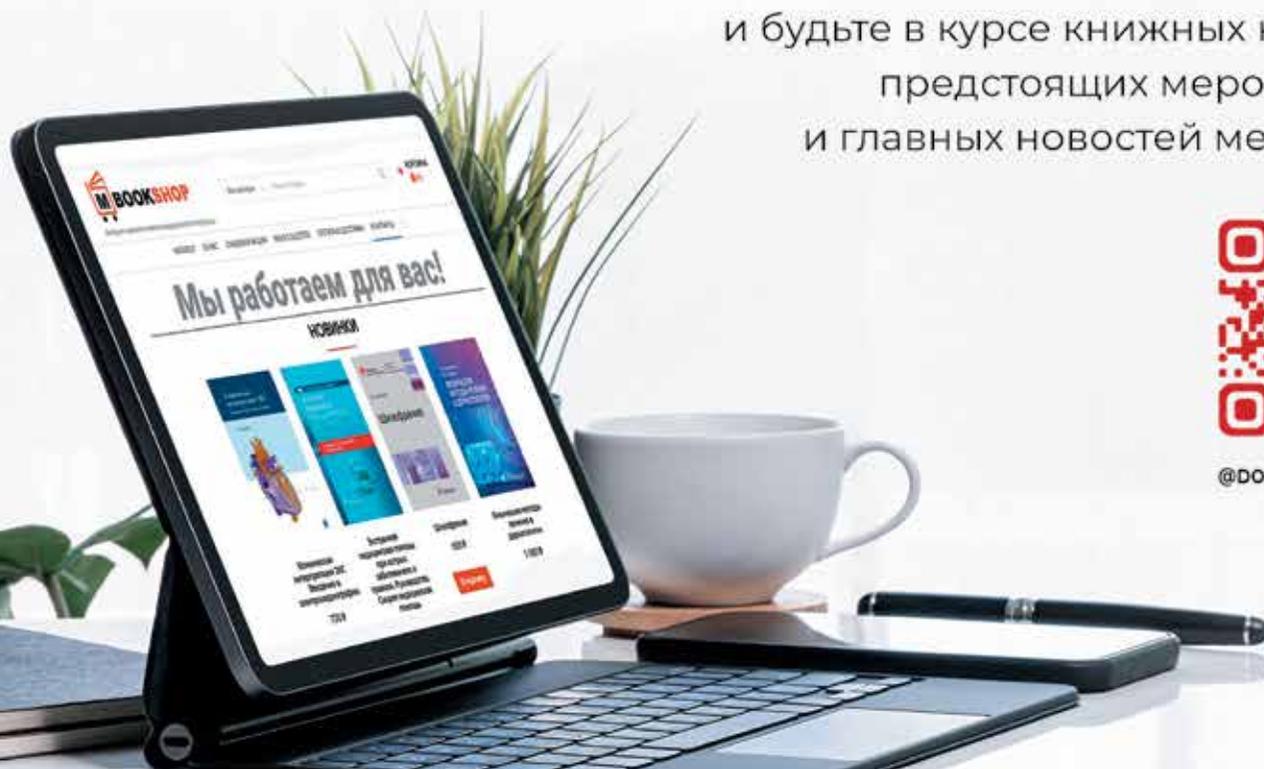


Весь ассортимент
профессиональной литературы
для врачей



ПОДПИСЫВАЙТЕСЬ НА НАШ ТЕЛЕГРАММ-КАНАЛ

и будьте в курсе книжных новинок,
предстоящих мероприятий
и главных новостей медицины!



@DOCTOR_NAVIGATOR



¹ Московский
клинический научный
центр
им. А.С. Логинова

² Российский
университет
медицины, Москва

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Влияние резистентности *H. pylori* к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии первой линии: предварительные результаты проспективного исследования

В.В. Полякова¹, Н.А. Бодунова, к.м.н.¹, Л.А. Цапкова, к.б.н.¹,
В.В. Серебряков, К.А. Никольская, к.м.н.¹, М.В. Чеботарева¹,
И.Н. Войнован, к.м.н.¹, Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.^{1,2},
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}

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

Для цитирования: Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А. и др. Влияние резистентности *H. pylori* к кларитромицину на эффективность эрадикационной терапии первой линии: предварительные результаты проспективного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-18-23

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину остается ключевым фактором неудач эрадикационной терапии. Одним из вариантов повышения эффективности является добавление адъювантных препаратов в схемы лечения. Ранее проведенные исследования показали эффективность такой стратегии при добавлении препаратов висмута или ребамипида. При этом данные о роли этих препаратов в преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину ограничены. В Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова проводится проспективное исследование, в которое включаются пациенты с подтвержденной *H. pylori*-инфекцией и оцененной молекулярно-генетическим методом резистентностью бактерии к кларитромицину. Все пациенты получают 14-дневную эрадикационную терапию: эзомепразол 80 мг/сут, амоксициллин, кларитромицин, висмута трикалия дицитрат в стандартных дозах. Пациентам двух групп (с чувствительными и резистентным штаммами *H. pylori*) дополнительно назначается ребамипид 100 мг три раза в день 14 дней. Предварительные данные свидетельствуют о высокой эффективности (95%) пятикомпонентной терапии у больных с подтвержденной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, резистентность к кларитромицину, молекулярно-генетическое исследование, ребамипид, висмута трикалия дицитрат

Введение

Выявление этиологической роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии заболеваний желудка произвело революцию в подходах к их лечению и профилактике [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала данный патоген канцерогеном I класса [3]. Согласно обобщенным данным, до 89%

случаев дистального рака желудка связаны с инфекцией *H. pylori* [4]. Согласно консенсусу Маастрихт VI, *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. При этом воздействие факторов внешней среды второстепенно по отношению к роли инфекции *H. pylori*. *H. pylori* всегда вызывает хронический



гастрит, который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, аденокарцинома желудка и MALT-лимфома [5–7]. Данное положение нашло отражение в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [8]. Эрадикация *H. pylori* рассматривается в качестве стратегии первичной профилактики рака желудка [9].

В России распространенность инфекции *H. pylori* в 2017 г. составила 41,8%, в 2019 г. – 36,4% [10]. По данным недавно опубликованного метаанализа, в Москве до 2015 г. распространенность инфекции *H. pylori* была 81,294% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 67,202–92,109), в 2015–2020 гг. – 68,028% (95% ДИ 29,383–95,895), а после 2020 г. снизилась до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877). Мета регрессионный анализ показал коэффициент регрессии $-4,22\%$ в год (95% ДИ $-6,27$ – $(-2,17)$, $p < 0,0099$) [11].

С момента открытия *H. pylori* были изучены различные антибактериальные препараты для эрадикации, при этом амоксициллин и кларитромицин остаются препаратами схем первой линии. Вместе с тем в последние годы отмечается снижение эффективности стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) [12]. По данным Европейского регистра по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg), еще в период до пандемии COVID-19 тройную терапию с кларитромицином и амоксициллином в России прописывали 56% больных, при этом ее эффективность составляла 80% [13]. Одной из ведущих причин неэффективности терапии является растущая резистентность бактерии к кларитромицину [14]. По данным метаанализа, в России отмечен значимый рост резистентности *H. pylori* к кларитромицину – с 11,903% в 2015 г. до 21,024% в 2020–2024 гг. ($p = 0,0049$) [15]. При молекулярно-генетическом исследовании 112 биоптатов от *H. pylori*-позитивных пациентов в Москве (2022–2023) мутации гена 23S *rRNA* устойчивости к кларитромицину были обнаружены в 27 (24%) образцах (2143G – в 74%, 2142G – в 22%, 2142C – в 4%) [16].

Основными точечными мутациями, связанными с устойчивостью к кларитромицину, являются мутации A2142G, A2143G (переход аденина в гуанин в позиции 2142 или 2143), A2142C (трансверсия аденина в цитозин в позиции 2142), A2115G, A2144T, G2141A, G2144T, T2289C, T2717C и C2694A [17]. Информация об устойчивости *H. pylori* может способствовать более эффективному лечению, в том числе путем индивидуализированной терапии [18]. Это особенно важно, поскольку ВОЗ отнесла *H. pylori* к 12 наиболее устойчивым бактериям в мире [19].

В регионах с уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину $\geq 15\%$ рекомендуется использование четырехкомпонентных схем лечения [20]. В России доказана эффективность 14-дневных схем с двумя антибиотиками с использованием высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП) – эзомепразола или рабепразола, включением висмута трикалия дицитрата (ВТД), а, кроме того, в качестве адьюванта рекомендовано применение ребамипида, определенных штаммов пробиотиков и обеспечение высокой приверженности больных лечению [8, 21].

Доказательная база применения адьювантных препаратов расширяется. Было показано, что добавление ВТД к 14-дневной стандартной тройной терапии позволяет обеспечить эффективность эрадикации, превышающий 90% [22–24]. При анализе данных 3001 пациента Европейского регистра Hp-EuReg, получавших стандартную тройную терапию с кларитромицином, усиленную ВТД в течение 14 дней, эрадикация достигнута в 92,4% случаев [25]. Кроме того, по материалам Hp-EuReg показано, что при наличии резистентности к кларитромицину эффективность тройной терапии снижается до 75% (9 из 12 пациентов), в то время как добавление ВТД позволяет обеспечить эрадикацию у 90% (9 из 10) пациентов [26].

Преимущества ребамипида при включении его в состав эрадикационной терапии доказаны в ряде метаанализов. Так, метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 611 пациентов в 2014 г. впервые показал, что отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при добавлении ребамипида составляет 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), при этом частота развития побочных эффектов не нарастает – ОШ 0,69 (95% ДИ 0,376–1,300; $p = 0,329$) [27]. Эти данные были подтверждены в метаанализе 11 РКИ, опубликованном в 2019 г.: ОШ успешной эрадикации 1,753 (95% ДИ 1,312–2,343; $p < 0,001$) [28]. Метаанализ отечественных исследований с выборкой 531 пациента (в группах с ребамипидом (Ребагит) – 273, в группах без ребамипида – 258). Обобщенная эффективность схем эрадикации с Ребагитом составила 90,4% (95% ДИ 86,3–93,6), в то время как без ребамипида – 81,6% (95% ДИ 76,5–86,1). Добавление ребамипида в схемы эрадикации повышает эффективность лечения – ОШ 2,162 (95% ДИ 1,268–3,685; $p = 0,005$) и приводит к снижению частоты побочных явлений – ОШ 0,569 (95% ДИ 0,333–0,970; $p = 0,038$) [29].

Таким образом, ранее опубликованные исследования демонстрируют, что добавление ВТД и ребамипида повышает эффективность эрадикации *H. pylori*. При этом данные о роли указанных препаратов в преодолении резистентности *H. pylori* к кларитромицину ограничены. Это определяет актуальность оценки эффективности рекомендуемых режимов эрадикационной терапии с учетом информации о резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Цель исследования – оценка эффективности стандартной тройной терапии при добавлении ВТД или комбинации ВТД с ребамипидом с учетом молекулярно-генетических маркеров резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Материал и методы

В Московском клиническом научном центре им. А.С. Логинова проводится проспективное исследование, в которое планируется включить 120 *H. pylori*-позитивных пациентов, ранее не получавших эрадикационную терапию. Выборка формируется из когорты респондентов «Эпидемиологического исследования распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение № 0903-1/22 от 21.03.2022). К настоящему времени проанализированы результаты лечения 85 больных.



Для выявления *H. pylori* используется ^{13}C -уреазный дыхательный тест (^{13}C -УДТ). В биоптате из антрального отдела желудка определены молекулярно-генетические маркеры резистентности к кларитромицину в *23S pPHK* методом полимеразно-цепной реакции. Пациенты в зависимости от наличия резистентности к кларитромицину были рандомизированы на четыре группы и получали четырехкомпонентную (эзомепразол 80 мг в сутки, кларитромицин 1000 мг в сутки, амоксициллин 2000 мг в сутки, ВТД 480 мг в сутки) или пятикомпонентную терапию (те же препараты с добавлением ребамипида (Ребагит) 300 мг в сутки) в течение 14 дней. Контроль эффективности лечения проведен с помощью ^{13}C -УДТ не ранее чем через 30 дней после завершения терапии.

Результаты

Все пациенты, включенные в это предварительное исследование, приняли более 90% препаратов и прошли контрольный ^{13}C -УДТ, поэтому представленные данные являются анализом *per protocol*. Эффективность эрадикации в первой и второй группах, включавших пациентов с *H. pylori*, чувствительной к кларитромицину, составила 96 и 90% соответственно. В третьей и четвертой группах у *H. pylori* были выявлены мутации, отражающие резистентность к кларитромицину. При этом в третьей группе (пятикомпонентная терапия с Ребагитом) отмечена эрадикация в 95%, а в четвертой группе (четырёхкомпонентная терапия) – в 66% случаев (таблица).

Обсуждение

Представленные предварительные данные свидетельствуют о том, что добавление комбинации ВТД и ребамипида к стандартной тройной терапии *H. pylori* обеспечивает должный уровень эрадикации *H. pylori* (95%) при применении схемы с кларитромицином, несмотря на выявление молекулярно-генетических маркеров резистентности к этому антибиотику. Это является дополнительным подтверждением возможности применения схем с кларитромицином и адьювантными препаратами как одной из стратегий повышения эффективности терапии. Достижение успеха эмпирической терапии первой линии имеет важное значение для предотвращения развития вторичной лекарственной устойчивости *H. pylori* [30].

Полученные нами сведения о низкой эффективности тройной терапии с кларитромицином, усиленной ВТД при наличии резистентности к кларитромицину (66%),

мы считаем предварительными и не исключаем возможность переоценки после завершения набора пациентов. Наши результаты не соотносятся с данными, полученными в Европейском регистре Hp-EuReg, где добавление к стандартной тройной терапии с кларитромицином ВТД обеспечило эрадикацию у 9 из 10 пациентов с подтвержденной резистентностью к этому антибиотику [24].

В Китае было проведено исследование с участием 160 пациентов с выявленной *H. pylori* и оцененной резистентностью *H. pylori* к кларитромицину. Больные были рандомизированы в две группы по 80 человек, которые получали эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг, кларитромицин 500 мг и ВТД 220 мг два раза в день семь или 14 дней. Через шесть недель после лечения была оценена эффективность терапии с помощью ^{13}C -УДТ. Показана большая эффективность 14-дневной терапии по сравнению с семидневной – в анализе *intention-to-treat* (93,7% в сравнении с 80,0%; $p=0,01$) и анализе *per protocol* (97,4% в сравнении с 82,0%; $p=0,0016$). Показатели резистентности *H. pylori* к метронидазолу, кларитромицину и амоксициллину составили 42,1; 18,0 и 0% соответственно. У пациентов с резистентными к кларитромицину штаммами *H. pylori* семидневный режим обеспечил эрадикацию в 36,3% (4 из 11 человек), 14-дневный – в 84,6% (11 из 13 человек) [31].

Добавление ВТД в схемы эрадикационной терапии первой линии оказывает выраженное влияние на снижение риска развития устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. В отличие от антибиотиков, воздействующих на определенные мишени в бактериальной клетке (например, рибосомы или ферменты синтеза ДНК), висмут оказывает неспецифическое токсическое действие на множество структур бактерии, не провоцируя мутагенез и не индуцируя экспрессию генов устойчивости [32].

Одним из механизмов эффективности ВТД является способность разрушать биопленки, формируемые *H. pylori*. Биопленки снижают проницаемость клеточной массы для антибиотиков и формируют микроэкологию с низким уровнем метаболизма, в которой бактерии становятся менее чувствительными к воздействию макролидов [33]. Разрушение биопленок висмутом способствует повышению концентрации кларитромицина в непосредственной зоне действия и усиливает его антимикробный эффект. Кроме того, опубликованы данные о способности висмута ингибировать активность бактериальных эфлюксных

Эффективность оптимизированных схем эрадикационной терапии в зависимости от чувствительности *H. pylori* к кларитромицину

Группа	Резистентность <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Схема лечения	Эффективность терапии
Первая (n = 24)	S	Эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин, ВТД, ребамипид	(23/24) 96%
Вторая (n = 21)	S	Эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин, ВТД	(19/21) 90%
Третья (n = 20)	R (обнаружены точечные мутации в гене <i>23S pPHK</i>)	Эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин, ВТД, ребамипид	(19/20) 95%
Четвертая (n = 20)	R (обнаружены точечные мутации в гене <i>23S pPHK</i>)	Эзомепразол, амоксициллин, кларитромицин, ВТД	(14/20) 66%

Примечание. S – чувствительна, R – резистентна; комплаенс и частота нежелательных явлений в группах не отличались.

насосов, таких как *hefABC* и *hefEFG*, которые участвуют в выведении кларитромицина из бактериальной клетки [34].

Опубликованные метаанализы свидетельствуют, что ребамипид значительно повышает эффективность эрадикации *H. pylori* [27–29]. Антагонистические эффекты препарата на *H. pylori* включают ингибирование бактериальной адгезии и колонизации слизистой оболочки желудка и подавление эффектов, вызванных *H. pylori*, таких как продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), индукция β -катенина, активация NF- κ B, продукция интерлейкина 8 (ИЛ-8) и окислительные эффекты нейтрофилов. Ребамипид ингибирует уреазу, которая оказывает цитотоксический эффект на слизистую оболочку желудка. Препарат восстанавливает экспрессию sonic hedgehog (сигнального белка, который играет решающую роль в дифференцировке эпителиальных клеток) в слизистой оболочке желудка монгольских песчанок с инфекцией *H. pylori*. Это привело к омоложению атрофированной слизистой оболочки желудка в модели животных [35].

Ребамипид представляет собой производное хинолона, обладающее доказанными гастропротективными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Изначально разработанный как цитопротектор, препарат в последние годы привлекает внимание как адъювант при лечении *H. pylori*. На молекулярном уровне одним из ключевых механизмов, обуславливающих его эффективность, является способность ребамипида ингибировать адгезию *H. pylori* к эпителию желудка. Этот процесс реализуется посредством подавления экспрессии рецепторов Lewis-антигенов и мембранных белков бактерии, таких как BabA и SabA, ответственных за прикрепление к слизистой оболочке. Снижение бактериальной адгезии не только ограничивает возможность персистенции возбудителя, но и уменьшает вероятность формирования биопленок, обладающих высокой толерантностью к антибактериальной терапии. Кроме того, установлено, что ребамипид снижает продукцию провоспалительных цитокинов (в частности, ИЛ-8, ФНО- α) и ингибирует активацию сигнального пути NF- κ B, что способствует стабилизации воспалительного микроокружения слизистой оболочки желудка. Такая стабилизация снижает локальную кислотность и окислительный стресс, обеспечивая более благоприятные условия для действия антибиотиков, включая кларитромицин (рисунок). Имеются данные, свидетельствующие о способности ребамипида опосредованно модулировать экспрессию генов *H. pylori*, связанных с механизмами устойчивости к макролидам, в том числе гена *erm(B)*, кодирующего метилтрансферазу, участвующую в модификации рибосомной мишени антибиотика. В ряде исследований продемонстрировано снижение транскрипции этих генов под действием ребамипида, что, вероятно, снижает порог устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Ребамипид также оказывает стабилизирующее влияние на барьерную функцию слизистой, улучшая межклеточные контакты и способствуя равномерному распределению антибиотика в слизистом слое. Это уменьшает вероятность фор-

Ребамипид

- Снижает продукцию провоспалительных цитокинов
- Ингибирует сигнальный путь NF- κ B
- Снижает окислительный стресс
- Нормализует pH

Эпителиальный барьер

- Подавление экспрессии гена *emb*
- Повышение чувствительности *H. pylori* к кларитромицину
- Уменьшение селекции устойчивых штаммов

Клинический итог

- Повышение эффективности эрадикации
- Повышение биодоступности и преодоление резистентности к кларитромицину

Механизм действия ребамипида в схемах эрадикации *H. pylori*

мирования микросред с субтерапевтическими концентрациями антибиотика, которые могут способствовать селекции устойчивых штаммов [36, 37].

Клиническая значимость описанных механизмов подтверждается данными проспективных и ретроспективных исследований. Включение ребамипида в стандартные схемы терапии демонстрирует достоверное повышение частоты эрадикации, особенно у пациентов с исходной сниженной чувствительностью *H. pylori* к кларитромицину.

Таким образом, ребамипид, не обладая собственной антимикробной активностью, способен модулировать биологические и физиологические процессы, способствующие повышению эффективности антихеликобактерной терапии и снижению риска формирования устойчивости *H. pylori* к кларитромицину. Это обосновывает его потенциальное включение в состав комбинированных схем терапии, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности. Ребамипид повышает эффективность схем эрадикации *H. pylori* при его использовании в качестве средства адъювантной (дополнительной) терапии. Ребамипид не обладает собственным прямым антихеликобактерным действием, однако в экспериментальных работах показано, что он ингибирует адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки желудка, а также снижает активацию NF- κ B и продукцию ИЛ-8, индуцированную микроорганизмом [38].

Данные, полученные в международных и отечественных клинических исследованиях, позволяют рекомендовать ребамипид для включения в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* [39].

Заключение

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину остается одним из ключевых факторов неудач эрадикационной терапии первой линии и представляет серьезный вызов



для клинической практики. Представленные данные демонстрируют, что добавление ВТД и ребамипида к препаратам стандартной тройной терапии (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) достоверно повышает эффективность эрадикации *H. pylori* даже при наличии подтвержденной резистентности к кларитромицину. ●

Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве» (соглашение №0903-1/22 от 21.03.2022).

Литература

1. Andreev D.N., Khurmatullina A.R., Maev I.V., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Russia: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* (Basel). 2025; 14 (5): 524.
2. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1498.
3. Bodunova N., Tsapkova L., Polyakova V., et al. Genetic markers of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024; 46 (7): 6665–6674.
4. Bordin D., Livzan M. History of chronic gastritis: how our perceptions have changed. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (13): 1851–1858.
5. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter.* 2022; 27 (5): e12924.
6. Bujanda L., Nyssen O.P., Ramos J., et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* treatments according to antibiotic resistance. *Am. J. Gastroenterol.* 2024; 119 (4): 646–654.
7. Chey W.D., Howden C.W., Moss S.F., et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2024; 119 (9): 1730–1753.
8. Delgado-Guillena P., Jimeno M., López-Nuñez A., et al. The endoscopic model for gastric carcinogenesis and *Helicobacter pylori* infection: a potential visual mind-map during gastroscopy examination. *Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 47 (10): 502214.
9. Federico A., Gravina A.G., Miranda A., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection: which regimen first? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 665–672.
10. Feng Y., Hu W., Wang Y., et al. Efficacy of phenotype vs. genotype-guided therapy based on clarithromycin resistance for *Helicobacter pylori* infection in children. *Front Pediatr.* 2022; 10: 854519.
11. Gong E.J., Ahn J.Y., Kim J.M., et al. Genotypic and phenotypic resistance to clarithromycin in *Helicobacter pylori* strains. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (6): 1930.
12. Iijima K., Ichikawa T., Okada S., et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (7): 1500–1507.
13. Kak M. Rebamipide in gastric mucosal protection and healing: an Asian perspective. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2025; 16 (1): 101753.
14. Lee J.Y., Kim N., Nam R.H., et al. Primary and secondary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Korea from 2003 to 2018. *Helicobacter.* 2019; 24 (6): e12660.
15. Liu Z.Q., Zheng P.Y., Yang P.C. Efflux pump gene *hefA* of *Helicobacter pylori* plays an important role in multidrug resistance. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (33): 5217–5222.
16. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724–1762.
17. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* Infection in more than 90% of patients. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (1): 89–98.
18. Medakina I., Tsapkova L., Polyakova V., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: molecular basis and diagnostic methods. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (11): 9433.
19. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29 (4): 20–24.
20. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for Improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J. Clin. Gastroenterol.* 2022; 56 (2): e98–e108.
21. Olmedo L., Calvet X., Gené E., et al. Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: results from the European registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *Gut.* 2025; 74 (1): 15–25.
22. Ruge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world gastritis Initiative-updating the updates. *Gut.* 2024; 73 (3): 407–441.
23. Sholeh M., Khoshnood S., Azimi T., et al. The prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2023; 11: e15121.
24. Sun Q., Liang X., Zheng Q., et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2010; 15 (3): 233–238.
25. Wu Z., Tang Y., Tang M., et al. The relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review. *BMC Gastroenterol.* 2025; 25 (1): 278.



26. Xie J., Peng J., Liu D., et al. Treatment failure is a key factor in the development of *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter*. 2024; 29 (3): e13091.
27. Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Никольская К.А. и др. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Медицинский совет. 2023; 17 (8): 18–27.
28. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5): 333–338.
29. Андреев Д.Н., Хурмагуллина А.Р., Бордин Д.С. и др. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (5): 463–470.
30. Бакулина Н.В., Пономаренко В.А., Бакулин И.Г. Ребамипид: тридцатилетний опыт применения. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (12): 1217–1222.
31. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21.
32. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. 2018; 3 (32): 8–12.
33. Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (12): 1115–1120.
34. Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 283–288.
35. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (6): 72–93.
36. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (3): 7–23.
37. Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И. и др. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей): руководство для врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024; (12): 49–145.
38. Полякова В.В., Бодунова Н.А., Цапкова Л.А., Бордин Д.С. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и возможности оптимизации эрадикационной терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2024; 20 (46): 36–44.
39. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях: практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (8): 940–956.

Impact of *H. pylori* Resistance to Clarithromycin on the Efficacy of First-Line Eradication Therapy Regimens: Preliminary Results of a Prospective Study

V.V. Polyakova¹, N.A. Bodunova, PhD¹, L.A. Tsapkova, PhD¹, V.V. Serebryakov, K.A. Nikolskaya, PhD¹, M.V. Chebotareva¹, I.N. Voinovan, PhD¹, E.A. Sabelnikova, PhD, Prof.^{1,2}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Russian University of Medicine, Moscow

³ Tver State Medical University

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

H. pylori resistance to clarithromycin remains a key factor in the failure of eradication therapy. One option to improve the effectiveness is to add additional drugs to the treatment regimens. Previously, studies were conducted on the effectiveness of such a strategy with the addition of bismuth or rebamipide drugs. However, data on the use of these drugs to overcome the resistance of *H. pylori* to clarithromycin are limited. A prospective study is being conducted at the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, which includes patients with confirmed *H. pylori* infection and assessed molecular genetic resistance of bacteria to clarithromycin. All patients receive 14-day eradication therapy: esomeprazole 80 mg / day, amoxicillin, clarithromycin, bismuth tripotassium dicitrate in standard doses. Two groups of patients (with sensitive and resistant *H. pylori* strains) additionally included rebamipide 100 mg 3 times a day for 14 days. Preliminary data indicate high efficiency of 5-component therapy in patients with confirmed resistance of *H. pylori* to clarithromycin (95%).

Keywords: *Helicobacter pylori*, clarithromycin resistance, molecular genetic testing, rebamipide, bismuth tripotassium dicitrate



¹ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Сравнительная эффективность лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после шунтирующих вмешательств

С.В. Осипова¹, Ч.С. Павлов, д.м.н., проф.^{1,2}, П.А. Дроздов, д.м.н.¹, С.М. Сороколетов, д.м.н.¹, О.Н. Левина, к.м.н.¹, Н.А. Иванова¹, Г.С. Михайлянц, д.м.н., проф.³, А.А. Новикова¹

Адрес для переписки: Светлана Владимировна Осипова, osipovasv@botkinmoscow.ru

Для цитирования: Осипова С.В., Павлов Ч.С., Дроздов П.А., Сороколетов С.М. и др. Сравнительная эффективность лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после шунтирующих вмешательств. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 24–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-24-32

Прогрессирование печеночной энцефалопатии (ПЭ) является основным осложнением шунтирующих методов коррекции портальной гипертензии, однако в настоящий момент нет стандартизированных схем лечения и профилактики данного состояния.

Цель исследования – оценить динамику и эффективность лечения разными схемами антибактериальной терапии (АБТ) печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (ТИПС).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование последовательно включено 69 пациентов с циррозом печени различной этиологии с наличием показаний к проведению ТИПС. В зависимости от получаемой схемы АБТ для профилактики нарастания ПЭ в послеоперационном периоде пациенты были разделены на три группы: первая – монотерапия метронидазолом (1500 мг в сутки); вторая – монотерапия рифаксимином- α (1200 мг в сутки); третья – интермиттирующая терапия: метронидазол (1500 мг в сутки) 10 дней, затем рифаксимин- α (1200 мг в сутки) 10 дней, далее 10-дневный перерыв в применении АБТ и повторение курса. Для оценки эффективности лечения изучали показатели шкалы оценки тяжести состояния пациентов с циррозом печени (Model for End-Stage Liver Disease, MELD), определяли баллы по Чайлд-Пью (СТР), фиксировали стадии печеночной энцефалопатии по West-Haven (W.-H.) до и после установки ТИПС на фоне проведенной АБТ.

Результаты. В ходе исследования из анализа было исключено 11 пациентов, получавших парентеральную терапию антибиотиками широкого спектра, в связи с наличием сопутствующей патологии и выраженным инфекционно-воспалительным процессом. Пациенты всех групп – первой ($n = 39$), второй ($n = 9$) и третьей ($n = 10$) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,31$), исходному уровню MELD ($p = 0,14$) и СТР ($p = 0,22$). Во всех группах на фоне терапии в течение двух – четырех недель у пациентов отмечалось снижение баллов СТР: в первой – на 0,41 балла; во второй – на 1 балл; в третьей – на 0,6 балла. Также во второй и третьей группах отмечено снижение MELD: на 0,66 балла для второй и на 1,9 балла для третьей группы ($p = 0,04$). Отмечена достоверная разница между группами по исходному уровню ПЭ вследствие более тяжелого течения в третьей группе ($p = 0,005$). Через семь дней терапии после проведения ТИПС группы стали сопоставимы по стадии ПЭ ($p = 0,239$) преимущественно вследствие ухудшения состояния пациентов в первой и второй группах. Оценка стадии ПЭ после



лечения показала отсутствие достоверных различий между группами ($p = 0,67$), в первой группе произошло ухудшение – у 2 (5,1%) пациентов, а улучшение – у 32 (82,1%) пациентов, во второй группе улучшение – у 5 (55,6%) пациентов, в третьей группе улучшение – у 9 (90%) пациентов.

Заключение. Терапия печеночной энцефалопатии в послеоперационном периоде ТИПС по интермиттирующей схеме метронидазол + рифаксимин- α показала большие возможности по улучшению прогноза для больных, а также способствовала более выраженному улучшению когнитивных функций у пациентов. В ходе исследования обосновано проведение дополнительных исследований различных режимов АБТ у пациентов в послеоперационном периоде ТИПС с привлечением многопрофильных центров с целью оптимизация затрат на оказание медикаментозной помощи и адекватной коррекции развернутой формы ПЭ, ассоциированной с ТИПС.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, ТИПС, портальная гипертензия, цирроз печени

Введение

Цирроз печени (ЦП) – это терминальная стадия ряда хронических заболеваний печени, представляющая собой диффузный фиброз и трансформацию органа с образованием узлов [1] и развитием печеночной недостаточности. ЦП является причиной смерти около 1 млн человек ежегодно [2]. Средняя длительность жизни пациентов с компенсированным циррозом печени достигает 9–12 лет, тогда как при декомпенсации заболевания не превышает обычно двух лет [3]. Наиболее тяжелыми осложнениями ЦП являются состояния, связанные с портальной гипертензией (кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВВПиЖ)), асцит и гидроторакс, гепаторенальный синдром (ГРС), печеночная энцефалопатия (ПЭ) и гепатоцеллюлярная недостаточность [1]. Портальная гипертензия – синдром, характеризующийся повышением портального градиента давления > 10 мм рт. ст. с развитием порто-системных коллатералей, что обеспечивает сброс крови из портальной вены в системный кровоток, минуя печень [1, 4]. Клинические проявления портальной гипертензии связаны с вазодилатацией и формированием ВВПиЖ, которые могут осложниться кровотечением.

Единственным радикальным методом лечения цирроза печени является трансплантация печени [1, 2]. Однако дефицит донорских органов приводит к увеличению длительности нахождения пациентов в листе ожидания, что диктует необходимость применения бридж-технологий для достижения компенсации и снижения летальности пациентов с циррозом печени. Симптоматическим лечением ВВПиЖ является эндоскопическое лигирование вен пищевода. В качестве патогенетического лечения ВВПиЖ целесообразен длительный прием неселективных β -адреноблокаторов (БАБ), эффективность которых сопоставима с эффективностью эндоскопического лигирования [4]. Тем не менее, по данным исследования Krag и соавт. от 2014 г. [5], длительный прием БАБ может увеличивать частоту развития асцита и ассоциированных осложнений. Патогенетически обусловленными являются шунтирующие методы коррекции портальной гипертензии – трансъюгу-

лярное внутривенное портосистемное шунтирование (ТИПС), баллон-окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация (БРТО) путей притока к желудочным варикозно-расширенным венам, эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии и азигопортальное разобщение [4, 6]. Из всех этих методов именно ТИПС получил наибольшее распространение в клинической практике.

Показаниями для проведения ТИПС в плановом порядке являются частые повторные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), резистентный асцит, рецидивирующий гидроторакс, синдром Бадда – Киари, тромбоз ствола воротной вены при неэффективности антикоагулянтной терапии, в экстренном порядке – желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) при неэффективности консервативной терапии и эндоскопического лигирования [4].

Относительными противопоказаниями к ТИПС являются: тяжелая печеночная недостаточность (международное нормализованное отношение – более 2, нарастание печеночной энцефалопатии выше второй стадии по West-Haven (W.-H.)), тромбоцитопения ниже $75 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая систолическая или диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, сопутствующая инфекция, нарастающая почечная недостаточность, тяжелая сопутствующая патология других органов и систем, возраст старше 70 лет, кахексия, когнитивные нарушения, отсутствие социальной и семейной поддержки [7, 8].

Своевременное проведение шунтирующих операций улучшает качество жизни больных, однако может приводить к значительному усугублению ПЭ у 20–50% пациентов [9–11, 19], что ограничивает применение данного метода.

Факторами риска развития ПЭ, развивающейся после установки ТИПС (пост-ТИПС ПЭ), являются: наличие ПЭ в анамнезе, пожилой возраст (старше 70 лет), наличие спонтанных портосистемных шунтов диаметром > 6 мм, диаметр установленного стента 10 мм, гипонатриемия, саркопения, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), сахарный диабет, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 кв. м) [9–13].



Основным патогенетическим фактором развития пост-ТИПС ПЭ является шунтирование крови, богатой аммиаком, в системный кровоток, минуя орнитинный цикл в печени [8, 14]. Аммиак является основным продуктом дезаминирования аминокислот. Проходя через гематоэнцефалический барьер, он вызывает ряд следующих эффектов. При острой пост-ТИПС ПЭ наблюдается отек астроцитов, обусловленный осмотическим градиентом и вазодилатацией сосудов головного мозга, что, в конечном итоге, может привести к вклинению ствола головного мозга. При хронической пост-ТИПС ПЭ выработка свободных радикалов и последующее развитие воспаления приводят к митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности и опосредованной стимуляции рецепторов гамма-аминомасляной кислоты [15–17]. К методам профилактики развития пост-ТИПС ПЭ относятся: коррекция гипонатриемии и нутритивного статуса, прекращение приема ИПП при отсутствии показаний, эмболизация спонтанных портосистемных шунтов (SPSS), использование при ТИПС стентов диаметром 8 мм, модификация шунта (например, частичная окклюзия ТИПС) и медикаментозная терапия [10, 19]. По результатам исследований комбинация рифаксими́на- α и лактулозы ассоциирована с более низкой частотой возникновения ПЭ, в то время как клиническая эффективность L-орнитин L-аспартата (LOLA), согласно ряду исследований, недостаточна у данной группы больных [20].

Опубликованные на настоящий момент данные не содержат информации о длительности приема и адекватных дозировках препаратов, приводящих к регрессу негативной симптоматики, отсутствует единообразный подход к ведению пациентов с post-TIPS ПЭ [9, 11, 18, 19].

В Московском многопрофильном научно-клиническом центре (ММНКЦ) им. С.П. Боткина в период 2018–2022 гг. наблюдалось 724 пациента, проходивших стационарное лечение в связи с двумя и более эпизодами декомпенсации цирроза печени, из них 422 (58,3%) женщины и 302 (41,75%) мужчины, средний возраст пациентов – $54 \pm 12,46$ года. У 449 (62%) пациентов диагностирована клинически значимая ПЭ стадий II–IV по W.-H. Декомпенсация ПЭ до стадии III–IV по W.-H. отмечена у всех пациентов с циррозом печени, осложненным либо кровотечением из ВВПиЖ, либо спонтанным бактериальным перитонитом. Пациенты с явной ПЭ были госпитализированы не менее двух раз в год. За период 2019–2022 гг. 55 пациентам была выполнена коррекция портальной гипертензии методом ТИПС, в послеоперационном периоде все больные получали LOLA и лактулозу, помимо этого 33 пациентам проводили лечение пероральными антибактериальными препаратами (рифаксими́н- α , метронидазол, норфлоксацин, ципрофлоксацин) с целью санации кишечника в первые 14 дней после вмешательства и далее ежемесячно в течение 7–10 дней каждого месяца; 32 пациентам циклическую санацию кишечника не назначали. Предварительный анализ данных показал,

что в группе пациентов с назначением циклической санации кишечника нарастание печеночной энцефалопатии до явной (второй и более стадии по W.-H.) отмечено лишь у 7 (21,2%) пациентов, в то время, как в группе пациентов, не получавших АБТ для санации кишечника, – у 27 (84,8%) пациентов.

Таким образом, отсутствие стандартизированного лечения ПЭ, ассоциированной с шунтирующими вмешательствами, определяет необходимость проведения исследований с целью улучшения результатов лечения больных с ЦП.

Цель исследования – оценка динамики и эффективности лечения печеночной энцефалопатии с использованием различных схем антибактериальных препаратов у пациентов с циррозом печени различной этиологии после проведенного ТИПС.

Материал и методы

В ходе проспективного когортного исследования, одобренного локально-этическим комитетом, на базе ММНКЦ им. С.П. Боткина в число наблюдаемых последовательно включали пациентов с циррозом печени, госпитализированных для проведения ТИПС в период с 2021 по 2024 г. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие цирроза печени любой этиологии с MELD > 8 баллов с ассоциированными осложнениями: ВРВП второй-третьей степени с повторными эпизодами кровотечений, ВВПиЖ, резистентный асцит и/или рецидивирующий гидроторакс.

Критерии исключения: злокачественное новообразование, септическое состояние, печеночная энцефалопатия четвертой стадии по W.-H. до ТИПС.

В ходе исследования оценивали следующие параметры: пол, возраст, баллы MELD [1] и СТР [1] до проведения ТИПС и через две недели после него, наличие и степень ВРВПиЖ, наличие асцита и его степень, наличие лигирования в анамнезе, наличие кровотечений ВВПиЖ в анамнезе, показания к выполнению ТИПС, рецидив ЖКК после ТИПС, несостоятельность ТИПС, стадия ПЭ до проведения ТИПС, а также в течение двух недель после ТИПС и в конце АБТ, наличие гепаторенального синдрома до ТИПС, наличие спонтанного бактериального перитонита (СБИ) в анамнезе, наличие гидроторакса до ТИПС. Временными точками контроля были приняты исходное состояние пациента и состояние пациента в динамике через 7–14 дней и через четыре недели после ТИПС.

Стадию печеночной энцефалопатии оценивали по шкале W.-H. [1] с использованием теста связывания чисел [1] и теста с наименованиями животных [22, 23]. В предоперационный период всем пациентам выполняли эзофагогастродуоденоскопию и компьютерную томографию органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, проводили водородный дыхательный тест, при необходимости рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование плевральных полостей. В послеоперационный



период выполняли скрининговое ультразвуковое исследование органов брюшной полости с оценкой состоятельности стента.

Во время вмешательства (ТИПС) всем пациентам по стандартной методике установлены единообразные стенты – HANAROSTENT Hepatico-Biliary (NC) 10-080-060 с диаметров 8 мм.

При формировании групп были учтены такие факторы риска декомпенсации печеночной энцефалопатии, как наличие у пациента на момент выполнения ТИПС синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) и указания в анамнезе на эпизоды декомпенсации печеночной энцефалопатии, потребовавшие стационарного лечения в течение предшествующего года.

В первую группу вошли пациенты, у которых отсутствовали анамнестические указания на стационарное лечение по поводу декомпенсации печеночной энцефалопатии в течение предшествующего года, однако на момент выполнения ТИПС был выявлен СИБР. Пациенты первой группы получали метронидазол (таблетки) в дозе 1500 мг в сутки в течение 7–14 дней. Пациенты второй группы не проходили стационарное лечение в связи с печеночной энцефалопатией в течение предшествующего года, данных за СИБР не было получено. Пациенты второй группы получали рифаксимин-α (таблетки Альфа Нормикс) в дозе 1200 мг в сутки в течение 7–14 дней.

В третью группу вошли пациенты с одним и более эпизодом госпитализации, связанной с декомпенсацией печеночной энцефалопатии в течение предшествующего года, у которых был выявлен СИБР. Пациенты третьей группы получали продленную АБТ по интермиттирующей схеме в следующем режиме: метронидазол (таблетки) 1500 мг в сутки – 10 дней, далее рифаксимин-α (таблетки Альфа Нормикс) 1200 мг в сутки – 10 дней, далее 10-дневный перерыв (антибактериальные препараты не принимались), а затем курс лечения повторялся.

В четвертую группу вошли пациенты, которые вынужденно получали парентеральные системные антибактериальные препараты в связи с ассоциированными состояниями.

Статистический анализ данных проводили с использованием среды для статистических вычислений Statistica (StatSoft Inc, США). Для выбора статистического критерия оценки количественных переменных предварительно проводили сравнение их распределения с нормальным (отдельно для каждой из групп) с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении для оценки статистической значимости различий был применен критерий Стьюдента. Если распределение параметра хотя бы в одной из групп статистически значимо отличалось от нормального, выбирали критерий Манна – Уитни. Значения нормально распределенных переменных представлено как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). При несоответствии распределения переменной нормальному значению переменных представлено как медиана (Me)

и 25-й и 75-й квартили. Для оценки статистической значимости различий значений качественных переменных использовали χ-критерий, или точный критерий Фишера (если более чем в 25% ячеек ожидаемые значения были меньше 5). За уровень значимости принято $p \leq 0,05$.

Результаты

В период с марта 2021 по ноябрь 2024 г. в исследование было последовательно включено 69 больных, из них 42 (60,9%) мужчины и 27 (39,1%) женщин (табл. 1). Средний возраст исследуемых составил $53,9 \pm 9,9$ года. По этиологии цирроза печени на долю вирусных гепатитов пришлось 28 (40,6%) случаев, алкогольный цирроз встречался у 18 (26,1%) пациентов, в 15 (21,75%) случаях отмечалось сочетание этих факторов, в 8 (11,6%) определены иные причины ЦП.

До выполнения оперативного вмешательства средний балл по Чайлд-Пью (СТР) составлял $9,48 \pm 2,1$, средний балл по MELD – $16,2 \pm 5,261$.

У 51 (74%) пациента перед выполнением ТИПС был диагностирован СИБР.

Практически у половины пациентов – 31 (44,9%) человек – отмечался асцит третьей степени, ВРВП второй-третьей степени были диагностированы более чем у половины пациентов – 48 (69,6%) человек, ВРВЖ выявлено у 28 (40,6%) больных. У большей части больных – 46 (66,7%) человек – в анамнезе отмечались эпизоды ЖКК. У половины пациентов – 36 (52,2%) человек – ранее проводили эндоскопическое лигирование ВРВП. Кроме того, с равной частотой у 14 (20,3%) пациентов выявлены правосторонний (печеночный) гидроторакс и спонтанный бактериальный перитонит, у 11 (15,9%) пациентов – гепаторенальный синдром (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с циррозом печени (n = 69)

Характеристика	Значение
Пол, м/ж, абс. (%)	42 (60,9%) / 27 (39,1%)
Возраст, лет	$53,9 \pm 9,9$
Баллы по Чайлд-Пью до ТИПС	$9,8 \pm 2,1$
Баллы MELD до ТИПС	$16,2 \pm 5,261$
Степень асцита, %	Нет – 27,5 Первая – 11,6 Вторая – 16,0 Третья – 44,9
Степень ВРВП, %	Нет – 7,2 Первая – 3,2 Вторая – 46,4 Третья – 23,2
ВРВЖ, %	40,6
ЖКК в анамнезе, %	66,7
Лигирование ВРВП в анамнезе, %	52,2
СВП, %	20,3
Гидроторакс, %	20,3
Гепаторенальный синдром, %	15,9



Таблица 2. Динамика печеночной энцефалопатии до и после ТИПС, %

Стадии ПЭ по West-Haven	До ТИПС	После ТИПС	Через две недели на фоне АБТ
Первая	56,5	33,3	50,7
Вторая	37,7	40,6	31,9
Третья	5,8	15,9	13,0
Четвертая	0	10,1	4,4

Таблица 3. Динамика СТР и MELD в зависимости от схемы санационного курса

Группа	Шкала	Me ± SD	Δ до - после	P
Первая (метронидазол), n = 39	MELD до	15,23 ± 5,465	-0,54	0,385
	MELD после	15,77 ± 5,851		
	СТР до	9,05 ± 2,271	0,41	
	СТР после	8,64 ± 2,230		
Вторая (рифаксимин-α), n = 9	MELD до	17,44 ± 4,096	0,66	0,67
	MELD после	16,78 ± 4,764		
	СТР до	10,22 ± 1,856	1,00	
	СТР после	9,22 ± 1,093		
Третья (метронидазол + рифаксимин-α), n = 10	MELD до	16,80 ± 4,131	1,90	0,04
	MELD после	14,90 ± 3,414		
	СТР до	9,90 ± 1,912	0,60	
	СТР после	9,30 ± 1,767		

Таблица 4. Динамика тяжести печеночной энцефалопатии по стадиям в зависимости от схемы санационного курса, абс. (%)

Группа	Период	Первая стадия	Вторая стадия	Третья стадия
Первая (метронидазол), n = 39	До лечения	26 (66,7)	11 (28,2)	2 (5,1)
	После ТИПС, через семь дней терапии	18 (46,2)	16 (41,0)	5 (12,8)
	Через две – четыре недели от начала терапии	25 (64,1)	11 (28,2)	3 (7,7)
Вторая (рифаксимин-α), n = 9	До лечения	0	7 (77,8)	2 (22,2)
	После ТИПС, через семь дней терапии	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)
	Через две – четыре недели от начала терапии	5 (55,6)	2 (22,2)	2 (22,2)
Третья (метронидазол + рифаксимин-α), n = 10	До лечения	0	1 (10)	9 (90)
	После ТИПС, через семь дней терапии	2 (20,0)	4 (40)	4 (40)
	Через четыре недели от начала терапии	5 (50)	4 (40)	1 (10)

Чаще всего показанием к ТИПС являлся резистентный асцит (43,5%) с необходимостью не менее трех лапароцентезов в год. Почти у трети пациентов показаниями стали рецидив ВВПиЖ после ранее выполненного эндоскопического лигирования – 18 (26,1%) человек и повторные эпизоды ЖЖК – 20 (27,5%) человек. В 1 (1,4%) случае ТИПС проводили в связи с рецидивирующим гидротораксом.

В раннем послеоперационном периоде несостоятельность ТИПС была выявлена у 3 (4,3%) пациентов и сопровождалась нарастанием отеочно-асцитического синдрома и рецидивом ВВПиЖ. Максимальное нарастание печеночной энцефалопатии отмече-

но в среднем к 4 ± 1,5 суткам после вмешательства (табл. 2).

В группе исследования общая летальность составила 7 (10,2%) случаев в течение шести недель после оперативного вмешательства. Причиной смерти в двух случаях стало ЖЖК, в двух случаях – декомпенсация печеночно-клеточной недостаточности, у трех больных – нарастание печеночной энцефалопатии.

11 (15,9%) пациентов четвертой группы в нашем исследовании получали парентеральные системные антибактериальные препараты в связи с ассоциированными состояниями: шесть человек получали данную схему терапии в связи с развитием печеночной энцефалопатии стадии IV (кома) и невозможностью перорального приема лекарственных средств, оставшиеся пять человек получали данную схему из-за наличия активного инфекционного процесса. Все пациенты четвертой группы в раннем послеоперационном периоде пребывали в тяжелом состоянии и имели признаки выраженного системного воспалительного процесса, что послужило причиной исключения группы из дальнейшего анализа и исследования. Летальность в четвертой группе составила 27,3%.

Первая, вторая, третья группы были сопоставимы по возрасту (53,36 ± 9,634; 59,22 ± 11,189; 55,10 ± 9,146 года соответственно, p = 0,031). В первой и второй группах не было значимых различий между мужчинами и женщинами (27 (69,2%) в сравнении с 12 (30,8%); 5 (55,6%) в сравнении с 4 (44,4%) соответственно), в третьей группе значимо преобладали женщины (8 (80,0%) в сравнении с 2 (20,0%), p = 0,018).

Первая, вторая, третья группы были сопоставимы по исходному уровню MELD (p = 0,142) и СТР (0,22) до проведения вмешательства. На фоне проводимой последовательной терапии метронидазолом и рифаксимином-α в третьей группе отмечалось статистически значимое снижение уровня MELD (p = 0,04) (табл. 3).

Отмечалась достоверная разница между группами по исходному уровню ПЭ вследствие более тяжелого течения в третьей группе (p = 0,005). Через семь дней терапии после проведения ТИПС группы стали сопоставимы по стадии ПЭ (p = 0,239), преимущественно из-за ухудшения в первой и второй группах. В первой группе ухудшение отмечалось у 14 (35,9%) пациентов, во второй – у 5 (55,6%) пациентов, в третьей группе – у 4 (40%) пациентов (p = 0,47). Ко второй неделе лечения во всех группах отмечалось снижение стадии ПЭ по сравнению с состоянием после ТИПС: в первой группе у 38 (97,4%) пациентов, во второй группе – у 8 (88,9%) пациентов, в третьей группе – у 10 (100%) пациентов. Оценка стадии ПЭ после лечения показала отсутствие достоверных различий между группами (p = 0,67) (табл. 4).

Сравнение исходной стадии ПЭ и стадии ПЭ через две – четыре недели после вмешательства на фоне проводимой АБТ терапии не показало достоверных различий (p = 0,171): ухудшение было в первой группе – у 2 (5,1%) пациентов, улучшение в первой – у 32 (82,1%), во второй – у 5 (55,6%), в третьей группе – у 9 (90%) пациентов.



Обсуждение

Лечение печеночной энцефалопатии у пациентов в послеоперационном периоде ТИПС, согласно действующим клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений от 2021 г., включало назначение лактулозы, L-орнитин L-аспартата (LOLA) и обязательное (с учетом патогенетического механизма нарастания пост-ТИПС ПЭ) использование антибактериальных препаратов для подавления аммониепродуцирующей флоры.

Рифаксимин является наиболее обоснованным выбором для антибактериальной терапии при циррозе печени. Доказано его влияние на снижение уровня аммиака в крови, улучшение психического статуса, уменьшение выраженности астериксиса, снижение стадии ПЭ. Назначение рифаксимиона включено в критерии оценки качества оказания медицинской помощи у пациентов с печеночной энцефалопатией любой стадии [24]. Согласно мета-анализу рандомизированных исследований, назначение рифаксимиона-α в суточной дозе 1100 мг в течение 6–12 месяцев показало эффективность рифаксимиона-α для профилактики инфицированного асцита при циррозе печени. Помимо снижения риска инфицирования асцитической жидкости у пациентов с циррозом печени применение рифаксимиона-α сопровождалось увеличением общей выживаемости, при этом частота развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи не превышала таковую в сравнении с пациентами, получающими лактулозу [25]. Стоит отметить, что в когорте больных с показаниями к проведению ТИПС у 74% пациентов (51 больной) был диагностирован СИБР, что дополнительно подчеркивает наличие патогенетически обоснованной мишеней для применения АБТ в послеоперационный период. В актуальных научных публикациях по лечению пациентов с печеночной энцефалопатией предлагается использовать рифаксимин-α, также могут применяться такие препараты, как метронидазол, неомицин, пероральный ванкомицин, паромомицин и пероральные хинолоны. Оба применяемых нами препарата имеют широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Они рекомендованы к применению у пациентов с СИБР [26, 27] и показывают свою эффективность в отношении клостридиальной инфекции [28], что особенно важно для нашей когорты пациентов, часто проходящих стационарное лечение и имеющих повышенные риски развития антибиотико-ассоциированного колита.

По имеющимся данным, рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и имеет низкий риск системных эффектов [29]. Метронидазол – препарат с описанным системным действием и некоторыми побочными эффектами (подробно изученными и управляемыми), рекомендованный к применению при лечении СИБР

и клостридиальных колитов [26–28]. В ходе представленного исследования не выявлено нарастания печеночно-клеточной недостаточности, оцениваемой по MELD и СТР при применении различных схем АБТ, в том числе продленная интермиттирующая терапия метронидазолом и рифаксимином-α не сопровождалась нарастанием гепатотоксичности.

Нарастание ПЭ ожидаемо стало основным осложнением послеоперационного периода ТИПС (см. табл. 2), в этот период развитие печеночной энцефалопатии стадий III–IV отмечено у 18 (26%) пациентов.

В третью группу были включены наиболее сложные пациенты с двумя факторами риска декомпенсации печеночной энцефалопатии и ожидаемо исходно более тяжелой стадией ПЭ ($p=0,005$), что определяло назначение интермиттирующей схемы терапии. Использование данной схемы показало достоверно значимое понижение уровня MELD ($p=0,04$), что позволило улучшить их прогноз. Во всех группах после проведения ТИПС ожидаемо происходило ухудшение когнитивных функций у пациентов. В то же время обращает на себя внимание, что именно в третьей группе удалось достичь наибольшего результата по переходу ПЭ в более легкую стадию (90%) по сравнению с исходной.

К ограничениям исследования относится небольшое количество наблюдений, которое не позволило достичь необходимого уровня достоверности для изучаемых переменных.

Проведенное клиническое исследование затрагивает актуальную тему – снижение летальности и улучшения качества жизни больных с терминальной стадией заболевания печени. Согласно опубликованным данным [30], смертность в листе ожидания трансплантации достигает 27,8% в течение года, печеночная энцефалопатия повышает риск негативного исхода в 4,2 раза, а развитие неконтролируемого асцитического синдрома и кровотечений и варикозно-расширенных вен пищевода и желудка являются независимыми предикторами негативного исхода с наибольшим риском смерти, что обуславливает актуальность поиска терапевтических подходов к лечению этих состояний.

Заключение

Применение интермиттирующей продленной схемы лечения с использованием метронидазола и рифаксимиона-α показало значительные возможности на примере группы пациентов с наиболее высокими рисками к усугублению ПЭ после перенесенной ТИПС. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости разработки стандартизированного подхода к лечению больных с печеночной энцефалопатией после шунтирующих вмешательств и проведению дополнительных исследований различных режимов АБТ у пациентов в послеоперационный период после проведения ТИПС с привлечением многопрофильных центров для оптимизации затрат на оказание медикаментозной помощи и адекватной коррекции клинически значимой печеночной энцефалопатии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (4): 71–102.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019; 70 (1): 151–171.
3. D'Amico G., Pasta L., Morabito A., et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (10): 1180–1193.
4. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol.* 2022; 76 (4): 959–974.
5. Krag A., Madsen B.S. To block, or not to block in advanced cirrhosis and ascites: that is the question. *Gut.* 2015; 64 (7): 1015–1017.
6. Хоронько Ю.В., Косовцев Е.В., Козыревский М.А. и др. Портосистемные шунтирующие операции при осложненной портальной гипертензии: современные возможности мини-инвазивных технологий. *Анналы хирургической гепатологии.* 2021; 26 (3): 34–45.
7. De Franchis R., Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol.* 2015; 63 (3): 743–752.
8. Wang L.J., Yao X., Qi Q., Qin J.P. Prevention and treatment of hepatic encephalopathy during the perioperative period of transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World J. Gastrointest Surg.* 2023; 15 (8): 1564–1573.
9. Ahmed Z., Hassan M., Arif S.F., et al. Comparative efficacy of treatment options for the prevention of post-tips hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *J. Gastrointest Liver Dis.* 2023; 32 (1): 70–76.
10. Schindler P., Heinzow H., Trebicka J., Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in tips: current approaches and clinical challenges. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (11): 3784.
11. Friis K.H., Thomsen K.L., Laleman W., et al. Post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) hepatic encephalopathy-A review of the past decade's literature focusing on incidence, risk factors, and prophylaxis. *J. Clin. Med.* 2023; 13 (1): 14.
12. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (1): 85–100.
13. Riggio O., Angeloni S., Salvatori F.M., et al. Natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (11): 2738–2746.
14. Saad W.E. Portosystemic shunt syndrome and endovascular management of hepatic encephalopathy. *Semin. Intervent. Radiol.* 2014; 31 (3): 262–265.
15. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (1): 44–53.
16. Подымова С.Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 236–242.
17. Rose C.F., Amodio P., Bajaj J.S., et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J. Hepatol.* 2020; 73 (6): 1526–1547.
18. Liang A., Brar S., Almaghrabi M., et al. Primary prevention of hepatic encephalopathy post-TIPS: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102 (38): e35266.
19. Montagnese S., Rautou P.E., Romero-Gómez M., et al. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.* 2022; 77 (3): 80–824.
20. Seifert L.L., Schindler P., Schoster M., et al. Recurrence of hepatic encephalopathy after TIPS: effective prophylaxis with combination of lactulose and rifaximin. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (20): 4763.
21. Федосьина Е.А., Буверов А.О., Богомолов П.О., Староверова Н.П. Некоторые практические вопросы ведения больных с декомпенсированным циррозом печени. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 148–154.
22. Campagna F., Montagnese S., Ridola L., et al. The animal naming test: an easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2017; 66 (1): 198–208.
23. Маевская М.В. Печеночная энцефалопатия: вопросы, актуальные для клинической практики. *Медицинский совет.* 2021; (15): 104–108.
24. Рубрикатор клинических рекомендаций. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/715_1.
25. Kang S.H., Lee Y.B., Lee J.H., et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46 (9): 845–855.
26. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (3): 68–85.

АЛЬФА НОРМИКС® ФОРТЕ

550 мг — новая дозировка рифаксимина-α
(кристаллическая форма рифаксимина
с минимальным всасыванием)



КАЖДЫЙ ЯВНЫЙ ЭПИЗОД ПЕЧЕНОЧНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ МОЖЕТ БЫТЬ ПОСЛЕДНИМ.
СОХРАНИ ЖИЗНЬ С АЛЬФА НОРМИКС® ФОРТЕ!

ALFASIGMA 

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



27. Синдром избыточного бактериального роста: клинические рекомендации. 2023. https://www.gastro.ru/userfiles/R_SIBR-23.pdf.
28. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)–ассоциированной болезни у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023; 33 (3): 85–119.
29. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Рифаксимин-альфа и другие кристаллические формы рифаксимины: есть ли отличия? Антибиотики и Химиотерапия. 2020; 65 (7–8): 52–62.
30. Martin E.D., Berg T., Samuel D., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. J. Hepatol. 2024; 81 (6): 1040–1086.

Comparative Effectiveness of Treatment of Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis after Bypass Surgery

S.V. Osipova¹, Ch.S. Pavlov, PhD, Prof.^{1,2}, P.A. Drozdov, PhD¹, S.M. Sorokoletov, PhD¹, O.N. Levina, PhD¹, N.A. Ivanova¹, G.S. Mikhailyants, PhD, Prof.³, A.A. Novikova¹

¹ S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Svetlana V. Osipova, osipovav@botkinmoscow.ru

The progression of hepatic encephalopathy (HE) is a major complication of shunting methods for the correction of portal hypertension. However, at present, there are no standardized treatment and prevention regimens for this condition.

Aim – to assess the dynamics and effectiveness of different schemes of antibiotic therapy (ABT) for hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis after undergoing TIPS.

Material and methods. A prospective cohort study sequentially included 69 patients with liver cirrhosis of various etiologies who had indications for TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). Based on the antibiotic therapy (ABT) scheme received to prevent the progression of hepatic encephalopathy (HE) in the postoperative period, patients were divided into groups: group 1 – monotherapy with metronidazole (1500 mg per day); group 2 – monotherapy with rifaximin- α (1200 mg per day); group 3 – intermittent therapy: metronidazole (1500 mg per day) for 10 days, followed by rifaximin- α (1200 mg per day) for 10 days, then a 10-day break from ABT administration and repetition of the course. To evaluate the efficacy of treatment, the following parameters were analyzed before and after TIPS placement while receiving ABT: MELD score, Child-Pugh (C-P) class, and degrees of hepatic encephalopathy according to West-Haven (W-H.).

Results. During the study, 11 patients receiving parenteral broad-spectrum antibiotic therapy due to concomitant pathology and severe infectious-inflammatory bacterial processes were excluded from the analysis. Groups 1 ($n = 39$), 2 ($n = 9$), and 3 ($n = 10$) were comparable in terms of age ($p = 0.31$), baseline MELD scores ($p = 0.14$), and CTR scores ($p = 0.22$). In all patient groups, during 2–4 weeks of therapy, a decrease in CTR scores was observed: group 1 decreased by 0.41 points; group 2 decreased by 1.0 point; group 3 decreased by 0.6 points. Additionally, groups 2 and 3 showed a reduction in MELD scores: group 2 decreased by 0.66 points, and group 3 decreased by 1.9 points ($p = 0.04$). There was a significant difference between the groups regarding the initial level of HE, mainly due to more severe disease progression in group 3 ($p = 0.005$). After 7 days of therapy following TIPS, the groups became comparable in terms of HE severity ($p = 0.239$), primarily due to worsening conditions in groups 1 and 2. The assessment of HE severity after treatment revealed no significant differences between the groups ($p = 0.67$): in group 1, 5.1% (2 patients) experienced deterioration, whereas improvement occurred in 82.1% (32 patients) of group 1, 55.6% (5 patients) of group 2, and 90% (9 patients) of group 3.

Conclusion. Treatment of hepatic encephalopathy in the postoperative period after TIPS using an intermittent metronidazole + rifaximin- α regimen demonstrated greater potential for improving prognosis for patients and contributed to more pronounced improvements in cognitive function among patients. During the study, it was justified to conduct additional research on various ABT regimens in patients in the postoperative period after TIPS, involving multidisciplinary centers, with the aim of optimizing costs for providing medical care and adequately correcting the advanced form of HE associated with TIPS.

Keywords: hepatic encephalopathy, transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS, portal hypertension, liver cirrhosis

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.



ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации

V Научно-практическая конференция

Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

14 ОКТЯБРЯ 2025

Москва,

Ленинградский просп., 37, корп. 9,
Бизнес-отель «Аэростар»

сайт трансляции:

<https://umedp.ru/perspektiv>





¹ Нижегородская
областная клиническая
больница
им.Н.А. Семашко

² Казанский
государственный
медицинский
университет

Распространенность коморбидной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

М.В. Злобин¹, Д.И. Абдулганиева, д.м.н., проф.²,
О.П. Алексеева, д.м.н., проф.¹, Е.Н. Колодей, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Максим Валерьевич Злобин, zlomax@list.ru

Для цитирования: Злобин М.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Колодей Е.Н. Распространенность коморбидной патологии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-34-39

Коморбидность приобретает особую значимость в условиях роста заболеваемости среди пожилых пациентов. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний способно ограничивать применение базисных противовоспалительных препаратов. Помимо прочего, коморбидность ведет к неизбежной полипрагмазии, что потенциально повышает риск лекарственных взаимодействий. Цель исследования – оценить распространенность и структуру сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), определить связь ВЗК с наличием коморбидной патологии. Согласно проведенному анализу, доля лиц с коморбидной патологией по мере взросления пациентов лишь увеличивается. Если в возрасте 18–44 лет 26,2% пациентов с болезнью Крона (БК) и 53,1% пациентов с язвенным колитом (ЯК) не имели сопутствующих заболеваний, то по мере взросления популяции эти показатели сокращались: 45–59 лет – 11,8 и 15,8%, 60–74 года – 0 и 8,0%, старше 75 лет – 0 и 0% соответственно. Анализ структуры коморбидных заболеваний показал, что лидирующую позицию по распространенности занимает патология органов желудочно-кишечного тракта, отличная от ВЗК: в группе БК 60,6% пациентов в сравнении с 74,6% лиц с ЯК; на втором месте по распространенности – кардиоваскулярная патология: 45,5% в сравнении с 49,3% соответственно; третьими по распространенности стали болезни органов дыхания – 21,2% в группе БК и 20,0% в группе ЯК. Меньший вклад в структуру коморбидной патологии внесли патологии эндокринной и мочевыделительной систем: 13,6% в сравнении с 6,7% и 7,6% в сравнении с 6,7% соответственно. Продемонстрировано, что БК и ЯК отличаются частотой развития коморбидной патологии в группе пациентов молодого возраста (18–44 года): выявлена более высокая частота сопутствующих заболеваний в группе БК по сравнению с ЯК. В результате проведенного исследования влияния параметров и терапевтических факторов ВЗК на развитие коморбидной патологии установлено различие между ЯК и БК: доминирующую роль при ЯК играет тяжесть атаки ($\beta = 0,465$, $p = 0,032$), в случае БК – продолжительность недиагностированного заболевания и характер течения ($\beta = 0,00086$ при $p = 0,038$ и $\beta = 0,574$ при $p = 0,025$).

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, коморбидная патология

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являясь системными иммуноопосредованными патологиями, ассоциированы с широким спектром

внекишечных проявлений, включая артриты, кожные поражения (гангренозная пиодермия, узловая эритема), первичный склерозирующий холангит и увеит [1–4]. Помимо этого, у пациентов с ВЗК чаще встречаются психические расстройства (депрессия,



тревожность [5], остеопороз [6] и венозные тромбозы [7].

Одновременно с этим коморбидность является важным фактором, влияющим на течение ВЗК, что приобретает особую значимость в условиях роста заболеваемости среди пожилых пациентов, у которых растет удельный вес сопутствующих патологий. Хотя возраст на момент постановки диагноза не является ограничением для лекарственных средств, направленных на терапию ВЗК, наличие тяжелых заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы, почек ограничивает применение системных глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессоров, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и малых молекул [8]. Помимо прочего, коморбидность ведет к неизбежной полипрагмазии, что потенциально повышает риск лекарственных взаимодействий [9].

Индекс коморбидности Charlson (CCI), разработанный для оценки 10-летней выживаемости, широко применяется в исследованиях (особенно при работе с большими базами данных) и демонстрирует более высокие показатели у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольными группами [10, 11]. Однако различные коморбидные состояния редко анализируются отдельно, и это затрудняет понимание их распространенности, частоты возникновения и индивидуального влияния на исход ВЗК.

Цель исследования – оценить распространенность и структуру сопутствующих заболеваний в разных возрастных группах у пациентов с ВЗК, определить связь ВЗК с наличием коморбидной патологии.

Материал и методы

В исследование включены две группы пациентов (сплошные выборки) – с ЯК и БК, наблюдавшихся в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко. В исследовании принимали участие пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом, добровольно подписавшие информированное согласие. Проведение эпидемиологического исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 31.08.2023). Пациенты были разделены на подгруппы по возрасту согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): молодые люди от 18 до 44 лет, средний возраст – от 45 до 59 лет, пожилые – от 60 до 74 лет, старые – от 75 лет. Коморбидная патология установлена на основании медицинской документации, расценивалась как клинически значимая и учитывалась в случае проведения лекарственной терапии в отношении нее. Отдельно оценивались данные по наличию внекишечных проявлений.

Статистический анализ проводили при помощи программного обеспечения StatPlus (Mac Pro 2017, США). Статистические тесты проводили для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принимали равным 0,05. Количественные данные представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ – медианы и интервального размаха ($Q_{25}; Q_{75}$ – 25-й и 75-й процентиля), качественные – в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Нормальность распределения количественных данных определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения данных применяли критерий Манна – Уитни (для данных,

распределенных по закону, отличному от нормального). Для определения влияния особенностей течения и терапевтических факторов ВЗК на коморбидную патологию использовали множественный регрессионный анализ.

В исследовании приняли участие 216 пациентов с ВЗК. Группу ЯК составили 150 (69,4%) человек, группу БК – 66 (30,6%) человек; соотношение 2,27. Распределение по полу и возрасту в каждой из патологий сопоставимо: ЯК – 71 (47,3%) мужчина и 79 (52,7%) женщин, медиана возраста пациентов – 43,0 [19,0; 83,0] года; БК – 36 мужчин (54,5%) и 30 женщин (45,5%), медиана возраста пациентов – 37,0 [25,0; 46,0] года. Пациенты в каждой группе были разделены по возрасту (БК/ЯК): 18–44 года – 42 (63,6%) человека / 81 (54,2%) человек, 45–59 лет – 17 (25,5%) человек / 38 (25,4%) человек, 60–74 года – 4 (6,4%) человека / 25 (16,4%) человек, старше 75 лет – 3 (4,5%) человека / 6 (4,0%) человек. Обе группы сопоставимы по половозрастному составу (табл. 1).

Несмотря на схожесть групп по полу и возрасту, отмечены различия в особенностях параметров болезней (см. табл. 1). При БК выявлен более длительный срок установления диагноза по сравнению с ЯК – 9,88 месяца в сравнении с 5,0 месяца. БК характеризовалась в меньшей степени непрерывным течением по сравнению с ЯК – 31,8% в сравнении с 78%. Сопоставление оценки тяжести атаки определило превалирование среднетяжелой атаки в случае ЯК (59,3% в сравнении с 42,4%) и легкой атаки при БК (30,3% в сравнении с 8,0%). Анализ терапевтических тактик показал ожидаемое распределение: статистически достоверных различий применения ГК между БК и ЯК не выявлено, однако частота назначения иммуносупрессантов и ГИБП оказалась выше в группе БК.

Результаты исследования

Коморбидные заболевания выявлены у 99 (66,0%) пациентов с ЯК, при этом 38% из них имели два заболевания и более. В группе БК коморбидная патология установлена у 53 (80,3%) человек, у 42,4% из которых наблюдалось сочетание нескольких нозологий.

Анализ структуры коморбидных заболеваний (табл. 2, рис. 1) показал, что лидирующую позицию занимает патология органов желудочно-кишечного тракта, отличная от ВЗК: в группе БК 60,6% в сравнении с 74,6% пациентов с ЯК. Второе место – кардиоваскулярная патология: 45,5% в сравнении с 49,3% соответственно. Третьими по распространенности стали болезни органов дыхания с удельным весом 21,2% в группе БК и 20,0% в группе ЯК. Меньший вклад в структуру коморбидных заболеваний внесли патологии эндокринной и мочевыделительной систем: 13,6% в сравнении с 6,7% и 7,6% в сравнении с 6,7% соответственно.

В структуре патологии органов желудочно-кишечного тракта первую позицию по частоте занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), выявленная у 46 (21,3%) пациентов с ВЗК, при этом в группе ЯК – у 30 (20%), в группе БК – у 16 (24,2%). Второе и третье место заняли такие диагнозы, как хронический панкреатит (ВЗК – 88 (40,7%) пациентов: ЯК – 65 (43,3%) пациентов, БК – 23 (34,8%) пациента) и неалкогольная жировая болезнь печени (ВЗК – 66 (30,6%) пациентов: ЯК – 43



Таблица 1. Характеристика пациентов с ВЗК

Показатель	ВЗК	Болезнь Крона	Язвенный колит	p (БК vs ЯК)
Всего	216	66	150	–
Средний возраст, Ме [min, max]	38,0 [31, 50]	37,0 [25, 46]	43,0 [19, 83]	0,11
Пол				
Мужской, n (%)	107 (49,5)	36 (54,5)	71 (47,3)	0,17
Женский, n (%)	109 (50,5)	30 (45,5)	79 (52,7)	0,15
Клинические особенности ВЗК				
Время до установления диагноза (месяцы), Ме [min, max]	5,0 [5,0; 16,2]	9,88 [5,0; 24,0]	5,0 [4,1; 13,5]	0,03*
Характер течения, n (%)				
Острое	34 (15,7)	18 (27,3)	16 (10,5)	0,001*
Хроническое непрерывное	99 (45,8)	21 (31,8)	78 (52,2)	0,02*
Хроническое рецидивирующее	83 (38,4)	27 (40,9)	56 (37,3)	0,35
Тяжесть атаки, n (%)				
Легкая	32 (14,8)	20 (30,3)	12 (8,0)	0,000*
Среднетяжелая	117 (54,2)	28 (42,4)	89 (59,3)	0,008*
Тяжелая	67 (31,0)	18 (27,3)	49 (32,7)	0,18
Терапия				
Глюкокортикоиды	111 (51,4)	30 (45,5)	81 (54,0)	0,10
Иммунодепрессанты	97 (44,9)	43 (65,2)	54 (36,0)	0,000*
ГИБП	68 (31,5)	27 (40,9)	41 (27,3)	0,03*

* p < 0,05.

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у пациентов с ВЗК, n (%)

Патология органов и систем	ВЗК	Болезнь Крона	Язвенный колит
Желудочно-кишечный тракт	152 (70,3)	40 (60,6)	112 (74,6)
Сердечно-сосудистая система	104 (48,1)	30 (45,5)	74 (49,3)
Дыхательная система	44 (20,4)	14 (21,2)	30 (20,0)
Эндокринная система	19 (8,8)	9 (13,6)	10 (6,7)
Мочевыделительная система	15 (6,9)	5 (7,6)	10 (6,7)

(28,7%) пациента, БК – 23 (34,8%) пациента соответственно). Статистически значимых различий между ЯК и БК получено не было.

Кардиоваскулярная патология сопоставима в обеих группах. Лидирующее место в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы принадлежит гипертонической болезни: в группе ВЗК – 109 (50,5%) пациентов, в группе ЯК – 77 (51,3%) пациентов, в группе БК – 32 (48,5%) пациента. Другие патологии сердечно-сосудистой системы, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), отмечены у существенно меньшей доли пациентов.

Такие частые нозологии, как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), встречались с одинаковой частотой как при ЯК, так и при БК. Наличие БА отмечалось у 19 (8,8%) пациентов с ВЗК, при этом в группе ЯК – у 14 (9,3%) пациентов, в группе БК – у 5 (7,6%) пациентов; наличие ХОБЛ в группе ВЗК отмечено у 31 (14,4%) пациента, в группе ЯК – у 20 (13,3%) человек, в группе БК – у 11 (16,7%) человек.

Патология эндокринной системы суммарно выявлена менее чем у 10% пациентов. При этом стоит отметить, что частота встречаемости сахарного диабета сопостави-

ма в группах ЯК и БК (11 (7,3%) пациентов в сравнении с 4 (6,1%) пациентами соответственно) и в целом по ВЗК составила 15 (6,9%) пациентов. Патология щитовидной железы установлена у 6 (2,8%) пациентов, при этом выявлены статистически значимые различия: БК чаще ассоциировалась с диффузно-токсическим зобом по сравнению с ЯК (4 (6,1%) пациента в сравнении с 2 (1,3%) пациентами соответственно, p = 0,03).

Наименее часто встречающейся коморбидной патологией стали заболевания мочевыводящей системы. Так, мочекаменная болезнь (МКБ) отмечена у 10 (4,6%) пациентов с ВЗК, при этом в группе ЯК – у 7 (4,7%) пациентов, в группе БК – у 3 (4,5%) пациентов, что сопоставимо между собой. Аналогичная частота отмечена и в отношении инфекции мочевыводящих путей: ВЗК – у 4 (1,9%) пациентов, ЯК – у 2 (1,3%) пациентов, БК – у 2 (3,0%) пациентов).

При анализе разных возрастных групп было выявлено, что различия между БК и ЯК определялись в возрастной группе 18–44 года (рис. 2): статистически достоверно коморбидную патологию выявляли у пациентов с БК по сравнению с ЯК. У пациентов старше 45 лет различий между БК и ЯК не было, и складывалась ожидаемая тенденция: по мере взросления увеличивалось число пациентов с наличием сочетанной патологии (табл. 3).

Структура коморбидной патологии у пациентов в возрастной группе 18–44 года соответствовала ранее выявленному распределению, при этом группа БК статистически значимо (p < 0,05) отличалась от группы ЯК (рис. 3). Ведущая позиция – заболевания органов желудочно-кишечного тракта, выявляемая в обеих группах (БК – 80,3%, ЯК – 48,1%). Другие нозологические единицы статистически чаще выявлялись в группе БК (БК/ЯК): гипертоническая болезнь – 7,1/0%, нарушение ритма сердца – 2,3/0%, мочекаменная болезнь – 7,1/3,7%, бронхиальная астма – 7,1/0%, сахарный диабет – 4,8/1,2%, диффузный токсический зоб – 7,1/0%.

С целью определения причин различий в частоте выявления коморбидной патологии у пациентов с БК и ЯК проведено определение влияния параметров и терапевтических факторов ВЗК. Множественный регрессионный анализ выявил значимые различия изучаемых факторов при ЯК и БК: в группе ЯК единственным достоверным признаком взаимосвязи коморбидной патологии оказалась тяжесть атаки, оцениваемая по шкале Truelove – Witts ($\beta = 0,465$; $p = 0,032$), тогда как у пациентов с БК значимую взаимосвязь продемонстрировали продолжительность времени до установки диагноза ($\beta = 0,00086$; $p = 0,038$) и хроническое рецидивирующее течение БК ($\beta = 0,574$; $p = 0,025$). Также интересно отметить тенденции влияния проводимой терапии: при применении ГК и ГИБП реже встречалась коморбидная патология у пациентов с ЯК ($\beta = -0,396$), при БК – в случае применения иммуносупрессантов ($\beta = -0,732$); хотя ни один из этих факторов не достиг статистической значимости (табл. 4).

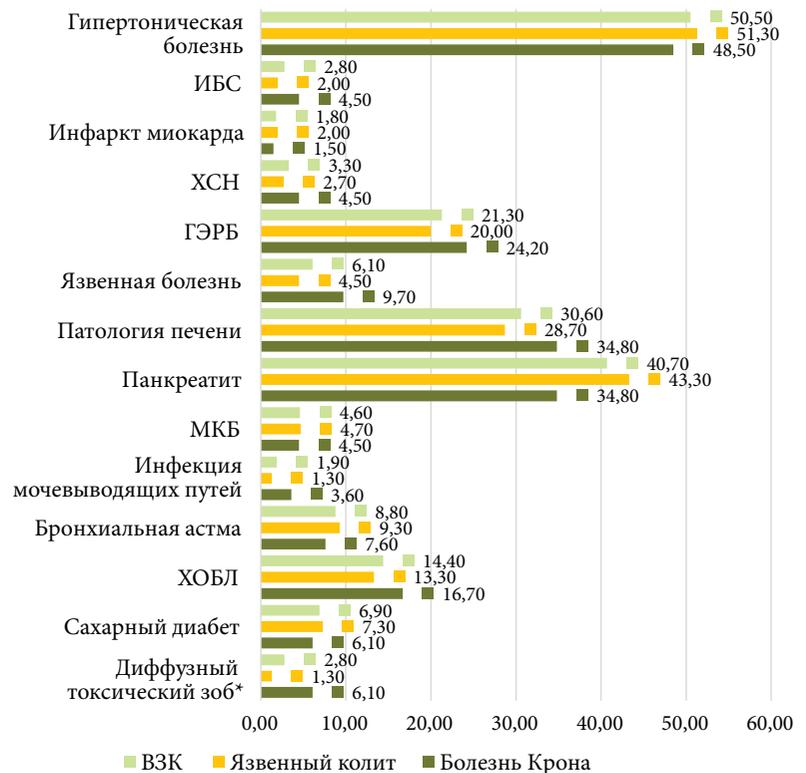
Обсуждение

Результаты актуальных исследований демонстрируют, что пациенты с ВЗК имеют статистически значимо более высокую частоту коморбидных состояний по сравнению

с сопоставимой популяцией [12]. Несмотря на относительно широкое внедрение в клиническую практику ГИБП и базисных противовоспалительных препаратов, позволяющих повысить качество жизни пациентов, именно сопутствующая патология может стать ограничивающим фактором их применения либо и вовсе оказаться причиной инвалидизации.

Согласно проведенному анализу, доля лиц с коморбидной патологией по мере взросления пациентов лишь увеличивается. Если в возрасте 18–44 лет 26,2% пациентов с БК и 53,1% пациентов с ЯК не имели сопутствующих заболеваний, то по мере взросления популяции эти показатели стремительно сокращались (БК/ЯК): 45–59 лет – 11,8/15,8%, 60–74 года – 0/8,0%, старше 75 лет – 0/0%. Одновременно с взрослением популяции увеличивается и число пациентов, имеющих несколько коморбидных патологий с необходимостью лекарственной терапии, что повышает риски межлекарственных взаимодействий и создает определенные трудности при подборе терапии. БК и ЯК отличаются относительно развития коморбидной патологии в группе пациентов молодого возраста: более высокая частота сопутствующих заболеваний в группе БК по сравнению с ЯК. Анализ влияния параметров и терапевтических факторов ВЗК в отношении коморбидной патологии показал: у пациентов с ЯК и коморбидной патологией значимую роль играет тяжесть атаки ($\beta=0,465$; $p=0,032$), у пациентов с БК – продолжительность недиагностированного заболевания и характер течения ($\beta=0,00086$ при $p=0,038$ и $\beta=0,574$ при $p=0,025$ соответственно). Таким образом, можно предположить, что при ЯК встречаемость коморбидных заболеваний определяется острыми параметрами, тогда как при БК – хроническими факторами. Данные находки косвенно подтверждаются (хотя и не достигли статистической значимости) влиянием назначаемой терапии: быстрый клинический эффект в случае назначения ГК и ГИБП при наличии ЯК связан с меньшим количеством сопутствующих патологий, тогда как при БК аналогичная связь определялась при использовании иммуносупрессантов. Исследование структуры сопутствующей патологии показало лидирующие позиции других заболеваний желудочно-кишечного тракта, в частности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что может объясняться нарушением работы вегетативной нервной системы вследствие персистирующего болевого синдрома и негативного эмоционально-психологического влияния, а также тем фактором, что пациенты с ВЗК чаще проходят эндоскопические исследования. В отношении развития других нозологий неоднократно было показано влияние хронического воспалительного фона на вовлечение смежных органов, в частности неалкогольной жировой болезни печени вне зависимости от метаболического синдрома [13].

По нашим данным, в структуре коморбидной сердечно-сосудистой патологии преобладала гипертоническая болезнь. Потенциальные механизмы, оказывающие значимое влияние, могут быть представлены развитием эндотелиальной дисфункции и ускоренным развитием атеросклероза вследствие непосредственного повреждения сосудистой стенки провоспалительными агентами,



* $p < 0,05$.

Рис. 1. Частота встречаемости коморбидной патологии у пациентов с ВЗК, %

Таблица 3. Распространенность коморбидной патологии у пациентов с ВЗК разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	ВЗК, n	Число сочетанных патологий, n (%)				
		0	1	2	3	≥ 4
18–44	Всего (123)	54 (43,9)	51 (41,5)	14 (11,4)	4 (3,2)	0
	ЯК (81)	43 (53,1)*	31 (38,3)	6 (7,4)*	1 (1,2)*	–
	БК (42)	11 (26,2)*	20 (47,6)	8 (19,1)*	3 (7,1)*	–
45–59	Всего (55)	8 (14,5)	15 (27,3)	17 (30,9)	12 (21,8)	3 (5,5)
	БК (17)	2 (11,8)	5 (29,4)	6 (35,3)	3 (17,6)	1 (5,9)
	ЯК (38)	6 (15,8)	10 (26,3)	11 (28,9)	9 (23,7)	2 (5,3)
60–74	Всего (29)	2 (6,9)	1 (3,5)	7 (24,1)	13 (44,8)	6 (20,7)
	БК (4)	–	–	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)
	ЯК (25)	2 (8,0)	1 (4,0)	6 (24,0)	11 (44,0)	5 (20,0)
75+	Всего (9)	–	–	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)
	БК (3)	–	–	–	3 (100,0)	–
	ЯК (6)	–	–	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)

* $p \leq 0,05$.

в частности фактором некроза опухоли альфа, интерлейкином 6 [14, 15].

Ожидаемое повышение уровня выявляемости сахарного диабета, обусловленного применением глюкокортикоидной терапии для индукции ремиссии, не нашло своего подтверждения по результатам нашего исследования: сахарный диабет определен у 7,6% пациентов в группе БК и 5,3% пациентов в группе ЯК без статистических различий между ними. Существующие опасения, что применение

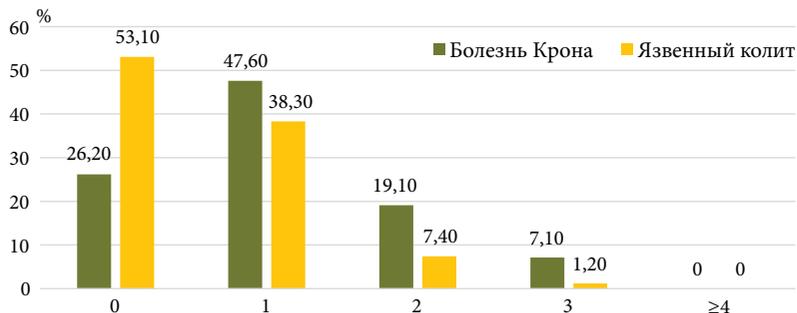


Рис. 2. Частота коморбидной патологии у пациентов с ВЗК в возрастной группе 18–44 года

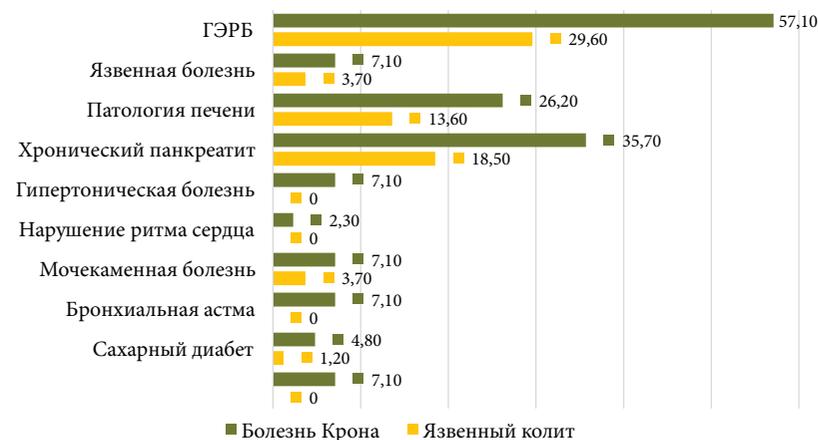


Рис. 3. Структура коморбидной патологии у пациентов с ВЗК в возрастной группе 18–44 года, %

Таблица 4. Влияние ВЗК на развитие коморбидной патологии у пациентов 18–44 лет

Параметр	Болезнь Крона, n = 42	Язвенный колит, n = 81
Значимые факторы		
Продолжительность времени до установления диагноза	$\beta = 0,00086^*$ (p = 0,038)	–
Характер течения	$\beta = 0,574^*$ (p = 0,025)	–
Тяжесть атаки	–	$\beta = 0,465^*$ (p = 0,032)
Терапевтические факторы		
Глюкокортикоиды	$\beta = 0,567$ (p = 0,460)	$\beta = -0,396$ (p = 0,317)
Иммуносупрессанты	$\beta = -0,732$ (p = 0,236)	$\beta = 0,080$ (p = 0,845)
ГИБП	$\beta = 0,046$ (p = 0,940)	$\beta = -0,239$ (p = 0,577)

* p ≤ 0,05.

ние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) может повышать риск развития ВЗК, не нашли своего подтверждения согласно проведенному метаанализу [16–18].

Исследование взаимосвязи патологии щитовидной железы, в частности диффузно-токсического зоба, и ВЗК показало положительную связь (отношение шансов (ОШ) 1,24; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,52; p = 0,041). Дальнейший анализ показал, что БК ассоциирована с более высоким риском возникновения патологического процесса в щитовидной железе, в отличие от ЯК [19]. Потенциальными механизмами, объясняющими выявленную взаимосвязь, можно считать несколько моментов: перекрестные генетические маркеры (полиморфизмы в генах *RTPN22* и *CTLA-4*) и более широкое применение тиопуринов в лечении БК, которые увеличивают риски патологии щитовидной железы. Данные нашего исследования также подтверждают наличие статистически достоверной разницы между группами БК и ЯК – 6,1% в сравнении с 1,3% при p = 0,03.

Патология почек не имела существенного веса в структуре коморбидной патологии в нашем исследовании и чаще выявлялась по мере взросления анализируемой популяции. Однако в популяционном исследовании [20] продемонстрирована более высокая частота терминальной почечной недостаточности по сравнению с контрольной группой (ОШ 3,03 (95% ДИ 1,77–5,20)). Несмотря на многочисленные сообщения о нефротоксичности, вызванной 5-аминосалициловой кислотой, в ряде исследований не показано применение данной группы препаратов в качестве значимого фактора повреждения почек [21, 22].

Заключение

Результаты представленного исследования показывают распространение коморбидной патологии во всех возрастных группах пациентов с ВЗК, при этом определены достоверные различия между БК и ЯК у пациентов молодого возраста: в группе БК преобладала коморбидная патология по сравнению с группой ЯК. Выявлена взаимосвязь клинических особенностей ВЗК и частоты коморбидных заболеваний: при БК – продолжительность заболевания до установления диагноза и хроническое непрерывное рецидивирующее течение, при ЯК – тяжесть атаки. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Harbord M., Annese V., Vavricka S.R., et al. The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10: 239–254.
2. Bähler C., Schoepfer A.M., Vavricka S.R., et al. Chronic comorbidities associated with inflammatory bowel disease: prevalence and impact on healthcare costs in Switzerland. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29: 916–925.
3. Bernstein C.N., Benchimol E.I., Bitton A., et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: extra-intestinal diseases in IBD. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019; 2: S73–S80.
4. Gordon H., Burisch J., Ellul P., et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2024; 18 (1): 1–37.
5. Bernstein C.N., Hitchon C.A., Walld R., et al. Increased burden of psychiatric disorders in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2019; 25: 360–366.
6. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Leslie W.D., et al. The incidence of fractures among patients with IBD: a population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 795–799.



7. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Houston D., Wajda A. The incidence of venous thromboembolic disease among patients with IBD: a population-based study. *Thromb. Haemostas.* 2001; 85: 430–434.
8. Kariyawasam V.C., Kim S., Mourad F.H., et al. Comorbidities rather than age are associated with the use of immunomodulators in elderly-onset inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2019; 25: 1390–1398.
9. Roman A.L., Munoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 2723–2733.
10. Velayos F.S., Liu L., Lewis J.D., et al. Prevalence of colorectal cancer surveillance for ulcerative colitis in an integrated health care delivery system. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1511–1518.
11. Limketkai B.N., Parian A.M., Chen P.H., Colombel J.F. Treatment with biologic agents has not reduced surgeries among patients with Crohn's disease with short bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 15: 1908–1914.
12. Bernstein C.N., Nugent Z., Shafer S., et al. Comorbidity before and after a diagnosis of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 54: 637–651.
13. Sourianarayanan A., Garg G., Smith T.H., et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7: e279–e285.
14. Yuan M., Zhou H.Y., Xiao X.L., et al. Inflammatory bowel disease and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Cardiol.* 2016; 202: 106–109.
15. Abrahami D., Douros A., Yin H., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population-based cohort study. *BMJ.* 2018; 360: k872.
16. Kridin K., Amber K., Khamaisi M., et al. Is there an association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and autoimmune disease? A population based study. *Immunol. Res.* 2018; 66: 425–430.
17. Kim S.C., Schneeweiss S., Glynn R.J., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 1968–1975.
18. Xian W., Wu D., Liu B., et al. Graves disease and inflammatory bowel disease: a bidirectional mendelian randomization. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2023; 108 (5): 1075–1083.
19. Park S., Chun J., Han K.-D., et al. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24: 4798–4808.
20. Mukewar S., Lopez R., Lopez R., et al. Frequency and risk factors of renal insufficiency in inflammatory bowel disease inpatients. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013; 19: 1846–1851.
21. Primas C., Novacek G., Schweiger K., et al. Renal insufficiency in IBD – prevalence and possible pathogenetic aspects. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7: e630–e634.
22. Walldorf J., Twarz M., Schober C., et al. High frequency of secondary, but not primary ocular manifestations of inflammatory bowel disease in patients treated at a tertiary care center. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30 (12): 1502–1506.

The Prevalence of Comorbidities in Patients with Inflammatory Bowel Diseases

M.V. Zlobin¹, D.I. Abdulganieva, PhD, Prof.², O.P. Alekseeva, PhD, Prof.¹, E.N. Kolodey, PhD¹

¹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

² Kazan State Medical University

Contact person: Maxim V. Zlobin, zlomax@list.ru

Comorbidity acquires particular significance in the context of rising morbidity among elderly patients. The presence of severe concomitant diseases can limit the use of basic anti-inflammatory drugs. Additionally, comorbidity leads to inevitable polypharmacy, which potentially increases the risk of drug interactions. The aim of the study was to assess the prevalence and structure of concomitant diseases in different age groups of patients with IBD (inflammatory bowel disease) and to determine the association between IBD and the presence of comorbid conditions. According to the analysis, the proportion of individuals with comorbid conditions increases as patients age. Among patients aged 18–44, 26.2% with Crohn's disease (CD) and 53.1% with ulcerative colitis (UC) had no concomitant diseases. However, these rates decreased with age (CD and UC, respectively): 45–59 years – 11.8% and 15.8%, 60–74 years – 0% and 8.0%, over 75 years – 0% and 0%. An analysis of the structure of comorbid diseases revealed that gastrointestinal pathologies (other than IBD) were the most prevalent: 60.6% in the CD group compared to 74.6% in the UC group. Cardiovascular diseases ranked second: 45.5% vs 49.3%, respectively. Respiratory diseases were the third most common: 21.2% in the CD group and 20.0% in the UC group. Endocrine and urinary system disorders contributed less to the comorbidity structure: 13.6% vs 6.7% and 7.6% vs 6.7%, respectively. The study demonstrated that CD and UC differ in the frequency of comorbid conditions in younger patients (18–44 years). Specifically, a higher frequency of concomitant diseases was found in the CD group compared to UC. The investigation into the influence of IBD parameters and therapeutic factors on the development of comorbid conditions revealed differences between UC and CD: in UC, the severity of the attack played a dominant role ($\beta=0.465$, $p=0.032$), whereas in CD, the duration of undiagnosed disease and disease course were more significant ($\beta=0.00086$ at $p=0.038$ and $\beta=0.574$ at $p=0.025$).

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, comorbid pathology



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
колопроктологии
им. А.Н. Рыжих,
Москва

² Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

Монотерапия адалimumабом и его комбинация с азатиоприном у оперированных пациентов с болезнью Крона

А.В. Полетова¹, О.В. Князев, д.м.н.²

Адрес для переписки: Анна Владимировна Полетова, poletova_av@gnck.ru

Для цитирования: Полетова А.В., Князев О.В. Монотерапия адалimumабом и его комбинация с азатиоприном у оперированных пациентов с болезнью Крона. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-40-45

Вопреки совершенствованию диагностики и появлению новых классов препаратов, вопрос о послеоперационной профилактике рецидивов болезни Крона (БК) остается чрезвычайно актуальным. При БК очень высока вероятность развития осложнений в ходе прогрессирования заболевания, и почти 80% пациентов требуется хирургическое лечение в связи с развитием осложнений. К сожалению, оперативное вмешательство не излечивает от болезни: примерно у 70% пациентов развивается эндоскопический рецидив в течение одного года после операции, а в дальнейшем около трети из числа этих пациентов может потребоваться повторное хирургическое вмешательство, что, в свою очередь, может снизить качество их жизни.

Цель исследования – сравнение эффективности биологической терапии и ее комбинации с иммуносупрессорами в качестве противорецидивной терапии БК.

Материал и методы. В Национальном медицинском исследовательском центре колопроктологии им. А.Н. Рыжих был проведен ретроспективный анализ эффективности адалimumаба и его комбинации с азатиоприном у 120 пациентов после илеоцекальной резекции и правосторонней гемиколэктомии с 2017 по 2022 г. Независимо от ранее проводимой терапии после хирургического лечения пациенты были распределены по 60 лиц в каждую группу. Клиническую оценку активности заболевания проводили через 3, 6 и 12 месяцев после операции, лабораторную динамику оценивали через 0, 3, 6 и 12 месяцев, а инструментальную оценку проводили через 6 и 12 месяцев.

Результаты. Комбинированная терапия адалimumабом с азатиоприном оказалась на 21,7% эффективнее, чем монотерапия адалimumабом в качестве профилактики послеоперационных рецидивов (ПОР) БК ($p = 0,001$).

Заключение. Данные представленного исследования продемонстрировали эффективность комбинированной терапии (адалimumаб + азатиоприн) для профилактики ПОР БК. Также важно отметить, что активный эндоскопический мониторинг является неотъемлемым атрибутом в ведении пациентов в послеоперационный период. С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что контрольную илеоколоноскопию следует проводить не позднее 12 месяцев после операции для своевременной оптимизации терапии, что не противоречит клиническим рекомендациям Российской Федерации по болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, послеоперационный рецидив, послеоперационная терапия, адалimumаб, азатиоприн



Введение

Вопреки совершенствованию диагностики и появлению новых классов препаратов, вопрос о послеоперационной профилактике рецидивов болезни Крона (БК) остается чрезвычайно актуальным. При БК очень высока вероятность развития осложнений в ходе прогрессирования заболевания, и почти 80% пациентов требуется хирургическое лечение в связи с развитием осложнений [1]. К сожалению, оперативное вмешательство не излечивает от болезни: примерно у 70% пациентов развивается эндоскопический рецидив в течение одного года после операции, а в дальнейшем около трети из числа этих пациентов может понадобиться повторное хирургическое вмешательство в связи с развитием осложнений, что, в свою очередь, может снизить качество жизни [2]. Метаанализ, проведенный в 2019 г., доказал превосходство тиопуринов в поддержке хирургически индуцированной ремиссии, но для развития терапевтического эффекта необходимо около трех месяцев приема препарата, вдобавок имеется высокий риск нежелательных явлений [3]. Что касается генно-инженерной биологической терапии, то, в частности, инфликсимаб и его комбинация с тиопуринами доказали высокую эффективность в отношении профилактики послеоперационных рецидивов (ПОР) БК [4–6]. В то же время была доказана эффективность применения адалимумаба, при этом нет данных об эффективности комбинации адалимумаба с тиопуринами в качестве профилактики ПОР [7]. Данные об эффективности использования ведолизумаба и устекинумаба остаются весьма спорными в отношении ПОР [8]. Более того, информация об использовании упадацитиниба для профилактики ПОР отсутствует. На сегодняшний день нет единой точки зрения о наиболее эффективном препарате или комбинации препаратов, а также не создан оптимальный алгоритм послеоперационного ведения пациентов с БК, что инициировало настоящее исследование.

Цель исследования – сравнение эффективности биологической терапии и ее комбинации с иммуносупрессорами в качестве противорецидивной терапии БК.

Материал и методы

В Национальном медицинском исследовательском центре колопроктологии им. А.Н. Рыжих был проведен ретроспективный анализ эффективности адалимумаба и его комбинации с азатиоприном у 120 пациентов после илеоцекальной резекции и правосторонней гемиколэктомии с 2017 по 2022 г. Основные клиничко-демографические параметры представлены в табл. 1.

В исследование были включены пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом БК и с отсутствием воспалительных изменений в зоне анастомоза и вблизи него после оперативного вмешательства. Не включали пациентов с наличием предыдущих операций на кишечнике в анамнезе, с локализацией воспалительных изменений в тощей кишке, беременных и кормящих женщин. Независимо от ранее проводимой терапии после хирургического лечения пациенты были распределены по 60 лиц в каждую группу. Клиническую оценку активности заболевания проводили через 3, 6 и 12 месяцев после операции, лабораторную динамику оценивали через 0, 3, 6 и 12 месяцев, а инструментальную оценку проводили через 6 и 12 месяцев. Для клинической оценки использовали критерии Харви – Брэдшоу, которые расширяются следующим образом: сумма ≤ 4 – ремиссия; 5–6 – легкая атака; 7–8 – среднетяжелая атака; ≥ 9 – тяжелая атака (табл. 2) [9]. Для инструментальной оценки использовали простую эндоскопическую шкалу SES-CD (табл. 3, 4). Активность воспалительного процесса по SES-CD интерпретируется следующим образом: ремиссия – 0–2 балла; минимальная активность – 3–6 баллов, умеренная активность – 7–15 баллов, высокая активность – > 16 баллов [10]. Все данные были внесены в электронную таблицу Microsoft Excel, далее проводили статистическую обработку на базе редактора RStudio 2024.04.2 (Build 764 © 2009–2024 Posit Software, PBC) и библиотеки gtsummary версии 2.0.4. Статистические различия между независимыми выборками по категориальным признакам рассчитывали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса при ожидаемых частотах ≥ 5 ,

Таблица 1. Клиничко-демографические параметры пациентов, абс (%)

Параметр	Группа монотерапии	Группа комбинированной терапии	p	
Возраст, лет (Me, Q ₁ –Q ₃) (25–75%)	28 (24, 38)	28 (24, 37)	< 0,05	
Длительность течения заболевания, лет (Me Q ₁ –Q ₃) (мин. – макс.)	4 (2,8) (0, 26)	4 (2, 7) (0, 15)	< 0,05	
Пол	Мужчины	29 (48)	35 (58)	< 0,05
	Женщины	31 (52)	25 (42)	< 0,05
Протяженность поражения	Терминальный илеит	25 (42)	20 (33)	< 0,05
	Илеоколит	35 (58)	40 (67)	< 0,05
Перианальные поражения	24 (40)	24 (40)	< 0,05	
Пенетрирующий фенотип	31 (52)	23 (38)	< 0,05	
Виды объемов хирургического пособия	Илеоцекальная резекция	50 (83)	45 (75)	< 0,05
	Правосторонняя гемиколэктомия	10 (17)	15 (25)	< 0,05



Таблица 2. Расчет индекса Харви – Брэдишоу [по 9]

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее	0
	Немного ниже среднего	1
	Плохое	2
	Очень плохое	3
	Ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
Диарея		Один балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	Наличие сомнительно	1
	Наличие	2
Осложнения	Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	3

Примечание. Сумма ≤ 4 – ремиссия; 5–6 – легкая атака; 7–8 – среднетяжелая атака; ≥ 9 – тяжелая атака.

Таблица 3. Простая эндоскопическая шкала БК (SES-CD) [по 10]

Критерии	0	1	2	3
Размер язв (см)	–	Афты (0,1–0,5)	Язвы (0,5–2,0)	Большие язвы
Протяженность язвенных поражений	–	< 10%	10–30%	> 30%
Воспаление	Невоспаленные сегменты	< 50%	50–75%	> 75%
Стенозирование	Нет	Единичное, проходимо	Множественное, проходимо	Нет проходимости

Таблица 4. Простая эндоскопическая шкала БК [по 10]

Параметр	Подвздошная кишка	Восходящая ободочная	Поперечная ободочная	Нисходящая ободочная	Прямая кишка	Итого
Размер язв	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Протяженность язвенных поражений	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Воспаление	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
Стенозирование	0–3	0–3	0–3	0–3	0–3	+
= Σ						

Примечание. n – сумма всех пораженных сегментов SES-CD = $\Sigma - 1,4 \times n$.

в иных случаях применяли точный критерий Фишера. Распределение непрерывных данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Для поиска статистических различий между независимыми выборками по количественным признакам был использован t-критерий Стьюдента при условии нормального распределения признака или критерий суммы рангов Уилкоксона при распределении признака, отличного от нормального. Для сравнения количественных признаков на двух этапах исследования (зависимые выборки) использовали критерий Уилкоксона. При сравнении количественных признаков на трех и более этапах наблюдения применяли критерий Фридмана. Для сравнения зависимых групп по порядковым категориальным признакам использовали точный тест Фишера. Для устранения эффекта множественных сравнений

использовали поправку Бенжамини – Хохберга. Для двух групп статистически значимые различия при 5%-ной ошибке первого рода соответствовали $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ обеих групп показал однородность по основным клинико-демографическим параметрам (табл. 1). Аналогичное сравнение было проведено по видам консервативной терапии до проведения оперативного вмешательства (табл. 5), которое показало однородность по всем показателям, за исключением применения препаратов группы 5-АСК, но это никак не повлияло на качество дальнейшего статистического анализа.

При анализе клинической активности в группах (табл. 6) было отмечено достоверное уменьшение тя-



Таблица 5. Консервативная терапия до оперативных вмешательств, абс. (%)

Параметр	Группа монотерапии (n = 60)	Группа комбинированной терапии (n = 60)	P
ГК	4 (7%)	4 (7%)	< 0,05
АЗА	15 (25%)	17 (28%)	< 0,05
Препараты 5-АСК	13 (21%)	4 (7%)	> 0,05
ГК+АЗА	4 (7%)	5 (8%)	< 0,05
Антибактериальная терапия метронидазолом	15 (25%)	19 (32%)	< 0,05
Генно-инженерные биологические препараты	1 (2%)	3 (5%)	< 0,05
Без терапии, абс. (%)	8 (13%)	8 (13%)	< 0,05

Примечание. Здесь и далее в таблицах: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 6. Анализ динамики клинической активности в группах, абс. (%)

Группы	Баллы	Показатели индекса Харви – Брэдшоу через 3, 6 и 12 месяцев			P
		3	6	12	
Группа монотерапии (n = 60)	0–4	45 (75)	42 (70)	42 (70)	0,08
	5–6	6 (10)	7 (12)	5 (8)	
	7–8	2 (3)	4 (6)	7 (12)	
	≥ 9	7 (12)	7 (12)	6 (10)	
Группа комбинированной терапии (n = 60)	0–4	53 (88)	53 (88)	53 (88)	0,09
	5–6	0 (0)	1 (2)	5 (8)	
	7–8	2 (4)	2 (4)	2 (4)	
	≥ 9	5 (8)	4 (6)	0 (0)	
P		0,056	0,06	0,01	

Таблица 7. Анализ лабораторной динамики в группах

Группа	Показатели гемоглобина через 0, 3, 6 и 12 месяцев								P
	0		3		6		12		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Монотерапия (n = 60)	103	98,00–113,00	112,00	105,00–120,00	115,00	108,00–120,00	114,00	104,00–125,00	0,0003
Комбинированная (n = 60)	105	100,00–120,00	120,00	108,25–124,50	120,00	108,25–125,00	120,00	108,00–125,00	0,004
p	0,07		0,009		0,13		0,3		
Монотерапия (n = 60)	Показатели лейкоцитов крови через 0, 3, 6 и 12 месяцев								0,006
	6,76	5,35–8,45	5,80	4,80–6,30	5,55	4,70–6,08	5,55	4,70–6,08	
Комбинированная (n = 60)	7,00	5,60–8,45	5,55	4,67–6,30	5,80	4,60–6,80	5,80	4,60–6,80	< 0,0001
p	0,07		0,009		0,13		0,3		
Монотерапия (n = 60)	Показатели СРБ через 0, 3, 6 и 12 месяцев								< 0,001
	12,00	3,00–16,50	0	0,00–0,00	0	0,00–0,00	0	0,00–0,00	
Комбинированная (n = 60)	8,00	3,00–15,00	0	0,00–1,00	0	0,00–0,00	0	0,00–0,00	< 0,001
p	0,07		0,009		0,13		0,3		
Монотерапия (n = 60)	Показатели альбумина через 0, 3, 6 и 12 месяцев								< 0,001
	35,00	30,00–38,00	36,00	35,00–38,00	36,00	35,00–38,00	35,50	35,00–38,00	
Комбинированная (n = 60)	33,00	28,00–36,00	35,00	33,00–37,25	35,00	33,00–37,25	35,00	33,00–37,25	< 0,001
p	0,06		0,2		0,2		0,3		

жести клинической активности в группе комбинированной терапии к 12-му месяцу (p = 0,01).

При анализе лабораторной динамики в группах (табл. 7) отмечаются более высокие показатели уровня гемоглобина в группе комбинированной терапии к третьему месяцу наблюдения (p = 0,009), однако эти различия нивелировались к шестому месяцу (p = 0,13) и оставались статистически неизменными к 12-му месяцу (p = 0,3). При более подробном анализе уста-

новлено, что вышеуказанные изменения были обусловлены недостаточной коррекцией препаратами железа в предоперационном и послеоперационном периодах. Кроме того, внутри каждой группы было отмечено достоверное увеличение уровня гемоглобина к 12-му месяцу (p < 0,05). При сравнении медиан лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ) и альбумина на всех точках контроля – 0, 3, 6 и 12 месяцев – статистических отклонений в группах не было обнаруже-



Таблица 8. Анализ показателей простой эндоскопической шкалы в группах, абс. (%)

Группа	Активность (баллы)	Показатели SES-CD		P
		Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	
Монотерапия (n = 60)	Ремиссия (0–2)	51 (85)	39 (65)	0,0007
	Минимальная (3–5)	9 (15)	9 (15)	
	Умеренная (7–15)	0	12 (20)	
	Высокая (> 16)	0	0	
Комбинированная (n = 60)	Ремиссия (0–2)	57 (95)	52 (87)	0,08
	Минимальная (3–5)	3 (5)	3 (5)	
	Умеренная (7–15)	0	5 (8,3)	
	Высокая (> 16)	0	0	
P		0,07	0,02	

но, за исключением достоверно выявленной нормализации уровня СРБ к шестому месяцу наблюдений между группами. При этом отмечалось достоверное снижение уровней лейкоцитов и СРБ, а также увеличение уровня альбумина внутри групп к 12-му месяцу проводимого лечения ($p < 0,05$), что нашло отражение в показателях клинической активности.

Анализ сравнения показателей эндоскопической активности SES-CD показал статистическую разницу между группами через 12 месяцев: было установлено преобладание частоты эндоскопической ремиссии в группе комбинированной терапии ($p = 0,02$). Анализ эндоскопической активности внутри групп в группе монотерапии ($p = 0,0007$) показал значимое увеличение эндоскопической активности к 12-му месяцу наблюдений (табл. 8).

Обсуждение

Для предотвращения возникновения ПОР БК активно изучаются различные классы препаратов, но эти данные разнородны и единичны. Один из главных вопросов в современной гастроэнтерологии заключается в необходимости комбинации ингибиторов фактора некроза опухоли α с тиапуринами. На текущий момент доказана высокая эффективность комбинации инфликсимаба с тиапуринами для ПОР БК [6]. Также имеются данные о положительном фармакокинетическом эффекте добавления азатиоприна к терапии инфликсимабом, в то время как не было выявлено фармакокинетического взаимодействия между адалимумабом и азатиоприном [11, 12]. Что касается прямого сравнения эффективности монотерапии адалимумабом и его комбинации с азатиоприном, то существует единственное проспективное рандомизированное исследование пациентов, не подвергшихся операции, в котором показатели эффективности не имели значимых различий, но при

этом в группе комбинированной терапии эндоскопическая ремиссия наступила раньше, чем в группе монотерапии [13]. В нашем исследовании оценивали эффективность терапии адалимумабом и его комбинации с азатиоприном у пациентов после илеоцекальной резекции и правосторонней гемиколэктомии, которые были выполнены по поводу осложнений БК. По результатам исследования комбинированная терапия адалимумабом с азатиоприном оказалась на 21,7% эффективнее, чем монотерапия адалимумабом в качестве профилактики ПОР БК ($p = 0,001$).

Заключение

Данные представленного исследования продемонстрировали эффективность комбинированной терапии (адалимумаб + азатиоприн) для профилактики ПОР БК. Также важно отметить, что активный эндоскопический мониторинг является неотъемлемым атрибутом в ведении пациента в послеоперационный период. С учетом полученных результатов можно сделать вывод, что контрольную илеоколоноскопию следует проводить не позднее 12 месяцев после операции для своевременной оптимизации терапии, что не противоречит клиническим рекомендациям Российской Федерации по болезни Крона [14]. В настоящее время большинство исследований по эффективности применяемой терапии проводили в основном у неоперированных лиц. При этом существует проблема в исследованиях по послеоперационной профилактике рецидивов БК, все исследования весьма разнообразны по дизайну, что затрудняет их сравнение и анализ, а также возможность сделать однозначное заключение. В связи с этим необходимо проведение множества сопоставимых исследований для выполнения качественного метаанализа. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Di Sario A., Sassaroli P., Daretto L. Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2017; 18 (12): 979–988.
2. Narula N., Wong E.C.L., Dulai P.S., et al. The Performance of the Rutgeerts Score, SES-CD, and MM-SES-CD for prediction of postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2023; 29 (5): 716–725.



3. Gjuladin-Hellon T., Gordon M., Iheozor-Ejiofor Z., et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 6 (6): CD008414.
4. Beelen E.M.J., de Vries A.C., Bodelier A.G., et al. Isolated ileal blind loop inflammation after intestinal resection with ileocolonic anastomosis in Crohn's disease: an often neglected endoscopic finding with an unfavorable outcome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 11 (31): 1370–1375.
5. Iheozor-Ejiofor Z., Gordon M., Clegg A., et al. Interventions for maintenance of surgically induced remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 9 (9): CD013210.
6. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Reinisch W., et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Am. J. Gastroenterology.* 2008; 103: 3–6.
7. Aguas M., Bastida G., Cerrillo E., et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (32): 4391–4398.
8. Gisbert J.P., Chaparro M. Anti-TNF agents and new biological agents (Vedolizumab and Ustekinumab) in the prevention and treatment of postoperative recurrence after surgery in Crohn's disease. *Drugs.* 2023; 83 (13): 1179–1205.
9. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., et al. Crohn's disease. *Lancet Lond. Engl.* 2017; 389 (10080): 1741–1755.
10. Daperno M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's Disease: the SES-CD. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 505–512.
11. Polakovicova V., Kadleckova B., Lucenicova J., et al. Positive pharmacokinetic effect of azathioprine co-medication on infliximab trough levels is dose-dependent. *Dig. Liver Dis.* 2019; 51 (8): 1112–1116.
12. Wong D.R., Pierik M., Seinen M.L. et al. The pharmacokinetic effect of adalimumab on thiopurine metabolism in Crohn's disease patients. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8 (2): 120–128.
13. Matsumoto T., Motoya S., Watanabe K., et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J. Crohns Colitis.* 2016; 10 (11): 1259–1266.
14. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. 2023; 3 (22): 10–49.

Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Patients Operated with Crohn`s Disease

A.V. Poletova¹, O.V. Knyazev, PhD²

¹ Ryzhikh National Medical Research Centre of Coloproctology, Moscow

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Anna Vladimirovna Poletova, poletova_av@gnck.ru

In spite of improvement of diagnostic capabilities and the emergence of new drug classes, the issue of postoperative recurrence prevention of Crohn's disease (CD) remains extremely relevant. CD has a very high probability developing of complications during the progression of the disease, and almost 80% of patients require surgical treatment due to the development of complications. Unfortunately, surgery does not cure the disease: approximately 70% of patients develop an endoscopic relapse within one year after surgery, and later about a third of these patients may require repeat surgery, which, in turn, may reduce their quality of life.

The aim of the study was to compare the effectiveness of biological therapy and its combination with immunosuppressants as an anti-relapse therapy for CD.

Material and methods. *The Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology conducted a retrospective analysis of the effectiveness of adalimumab and its combination with azathioprine in 120 patients after ileocecal resection and right-sided hemicolectomy from 2017 to 2022. Regardless of previous therapy after surgical treatment, patients were divided into 60 individuals in each group. Clinical assessment of disease activity was performed at 3, 6, and 12 months after surgery, laboratory dynamics was evaluated at 0, 3, 6, and 12 months, and instrumental assessment was performed at 6 and 12 months.*

Results. *Studies show that combination therapy with adalimumab and azathioprine is 21.7% more effective than adalimumab monotherapy in preventing postoperative Crohn's disease recurrence (POR) (p = 0.001)*

Conclusion. *The data from the presented study demonstrated the effectiveness of combination therapy (adalimumab + azathioprine) for the prevention of CD POR. It is also important to note that active endoscopic monitoring is an essential attribute in the management of patients during the postoperative period. Taking into account the obtained results, we can conclude that control ileocolonoscopy should be performed no later than 12 months after surgery for timely optimization of therapy, what does not contradict the clinical guidelines for Crohn's disease in the Russian Federation.*

Keywords: *Crohn's disease, postoperative recurrence, postoperative treatment, adalimumab, azathioprine*

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

² Московский
клинический научно-
практический центр
им. А.С. Логинова

³ Российский
университет
медицины, Москва

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Первичная и вторичная панкреатическая недостаточность: принципы диагностики и лечения с точки зрения Европейских рекомендаций 2025 года

А.В. Охлобыстин, к.м.н.¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.², С.С. Кардашева¹,
Ю.О. Шульпекова, к.м.н.¹, Ю.В. Осипенко¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{2, 3, 4}

Адрес для переписки: Алексей Викторович Охлобыстин, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Дубцова Е.А., Кардашева С.С. и др. Первичная и вторичная панкреатическая недостаточность: принципы диагностики и лечения с точки зрения Европейских рекомендаций 2025 года. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 46–56.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-46-56

В статье представлена современная концепция диагностики и лечения синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы (экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭкзПН)) на основании последних Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ЭкзПН, в которых обобщены данные о распространенности этого состояния, его клинических проявлениях и подходах к диагностике и терапии. ЭкзПН определяется как снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы (ПЖ), что приводит к нарушению усвоения питательных веществ. Наиболее частыми причинами ЭкзПН являются заболевания ПЖ и хирургические вмешательства («первичная ЭкзПН»), кроме того, она может возникать вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции при заболеваниях тонкой кишки («вторичная ЭкзПН») или из-за изменения условий действия ферментов, когда нормальная панкреатическая секреция не обеспечивает полное переваривание нутриентов («относительная ЭкзПН»). Диагностика ЭкзПН нуждается в комплексном подходе, включающем оценку симптомов, связанных с мальдигестией, мальабсорбцией, а также анализ трофологического статуса. В условиях, когда доступные методы диагностики, такие как дыхательный тест с использованием меченых триглицеридов, являются сложными или малодоступными, рекомендуется ориентироваться на оценку нутритивных нарушений при доказанном поражении ПЖ.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, первичная, вторичная, нутритивная недостаточность

Введение

Первоначальное представление об экзокринной панкреатической недостаточности (ЭкзПН) как исключительно о снижении панкреатической секреции при заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ) в последние годы изменилось. Современный подход рассматривает внешнесекреторную недостаточность в рамках синдрома мальабсорбции и включает как снижение экзокринной функции поджелудочной железы, так и снижение активности панкреатических ферментов в просвете тонкой кишки ниже уровня, необходимого

для нормального переваривания и всасывания питательных веществ [1].

Помимо таких причин ЭкзПН, как острый и хронический панкреатит, рак ПЖ, хирургические вмешательства и муковисцидоз, в настоящее время рассматривают и другие заболевания и состояния, не связанные с разрушением паренхимы поджелудочной железы, такие как целиакия, бариатрические операции, воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания желудка, печени, почек.

Нарушение секреции панкреатических ферментов развивается вследствие потери нормально функционирующей паренхимы ПЖ при панкреонекрозе, фиброзе, резекции, обструкции панкреатического протока или вследствие сниженной парасимпатической (вагусной) или гормональной (низкий уровень холецистокинина и секретина) стимуляции на фоне операций в гастродуоденальной зоне. Изменение анатомии и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут влиять на активацию панкреатических ферментов в просвете тонкой кишки вследствие снижения секреции энтерокиназы тонкой кишки или изменения значения внутрипросветного pH ниже оптимального для активации ферментов (норма – выше 4) [2–4].

Независимо от причины дефицит секреции и/или активности панкреатических ферментов приводит к нарушению переваривания и всасывания нутриентов в тонкой кишке с варьируемыми клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции, которые уменьшаются на фоне адекватной заместительной ферментной терапии (ЗФТ). В тяжелых случаях помимо гастроэнтерологической симптоматики (диарея, обильный стул с неприятным запахом, стеаторея, метеоризм, постпрандиальная боль в животе) развиваются выраженная потеря веса, саркопения, остеопороз, анемия [5, 6].

Клинические проявления мальабсорбции не являются специфичными для ЭкзПН, поэтому для постановки диагноза необходим комплексный подход с учетом наличия заболеваний и перенесенных операций, оценкой секреции и активности панкреатических ферментов, клинических и лабораторных признаков трофологической недостаточности, а также функции ПЖ.

В настоящее время для оценки функции ПЖ в клинической практике применение прямых методов исследования (связанных с дуоденальным зондированием или канюляцией панкреатического протока) не рекомендуется, хотя они позволяют точно оценить стимулированную панкреатическую секрецию (золотой стандарт), но не определяют активность ферментов в просвете кишечника и являются инвазивными, дорогостоящими и малодоступными.

В клинической практике для оценки экзокринной функции ПЖ рекомендуются неинвазивные тесты, такие как определение панкреатической фекальной эластазы₁ (FE-1) в кале и дыхательный тест с ¹³C-мечеными смешанными триглицеридами (¹³C-СТГ). Для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ уровень панкреатической эластазы в кале должен составлять менее 200 мкг/г, уровень ниже 100 мкг/г считается признаком тяжелой недостаточности. Однако этот тест имеет невысокую специфичность: чувствительность и специфичность его при значении 200 мкг/г составили 96 и 11,3%, при уровне не менее 100 мкг/г – 90 и 28,9% соответственно. Для диагностики стеатореи классическим методом является 72-часовой тест определения коэффициента абсорбции жира (в норме 93% и более), однако этот

метод является сложным и неудобным в исполнении. ¹³C-СТГ в настоящее время также не является общедоступным [7–9].

Независимо от причины развития при ЭкзПН необходимо назначение ЗФТ. Рекомендуется назначение препаратов панкреатина в виде микрогранул размером менее 2 мм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Сегодня этому требованию соответствуют только минимикросферы (Креон®).

В большинстве современных национальных руководств рекомендуется начать ЗФТ с дозы 40 000–50 000 ЕД липазы во время основных приемов пищи и дозы 20 000–25 000 ЕД во время перекусов. Начальная доза ферментов для детей рассчитывается по массе тела (500–2500 ЕД липазы/кг/сут). Рандомизированные клинические исследования по сравнению различных доз ферментов не проводились.

При отсутствии эффекта доза фермента должна быть увеличена в два-три раза. Индивидуально решается вопрос о целесообразности добавления антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы для оптимизации уровня pH химуса, попадающего в тонкую кишку. Необходимо исключить наличие других гастроэнтерологических заболеваний, симптомы которых могут быть похожи на ЭкзПН. ЗФТ современными препаратами панкреатина имеет хороший профиль безопасности, частота побочных явлений в большинстве исследований соответствовала плацебо [1, 10, 11].

ЭкзПН при хроническом панкреатите

Частота ЭкзПН при хроническом панкреатите (ХП) зависит от продолжительности, тяжести и этиологии заболевания и оценивается в пределах от 20 до 90%. По данным поперечного мультицентрового исследования, в Испании распространенность ЭкзПН составила 64,1% при медиане анамнеза панкреатита 58,7 месяца [37,7–95,4]. В группе пациентов с ЭкзПН по сравнению с пациентами, страдающими хроническим панкреатитом без ЭкзПН, были отмечены достоверно более низкие уровни индекса массы тела, витамина А (0,44 мг/л [0,35–0,57] и 0,53 [0,47–0,63]; $p=0,048$) и витамина Е ($11,2 \pm 5,0$ мкг/мл и $14,4 \pm 4,3$ мкг/мл соответственно; $p=0,03$) [12].

Поперечное мультицентровое исследование на основе базы данных Скандинаво-Балтийского панкреатического клуба, включавшее 1869 пациентов с хроническим панкреатитом, показало наличие ЭкзПН в 45,4% случаев. Основными факторами, ассоциированными с развитием ЭкзПН, были курение, стеноз общего желчного протока, операции билиарного стентирования и резекции ПЖ [13]. В исследовании, включавшем пациентов с хроническим и рецидивирующим острым панкреатитом, которое продолжается в настоящее время в Северной Америке (NAPS2), распространенность ЭкзПН (оценивалась по уровню FE-1), по предварительным данным, составила 33%. Наиболее частыми симптомами были диарея или неоформленный стул, вздутие живота, стеаторея, снижение веса, признаки дефицита витаминов [14].

В патогенезе ЭкзПН основное значение придается прогрессирующему снижению функционально-активной паренхимы ПЖ вследствие фиброза. Другим фактором развития ЭкзПН может быть обструкция главного панкреатического протока вследствие стеноза или кальцификации. Стеаторея и креаторея появляются только при снижении секреции панкреатической липазы и трипсина менее 10% от нормы [15].

Уменьшение ПЖ вследствие ее атрофии, которое определялось как суммарный осевой размер менее 31 мм у женщин и 37,5 мм у мужчин, показало хорошую специфичность для диагностики ЭкзПН (0,89 для мужчин и 0,96 для женщин), однако имело довольно низкую чувствительность [16].

Метаанализ исследований, включавших суммарно данные по 6522 пациентам с аутоиммунным панкреатитом (АИП), показал распространенность ЭкзПН 45% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 32,9–57,4) [17]. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Швеции, выявило экзокринную панкреатическую недостаточность в 32 (72,7%) из 44 случаев, в 52,3% случаев – тяжелой степени (FE-1 менее 100 мкг/г). Медиана наблюдения составила 62 месяца, без значительной динамики экзокринной недостаточности [18]. Ретроспективное когортное мультицентровое исследование, проведенное в Италии, показало развитие ЭкзПН в 59,2% случаев из 54 обследованных пациентов с АИП первого и второго типов, при этом не было значимых отличий в частоте и степени тяжести ЭкзПН между первым и вторым типом аутоиммунного панкреатита [19].

Метаанализы рандомизированных клинических исследований показали, что ЗФТ значительно улучшает абсорбцию жиров и белков при ЭкзПН, приводя к повышению коэффициента всасывания жиров и азота по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо, повышению уровня ретинол-связывающего белка, преальбумина сыворотки крови. Улучшение трофологического статуса и уменьшение выраженности желудочно-кишечных симптомов (вздутие и боль в животе) на фоне заместительной терапии положительно влияют на качество жизни [20].

ЗФТ ассоциируется с небольшим количеством побочных реакций и хорошо переносится пациентами с ЭкзПН. Частота развития побочных эффектов сопоставима с плацебо. Наиболее частыми побочными явлениями были головная боль, рвота и диарея. В долгосрочных исследованиях сообщалось о незначительных побочных явлениях, среди которых наиболее часто встречались желудочно-кишечные симптомы. Серьезные побочные реакции были редкими и несвязанными с лечением [21, 22]. Фиброзирующая колонопатия была зарегистрирована только у пациентов с муковисцидозом на фоне заместительной терапии, но не у пациентов с хроническим панкреатитом [23, 24].

Наблюдательные исследования указывают на связь между ЭкзПН и общей заболеваемостью и смертностью у пациентов с ХП. Назначение ЗФТ может улучшать долгосрочные результаты хирургического лечения хронического панкреатита, в частности снижать

смертность, как показало исследование немецких авторов, в котором отсутствие назначения ЗФТ при выписке из стационара после операции по поводу ХП было связано с повышенным риском смерти в течение периода наблюдения от одного месяца до 12 лет (в среднем 5,3 года) [25].

Остеопороз наблюдается примерно у 21% пациентов с ХП вследствие нарушения абсорбции жирорастворимых витаминов, что приводит к риску переломов. ЗФТ в этом случае играет важную роль, улучшая абсорбцию витамина D и снижая риск развития остеопении и остеопороза [26, 27].

В настоящее время нет единого мнения по алгоритму долгосрочного наблюдения за пациентами с ЭкзПН вследствие ХП и методов динамического контроля дефицита питательных веществ и микронутриентов. В экспертных руководствах предлагается проводить комплексную оценку, включающую клинические симптомы, антропометрические, инструментальные и лабораторные показатели трофологического статуса, каждые шесть месяцев [1, 28].

Для первичного скрининга недостаточности питания предлагается использовать оценку клинических симптомов, связанных с мальабсорбцией (постпрандиальная боль в животе, вздутие, изменение консистенции и кратности стула), антропометрические методы (индекс массы тела, окружность середины плеча, отношение окружности талии к окружности бедер, толщина кожно-жировой складки) и такие инструменты, как индекс пищевого риска (Nutritional Risk Screening, NRI), рекомендуемый Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN), или Универсальный скрининговый инструмент для выявления неполноценности питания (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST), рекомендуемый Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания (BAPEN). Оба этих скрининговых инструмента включают первоначальную оценку индекса массы тела, непреднамеренного похудения более чем на 5–10% от массы тела за последние три – шесть месяцев, а также сопутствующие заболевания, влияющие на возможность полноценного питания или приводящие к повышению потребности в нутриентах.

Более детальная и серьезная оценка нутритивного статуса пациента включает исследование ключевых лабораторных маркеров, таких как общий анализ крови (для определения анемии, снижения абсолютного числа лимфоцитов), уровень глюкозы, альбумина, преальбумина, трансферрина, ретинол-связывающего белка (синтезирующийся в жировой ткани белок-переносчик витамина А, используется как маркер витамина А), жирорастворимых витаминов (включая витамин D), микроэлементов (магний, цинк, железо), витамина B₁₂ и фолатов в плазме крови. Детальная оценка компонентного состава тела, в том числе с целью диагностики саркопении, проводится при помощи клинических (окружность мышц плеча) и инструментальных (биоимпедансометрия, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), компьютерная томография с оценкой индекса пояс-

ничной мышцы или скелетно-мышечного индекса) методов с рекомендуемым интервалом раз в два года при наличии ЭкзПН [1, 29, 30].

ЭкзПН при остром панкреатите

Распространенность ЭкзПН после острого панкреатита составляет в среднем от 27 до 35%, встречается чаще при тяжелых формах, обширном панкреонекрозе, алкогольной этиологии острого панкреатита.

По результатам систематического обзора, включавшего 14 ретроспективных исследований и данные 779 пациентов, перенесших острый панкреатит (билиарной этиологии – 36%, алкогольной этиологии – 29%), частота ЭкзПН после острого панкреатита составила 29% и была связана со снижением качества жизни [31]. Этиология острого панкреатита влияет на частоту и тяжесть развивающейся экзокринной недостаточности. Острый панкреатит алкогольной этиологии чаще сопровождается развитием ЭкзПН (78–100%), чем билиарный (17–40%) [32].

По данным национального когортного тайваньского исследования, среди 12284 пациентов с первичным эпизодом острого панкреатита у 45,7% развилась ЭкзПН с последующим назначением терапии панкреатическими ферментами. Риск развития экзокринной недостаточности после первого эпизода острого панкреатита был выше при алкогольной этиологии панкреатита (отношение шансов 1,89; 95% ДИ 1,52–2,27; $p < 0,001$) [33].

По данным проспективного когортного исследования, ЭкзПН (устанавливалась по снижению уровня эластазы кала < 200 мкг/г) через 12 месяцев после острого панкреатита была выявлена у трети (34,1%) из 85 пациентов. Значимыми факторами риска были: повторные эпизоды панкреатита по сравнению с единичным приступом, алкогольный или идиопатический панкреатит [34].

По данным систематического обзора и метаанализа, средняя распространенность ЭкзПН через 36 месяцев после острого панкреатита составила 24–42%. С использованием прямых методов диагностики экзокринной функции ПЖ выявляется более высокая распространенность экзокринной недостаточности. Алкогольная этиология, тяжелый и некротизирующий панкреатит повышают риск развития панкреатической экзокринной недостаточности. Развитие экзокринной недостаточности было установлено в 22,7% случаев (от 16,6 до 30,1%) после алкогольного острого панкреатита; в 10,2% (от 6,2 до 16,4%) после билиарного (относительный риск (ОР) 1,79 [0,59–5,43]; $p = 0,35$); в 32–33% после тяжелого и некротического панкреатита (ОР 2,9 [0,5–16,7]; $p = 0,24$). Риск развития экзокринной недостаточности при панкреонекрозе не зависел от области поражения ПЖ (головка, тело или хвост) [35, 36].

Патогенез ЭкзПН у пациентов с острым панкреатитом до конца не изучен. Предположительно, к развитию этого осложнения могут приводить потеря ацинарной панкреатической ткани вследствие некроза, стеноз или дефект стенки панкреатического протока.

После перенесенного острого панкреатита возможно восстановление экзокринной функции ПЖ, которое происходит в течение нескольких месяцев: в 34% случаев через полгода и в 80% через год [37]. По данным метаанализа [36], в течение 12–36 месяцев после острого панкреатита наблюдалось снижение распространенности экзокринной недостаточности с 59 до 36% после тяжелого панкреатита и с 56 до 17% после умеренно-тяжелого панкреатита.

Таким образом, максимальное снижение панкреатической секреции после острого панкреатита наблюдается в первый месяц. Эти данные подтверждают необходимость проведения скрининга на панкреатическую экзокринную недостаточность в ранние сроки после перенесенного острого панкреатита, особенно в группе риска, в которую входят пациенты с тяжелым некротическим панкреатитом и злоупотреблением алкоголем. При невозможности провести лабораторную диагностику ЭкзПН в ранние сроки после острого панкреатита возможно назначение ЗФТ эмпирически при наличии характерных желудочно-кишечных симптомов, особенно в группе высокого риска. Пациентам, получающим энтеральное питание, ферменты можно вводить через зонд [30].

Повторную оценку функции ПЖ у пациентов, находящихся на ЗФТ после острого панкреатита, целесообразно проводить с учетом возможности восстановления экзокринной функции ПЖ, в ближайшие месяцы и годы. Динамическое наблюдение за пациентами после перенесенного острого панкреатита включает оценку клинических симптомов, трофологического статуса и экзокринной функции ПЖ неинвазивным методом (например, определение уровня FE-1) через три, шесть и 12 месяцев после выписки из стационара. Если по результатам обследования установлено восстановление внешнесекреторной функции, то дальнейшие обследования можно не проводить. Наблюдение в случае сохранения ЭкзПН в дальнейшем проводится каждые 6–12 месяцев и соответствует наблюдению за пациентом с хроническим панкреатитом [1].

ЭкзПН при раке ПЖ

Развитие ЭкзПН при раке ПЖ обусловлено прежде всего обструкцией протоковой системы и нарушением поступления панкреатических ферментов и необходимых для нейтрализации соляной кислоты бикарбонатов в двенадцатиперстную кишку. Важный вклад также вносят атрофия паренхимы ПЖ дистальнее места обструкции и непосредственное замещение нормальной ткани опухолью и фиброзом [38]. По данным метаанализа [38], ЭкзПН при раке ПЖ регистрируется с частотой 72% (95% ДИ 55–86%), чаще – при опухолях головки (ОР 3,36; 95% ДИ 1,07–10,54) и на более поздних стадиях. Так, по результатам дыхательного теста с ^{13}C -СТГ, при неоперабельном раке частота ЭкзПН составляет 80%. В другой работе показано, что на момент диагностики рака головки ПЖ частота ЭкзПН составляла 66% и при наблюдении в течение двух месяцев она увеличилась до 92% [39].

В систематическом обзоре [40] представлены данные по распространенности ЭкзПН при раке ПЖ на этапе до оперативных вмешательств: в группах, где планировалась панкреатодуоденэктомия, она составила 44%, дистальная резекция – 20%, тотальная панкреатэктомия – 63%; при местно-распространенном росте опухоли она выявлялась у 25–50% пациентов. Диагностика ЭкзПН при панкреатическом раке проводится по общим принципам. Проведение исследований, подтверждающих наличие ЭкзПН, не является обязательным у перенесших панкреатодуоденальную резекцию или тотальную панкреатэктомию, поскольку в этих случаях ее вероятность может превышать 90%. ЭкзПН при раке ПЖ имеет важное клиническое значение, поскольку способствует нарушению трофологического статуса, развитию саркопении и дефицита жирорастворимых витаминов, снижению уровня альбумина. Похудание вызвано несколькими факторами, среди которых ЭкзПН играет значительную роль. При прогрессирующем раке тяжелая ЭкзПН (по данным оценки активности FE-1) коррелирует с низкой выживаемостью пациентов. Активность эластазы ≤ 20 мкг/г – неблагоприятный предиктор, при котором медиана выживаемости составляет семь месяцев по сравнению с 11 месяцами при более высокой активности фермента [41]. Саркопения у пациентов, получающих химиотерапию, – важный показатель более низкой выживаемости. После оперативного лечения саркопения способствует повышению риска послеоперационных осложнений, отрицательно влияет на показатель смертности в течение ближайших 30 дней и общую выживаемость [42, 43].

Немаловажным аспектом является негативное влияние ЭкзПН на качество жизни как пациентов, так и лиц, осуществляющих уход за ними. Наличие тяжелых симптомов и сложностей с питанием усиливает чувство социальной изоляции и способствует развитию стресса у близких пациентов.

Лечение ЭкзПН при раке ПЖ строится по общим принципам. Эндоскопическое дренирование протоков при неоперабельном раке способствует значительной регрессии проявлений ЭкзПН [44]. ЗФТ уменьшает выраженность симптомов, способствует улучшению показателей трофологического статуса и общей выживаемости. Как показало пилотное исследование, выраженность диареи и боли уменьшились уже через неделю ЗФТ; через три недели наблюдалось значительное уменьшение боли и вздутия живота [45]. У пациентов, получающих химиотерапию гемцитабином/наб-паклитакселом, ЗФТ привела к значительному уменьшению стеатореи через три месяца; число пациентов с увеличением массы тела удвоилось [46]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях получены несколько противоречивые данные о влиянии ЗФТ на трофологический статус пациентов с неоперабельным раком головки поджелудочной железы, а метаанализ [47] показал только тенденцию к сохранению массы тела. В одном из исследований получены весьма позитивные данные: ЗФТ способствовала поддержанию массы тела паци-

ентов в течение восьми недель; отмечено увеличение коэффициента абсорбции жира на 12% в группе ЗФТ (в группе плацебо он снизился на 8%) [47]. В метаанализе [38] перспективных и ретроспективных наблюдательных исследований показано положительное влияние ЗФТ – увеличение выживаемости пациентов на 3,8 месяца, повышение массы тела и тенденция к улучшению качества жизни.

Принципиально важно проводить регулярный контроль эффективности ЗФТ, чтобы оценить адекватность рекомендованной дозы и необходимость дополнительной нутритивной поддержки для коррекции дефицита витаминов и микроэлементов. Многие эксперты подчеркивают обоснованность индивидуального подхода к подбору поддерживающих мер. Проблему может представлять также недостаточное следование рекомендациям по ЗФТ.

ЭкзПН при муковисцидозе и других заболеваниях, ассоциированных с мутациями гена *CFTR*

ЭкзПН развивается вследствие обструкции протоков ПЖ вязким секретом и прогрессирующей потери функционирующей паренхимы поджелудочной железы. Вследствие мутации гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; англ. – трансмембранный регулятор муковисцидоза) нарушается функция хлоридного мембранного канала, уменьшается объем панкреатического секрета и происходит гиперконцентрация его белковых компонентов. Белок осаждается в просвете протоков, вызывая их обструкцию и прогрессирующее повреждение паренхимы, которое выражается в форме острого рецидивирующего или хронического панкреатита. Распространенность ЭкзПН при заболеваниях, ассоциированных с мутацией *CFTR*, достигает 80–90%; риск ее развития и тяжесть течения определяется типом мутации [48]. При «тяжелых» биаллельных мутациях (классы I, II, III, VI) ЭкзПН развивается в раннем возрасте (при муковисцидозе в 85% случаев уже на первом году жизни). При носительстве более «легких» мутаций с сохранением некоторой активности хлоридных каналов (классы IV и V) или одной «тяжелой» и одной «легкой» мутаций функция ПЖ может нарушаться позднее [48]. Однако и в этих случаях риск развития ЭкзПН повышен более чем в пять раз [49].

Диагностика ЭкзПН при муковисцидозе проводится по общим правилам. При распознавании муковисцидоза необходимо провести скрининг на ЭкзПН. Положительный результат теста должен быть подтвержден вторым тестом в течение трех месяцев. При получении отрицательного или сомнительного результата необходимо продолжить контроль функционального состояния поджелудочной железы. Как правило, детям с сохранной функцией ПЖ ежегодно оценивают активность FE-1; оценка «вне графика» показана в случаях задержки развития, похудания, при болях в животе, атаках острого панкреатита, диареи, дефиците жирорастворимых витаминов. В возрасте старше 16 лет при сохранной функции ПЖ наблюдение также продолжают по индивидуализированному плану –



в соответствии с установленными мутациями. Если установлено носительство двух мутаций классов I–III, при которых риск развития ЭкзПН промежуточный или высокий, показана оценка активности FE-1 ежегодно; оценка «вне графика» показана при появлении характерных клинических симптомов. Если установлено носительство мутаций классов IV–VI, характеризующихся более низким риском развития ЭкзПН, обследование целесообразно проводить только при появлении подозрительных симптомов. При наличии других заболеваний, ассоциированных с мутациями гена *CFTR*, также необходимо провести скрининговое исследование для исключения ЭкзПН. Положительный результат теста должен быть подтвержден вторым тестом в течение трех месяцев. План дальнейшего наблюдения строится индивидуально. ЭкзПН оказывает значительное влияние на течение муковисцидоза, риск развития осложнений, связанных с нарушением трофологического статуса (в том числе со стороны легких) и продолжительности жизни пациентов [50]. Выявление и лечение экзокринной недостаточности, как и нутритивная поддержка, особенно важны в раннем возрасте для нормального роста и предотвращения дефицита питательных веществ. В отсутствие нарушений экзокринной функции дальнейшее течение заболевания предсказать сложно. Особое внимание регулярному обследованию с целью выявления ЭкзПН следует уделять при наличии атак острого панкреатита или выявлении хронического панкреатита (исследование активности FE-1 не реже одного раза в год) [1]. Всем пациентам с муковисцидозом и сохраненной экзокринной функцией ПЖ показан мониторинг клинических и лабораторных признаков экзокринной недостаточности (стеаторея, потеря массы тела, дефицит жирорастворимых витаминов) и эпизодов дистальной кишечной непроходимости. Лечение ЭкзПН проводится в соответствии с общими рекомендациями; дозу панкреатина рассчитывают в соответствии с возрастом и массой тела пациента [50]. Младенцам ферменты дают в гранулах с ложки со сцеженным грудным молоком, молочной смесью или яблочным пюре; в ряде случаев прибегают к назначению «незащищенных» порошкообразных ферментов. Порошкообразные ферменты также могут использоваться при энтеральном зондовом питании, их следует вводить в виде болусов, не смешивая с пищей, а добавление ингибиторов протонной помпы в подобных случаях помогает предотвратить инактивацию липазы в кислой среде. В России порошкообразные ферменты в настоящее время не применяются, а минимикросферы могут использоваться при зондовом питании.

ЗФТ, а также высококалорийная диета с повышенным содержанием жира способствуют нормальному развитию и повышению выживаемости пациентов с муковисцидозом. На фоне лечения необходимо регулярно контролировать антропометрические и трофологические показатели, оценивать симптомы со стороны органов пищеварения – это помогает оценивать адекватность терапии.

ЭкзПН после оперативных вмешательств

Операции на поджелудочной железе

ЭкзПН после операций на поджелудочной железе может иметь сложный патогенез: удаление функционирующей паренхимы, нарушение постпрандиальной стимуляции панкреатической секреции при резекции двенадцатиперстной кишки, неадекватное смешивание панкреатических ферментов с содержимым при нарушении анатомии ЖКТ. Частота развития ЭкзПН после операций зависит от типа вмешательства, исходного состояния секреции; на результаты оценки также влияет тип диагностического теста и срок его проведения. После тотальной панкреатэктомии ЭкзПН развивается в 100% случаев; стоит отметить, что более чем у половины пациентов характерные симптомы не развиваются [2, 51]. Частота ЭкзПН после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) достигает 92%. После дистальной и центральной резекции с панкреатикогастростомией она варьирует от 10 до 80%; объем остаточной ПЖ < 39,5% рассматривается как предиктор развития ЭкзПН [51–53]. При панкреатикогастростомии возможна инактивация панкреатических ферментов соляной кислотой желудка.

Диагностика ЭкзПН после операции на поджелудочной железе проводится по общим правилам, но при этом нужно выделить два важных момента: после тотальной панкреатэктомии подтверждение ЭкзПН не требуется; после ПДР оценка активности FE-1 по традиционным пороговым значениям не является адекватным методом из-за изменения анатомии верхних отделов ЖКТ (присоединение «относительной недостаточности»). Таким образом, объективное подтверждение ЭкзПН у оперированных пациентов может представлять определенные сложности. Ряд экспертов рассматривает в качестве наиболее приемлемого метода расчет коэффициента абсорбции жира [54]. Также применяют дыхательный тест с ^{13}C -СТГ, хотя этот метод не стандартизован и он недоступен в России. Клиническое значение ЭкзПН у пациентов, перенесших операции на поджелудочной железе, аналогично таковому при других заболеваниях.

Лечение ЭкзПН после операций на поджелудочной железе проводится по общим принципам, однако после тотальной панкреатэктомии и ПДР целесообразно назначать более высокую начальную дозу панкреатина. Контроль эффективности ЗФТ строится по общим правилам. Если на фоне ЗФТ симптомы со стороны ЖКТ не регрессируют, необходимо исключить другие причины, в частности нарушение кровообращения в системе верхней брыжеечной артерии, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, демпинг-синдром, мальабсорбцию желчных кислот, инфекцию, вызываемую *Clostridiodes difficile*, и другие заболевания кишечника.

Операции на верхних отделах ЖКТ

ЭкзПН после операции на верхних отделах ЖКТ может развиваться вследствие нарушений гуморальной и нервной регуляции панкреатической секреции,

асинхронии билиопанкреатической секреции и опорожнения желудка, а также избыточного бактериального роста в тонкой кишке. После эзофагоэктомии снижение панкреатической функции регистрируют у 16–57% пациентов [55]. Частота ЭкзПН после операции на желудке исследована недостаточно полно. В тесте со стимуляцией секретинном и церулеином показано, что после операции на желудке снижается секреция бикарбоната и липазы, у 67% пациентов развивается стеаторея [56]. После тотальной гастрэктомии тяжелая ЭкзПН развивается в течение ближайших трех месяцев у всех пациентов. После субтотальной гастрэктомии стеаторея развивается у двух третей пациентов, чаще после наложения анастомоза по Ру [57]. После бариатрических операций частота ЭкзПН, по данным эластазного теста, составляет от 4,2–9% при использовании рукавной гастропластики и проксимального шунтирования желудка по Ру до 48% после дистального желудочного шунтирования. По данным дыхательного теста с ^{13}C -СТГ, частота ЭкзПН после билиопанкреатического шунтирования составила 75% [58]. Необходимо отметить, что анализ активности FE-1 не является надежным тестом для оценки ЭкзПН после операции на верхних отделах ЖКТ, поскольку он не позволяет оценить эффект постпрандиальной асинхронии опорожнения желудка и билио-панкреатической секреции. Более информативны дыхательный тест с ^{13}C -СТГ, а также определение коэффициента абсорбции жира; оба метода фактически оценивают переваривание и всасывание жира. При подозрении на развитие ЭкзПН рекомендуется ориентироваться на возникновение характерной симптоматики. Клинические последствия ЭкзПН после операций на верхних отделах ЖКТ могут быть аналогичны таковым при других заболеваниях. Лечение проводится согласно общим принципам. ЗФТ способствует повышению качества жизни, улучшению общего самочувствия и снижению смертности, связанной с трофологической недостаточностью [2, 51]. Недостаточно изучен вопрос о целесообразности приема гранул панкреатина без капсулы, чтобы обеспечить их лучшее перемешивание с пищей, с кислой жидкостью ($\text{pH} < 5,5$). После бариатрической операции при подтвержденной ЭкзПН или наличии характерных кишечных симптомов и признаков дефицита нутриентов ЗФТ составляет часть алгоритма лечения [59]. Вопрос о влиянии ЗФТ на достижение целевой массы тела после бариатрических вмешательств недостаточно изучен.

ЭкзПН у пациентов с сахарным диабетом

Развитие ЭкзПН у пациентов с диабетом – многофакторный процесс, который связан с потерей трофического и стимулирующего действия инсулина на ацинарные клетки, атрофией островков. Значительную роль играет дисфункция вегетативной нервной системы. Фиброз и липоматоз поджелудочной железы, нарушение секреции глюкагона и соматостатина также считаются значимыми патогенетическими факторами.

По результатам исследований, проведенных у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, с использованием эластазного теста снижение секреции ПЖ обнаруживают часто, однако истинная частота ЭкзПН при СД считается неустановленной. Снижение показателей FE-1 наблюдается при СД с частотой от 10 до 50%. По результатам недавнего метаанализа средняя частота при СД 2-го типа составляет 22% (95% ДИ 15–31%) [60]. Низкие результаты эластазного теста чаще выявляют при СД 1-го типа, чем при СД 2-го типа [61], низкая активность эластазы кала коррелирует с продолжительностью СД.

Диагностику ЭкзПН у пациентов с СД проводят так же, как и в других ситуациях. Клиническая симптоматика мальдигестии обычно слабо выражена при диабете. Дискомфорт в животе, диарея и метеоризм могут быть неверно истолкованы как побочные эффекты антидиабетических препаратов (метформин, агПП-1). Слабая корреляция между экскрецией жира с калом, показателями функциональных тестов ПЖ и уровнем FE-1 у пациентов с СД обуславливает поиск других причин стеатореи (целиакия, синдром избыточного бактериального роста) [62]. Одновременное разрушение экзокринной и эндокринной паренхимы ПЖ (при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, после оперативных вмешательств на ПЖ, реже – вследствие острого панкреатита, муковисцидоза или гемохроматоза) приводит к развитию ЭкзПН у пациентов с СД 3с типа.

Клинические последствия ЭкзПН у пациентов с СД аналогичны другим клиническим состояниям. При выявлении ЭкзПН у пациентов с СД необходимо соблюдать повышенную настороженность в отношении возможных основных заболеваний ПЖ для ранней диагностики и лечения. Клинические проявления ЭкзПН у пациентов с СД сходны с таковыми при других патологических состояниях. Скрининг пациентов с СД на наличие ЭкзПН показан только при наличии соответствующих симптомов или при нарушении нутритивного статуса. ЗФТ может оказывать положительное влияние на гомеостаз глюкозы, хотя имеющиеся данные противоречивы. Адекватная коррекция ЭкзПН потенциально может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД.

ЭкзПН при прочих состояниях

ЭкзПН может возникать не только из-за потери паренхимы органа, как, например, при хроническом панкреатите, после панкреонекроза или резекции ПЖ («первичная ЭкзПН»), но и вследствие нарушения стимуляции панкреатической секреции при заболеваниях тонкой кишки («вторичная ЭкзПН») или из-за изменения условий действия ферментов, когда нормальная панкреатическая секреция не обеспечивает полное переваривание нутриентов («относительная ЭкзПН»).

С возрастом наблюдается тенденция к снижению внешнесекреторной функции ПЖ. Старение приводит к изменению объема, структуры и кровотока в ПЖ. Несмотря на противоречивость некоторых исследова-

ний роли возраста как фактора риска ЭкзПН, ряд работ показывает снижение продукции ферментов и/или бикарбонатов после стимуляции секретинном у пожилых [63], что подтверждается результатами эластазного теста. По результатам большого популяционного исследования (n=914, возраст – 50–75 лет) выявлен низкий уровень FE-1 (< 200 мкг/г) у 11,5% участников [64]. В другом исследовании (n=159) сниженный уровень FE-1 обнаружен у 21,7% лиц старше 60 лет [65]. Тактика ведения пожилых пациентов с доказанной ЭкзПН не должна отличаться от стандартных подходов к лечению данного состояния у других пациентов.

Низкие результаты эластазного теста обнаружены у 9,5–35,5% пациентов с так называемой неалкогольной жировой болезнью ПЖ (липоматозом ПЖ) [66]. Клиническая значимость данных наблюдений остается спорной: в наблюдательном исследовании, в котором участвовало 25% пациентов с низким уровнем FE-1, ни у кого не было обнаружено клинических проявлений ЭкзПН. При этом отмечено, что у всех обследованных с низкими показателями FE-1 были нормальные результаты дыхательного теста с ¹³C-СТГ и отсутствовали отклонения биохимических маркеров трофологической недостаточности [66]. В большом популяционном исследовании с участием 1458 добровольцев обнаружена обратная зависимость между содержанием жира в ПЖ, определяемым при МРТ, и уровнем FE-1, что свидетельствует о потенциальной взаимосвязи стеатоза ПЖ и нарушения ее экзокринной функции [67]. По результатам исследования с участием 109 пациентов, которым проводили бентиромид-тест, выявлены патологические результаты у 56,9% обследуемых, однако корреляции между количеством жира в ПЖ, по данным компьютерной томографии, и наличием ЭкзПН не было установлено [68]. Таким образом, вопросы о клинической значимости липоматоза ПЖ и его причинно-следственной связи с развитием ЭкзПН остаются открытыми.

ЭкзПН может развиваться у пациентов с хроническими заболеваниями печени вне зависимости от наличия панкреатита в анамнезе, при этом печеночная недостаточность и ЭкзПН характеризуются различными темпами прогрессирования. Согласно современным данным, пока не удается оценить риски развития ЭкзПН при хронических заболеваниях печени и желчевыводящих путей как при чрезмерном употреблении алкоголя, так и при неалкогольной ЖБП.

У пациентов с впервые выявленной целиакией низкие уровни FE-1 и низкие результаты бентиромид-теста отмечают в 10,5–46,5% случаев (общая частота – 26,2%, на фоне безглютеновой диеты – 8%) [69]. Патогенез ЭкзПН при впервые диагностированной целиакии, вероятно, связан с нарушением высвобождения стимуляторов панкреатической секреции – холецистокинина и секретина из пораженной слизистой оболочки тонкой кишки [70]. Кроме того, снижается усвоение аминокислот в тонкой кишке, что снижает доступность предшественников синтеза ферментов ПЖ. На фоне белковой недостаточности могут возникать и морфологические изменения в паренхиме ПЖ. Об-

следование для исключения ЭкзПН следует проводить при тяжелой трофологической недостаточности в дебюте целиакии или при персистирующих симптомах, сохраняющихся на фоне соблюдения безглютеновой диеты. Установленный диагноз целиакии повышает потребность в ЗФТ в 5,3 раза.

Общая частота ЭкзПН у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) составляет 4,6% (22/478), в диапазоне от 1,8 до 6,1% [71]. К этим оценкам нужно относиться очень осторожно, поскольку существует пересечение симптоматики между СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) и ЭкзПН. Низкие значения FE-1 выявлены у 4–13% пациентов с СРК-Д [71]. Клиническая значимость СРК и сочетание с ЭкзПН до сих пор неясны. Снижение активности эластазы кала, которое может быть связано с ЭкзПН, обнаружено у 4,6% (95% ДИ 2,2–8,3%) (n=10), у 5 (2,53%) пациентов (95% ДИ 0,8–5,3%) были признаки ЭкзПН тяжелой степени. Лишь у 2 (1%) пациентов из общего числа обследованных обнаружены признаки хронического панкреатита, по данным лучевых методов диагностики [72]. Эффективность ЗФТ при СРК недостаточно документирована, рандомизированные или слепые исследования не проводили. Открытое исследование показало значительное улучшение симптомов у пациентов с низким уровнем FE-1 (< 100 мкг/г) по сравнению с пациентами с нормальной активностью эластазы [73].

Для более детального освещения ЭкзПН при билиарной патологии, после холецистэктомии, на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Диагностика вторичной ЭкзПН представляет собой более сложную задачу по сравнению с первичной ЭкзПН. Этиологическими факторами как первичной, так и вторичной ЭкзПН являются хроническое употребление алкоголя и табакокурение. Патология пищеварительного тракта без явного вовлечения ПЖ в 30–50% случаев сопровождается снижением ее экзокринной функции. При сахарном диабете внешнесекреторная недостаточность ПЖ наблюдается с частотой 22%, чаще – при СД 1-го типа. Пациентам с функциональными гастроэнтерологическими расстройствами необходимо включение в схему комплексной терапии панкреатических ферментов в адекватных дозировках. Объем активной паренхимы и функция ПЖ снижаются с возрастом: ЭкзПН выявляется у 5% лиц старше 70 лет и у 10% пациентов старше 80 лет. Вторичная ЭкзПН сочетается не только со снижением качества жизни, но и с клинически значимыми нарушениями трофологического статуса. Заместительная терапия в сочетании с нутритивной поддержкой (витамины/микроэлементы) существенно снижает риски вторичных нутритивных нарушений. Препаратом выбора, согласно актуальным клиническим рекомендациям, является панкреатин в капсулах с размером частиц до 2 мм (Креон®). ●

Литература

1. Dominguez-Munoz J.E., Vujasinovic M., de la Iglesia D., et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2025; 13 (1): 125–72.
2. Chaudhary A., Dominguez-Munoz J.E., Layer P., Lerch M.M. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig. Dis.* 2020; 38 (1): 53–68.
3. Moore H.N., Chirco A.R., Plescia T., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery: a bariatric surgery center of excellence experience. *Surg. Endosc.* 2023; 37 (2): 1466–75.
4. Hall L.A., Powell-Brett S., Halle-Smith J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after non-pancreatic upper gastrointestinal surgery: meta-analysis. *Br. J. Surg.* 2024; 111 (1): znad369.
5. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 2015; 15 (6): 589–597.
6. Parhiala M., Ukkonen M., Sand J., Laukkarinen J. Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23 (1): 124.
7. Dominguez-Munoz J.E., Hard P.D., Lerch M.M., Lohr M.J. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62 (5): 1119–1130.
8. Gopi S., Singh N., Yegurla J., et al. Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: real world experience. *Pancreatol.* 2023; 23 (2): 151–157.
9. Gonzalez-Sanchez V., Amrani R., Gonzalez V., et al. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13) C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatol.* 2017; 17 (4): 580–585.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2022; 32 (3): 68–85.
11. Lewis D.M., Rieke J.G., Almusaylim K., et al. Exocrine pancreatic insufficiency dosing guidelines for pancreatic enzyme replacement therapy vary widely across disease types. *Dig. Dis. Sci.* 2024; 69 (2): 615–633.
12. Marra-Lopez Valenciano C., Bolado Concejo F., Marin Serrano E., et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis without follow-up. *PANCR-EVOL Study. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 41 (2): 77–86.
13. Erchinger F., Engjom T., Dimcevski G., et al. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis – risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatol.* 2022; 22 (3): 374–380.
14. Barkin J.A., Al-Kaade S., Pannala R., et al. Protocol and study population of a prospective study of patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency: preliminary findings from the PACT-CP registry show reduced health-related quality of life. *Pancreas.* 2025; 54 (4): e384–e6.
15. DiMagno E.P., Go V.L., Summerskill W.H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288 (16): 813–815.
16. Nordaas I.K., Trelsgard A.M., Tjora E., et al. Pancreatic atrophy is a predictor for exocrine pancreatic dysfunction: data from a large cohort of patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2024; 24 (8): 1244–1251.
17. Lanzillotta M., Tacelli M., Falconi M., et al. Incidence of endocrine and exocrine insufficiency in patients with autoimmune pancreatitis at diagnosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Intern. Med.* 2022; 100: 83–93.
18. Nikolic S., Maisonneuve P., Dahlman I., et al. Exocrine and endocrine insufficiency in autoimmune pancreatitis: a matter of treatment or time? *J. Clin. Med.* 2022; 11 (13): 3724.
19. Barresi L., Tacelli M., Crino S.F., et al. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2020; 8 (6): 705–715.
20. D'Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E., et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas.* 2014; 43 (6): 834–841.
21. De la Iglesia-Garcia D., Huang W., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017; 66 (8): 1354–1355.
22. Chu P., Mioc J., O'Donovan P., Henry O. Clinical efficacy and safety of treatments for exocrine pancreatic insufficiency: a systematic literature review. *Digestion.* 2025; 106 (1): 45–61.
23. 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; 336 (18): 1283–1289.
24. Chiuev S.E., Fife D., Leitz G., et al. Incidence of fibrosing colonopathy with pancreatic enzyme replacement therapy in patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (6): 1017–1023.
25. Winny M., Paroglou V., Bektas H., Kaltenborn A., Reichert B., Zachau L., et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery.* 2014; 155(2): 271–9.
26. Chhoda A., Hernandez-Woodbine M.J., Addo N.A.A., et al. Burden of bone disease in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (8): 1374–1394.



27. 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; 12 (2): 219–228.
28. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology.* 2023; 165 (5): 1292–1301.
29. Phillips M.E., Hopper A.D., Leeds J.S., et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8 (1): e000643.
30. Arvanitakis M., Ockenga J., et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2024; 43 (2): 395–412.
31. Giorga A., Hughes M., Parker S., et al. Quality of life after severe acute pancreatitis: systematic review. *BJS Open.* 2023; 7 (4): zrad067.
32. Migliori M., Pezzilli R., Tomassetti P., Gullo L. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas.* 2004; 28 (4): 359–363.
33. Ho T.W., Wu J.M., Kuo T.C., et al. Change of both endocrine and exocrine insufficiencies after acute pancreatitis in non-diabetic patients: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (27): e1123.
34. Phillips A.E., Bejjani J., Culp S., et al. Prevalence of exocrine pancreatic insufficiency at 12 months after acute pancreatitis: a prospective, multicentre, longitudinal cohort study. *EClinicalMedicine.* 2024; 75: 102774.
35. Hollemans R.A., Hallensleben N.D.L., Mager D.J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatology.* 2018; 18 (3): 253–262.
36. Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Baston-Rey I., et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64 (7): 1985–2005.
37. Mitchell C.J., Playforth M.J., Kelleher J., McMahon M.J. Functional recovery of the exocrine pancreas after acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983; 18 (1): 5–8.
38. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol. J.* 2020; 8 (9): 1115–1125.
39. Sikkens E.C., Cahen D.L., de Wit J., et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (5): e43-6.
40. Tseng D.S., Molenaar I.Q., Besselink M.G., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. *Pancreas.* 2016; 45 (3): 325–330.
41. Partelli S., Frulloni L., Minniti C., et al. Faecal elastase-1 is an independent predictor of survival in advanced pancreatic cancer. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44 (11): 945–951.
42. Peng P., Hyder O., Firoozmand A., et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (8): 1478–1486.
43. Choi Y., Oh D.Y., Kim T.Y., et al. Skeletal muscle depletion predicts the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer undergoing palliative chemotherapy, independent of body mass index. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0139749.
44. Dominguez-Munoz J.E., de la Iglesia-Garcia D., Nieto-Garcia L., et al. Endoscopic pancreatic drainage improves exocrine pancreatic function in patients with unresectable pancreatic cancer: a double-blind, prospective, randomized, single-center, interventional study. *Pancreas.* 2021; 50 (5): 679–684.
45. Dominguez-Munoz J.E., Nieto-Garcia L., Lopez-Diaz J., et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 534.
46. Trestini I., Carboognin L., Peretti U., et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Patients Undergoing First-Line Gemcitabine Plus nab-paclitaxel for Advanced Pancreatic Adenocarcinoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 688889.
47. Ammar K., Leeds J.S., Ratnayake C.B., et al. Impact of pancreatic enzyme replacement therapy on short- and long-term outcomes in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 15 (8): 941–948.
48. Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 238 (2): 311–320.
49. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., et al. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019; 12: 129–139.
50. Ramsey M.L., Li S.S., Lara L.F., et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: a scoping review. *J. Cyst. Fibros.* 2023; 22 (2): 193–200.
51. Di Martino M., de la Hoz Rodriguez A., Saibanti A., et al. Pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection: a systematic review. *BMC Surg.* 2025; 25 (1): 53.
52. Sperti C., Beltrame V., Milanetto A.C., et al. Parenchyma-sparing pancreatectomies for benign or border-line tumors of the pancreas. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010; 2 (6): 272–281.
53. Maignan A., Ouaiissi M., Turrini O., et al. Risk factors of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection: a multi-center prospective study. *J. Visc. Surg.* 2018; 155 (3): 173–181.
54. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International study group on pancreatic surgery (ISGPS). *Surgery.* 2018; 164 (5): 1035–48.
55. Blonk L., Wierdsma N.J., Jansma E.P., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after esophagectomy: a systematic review of literature. *Dis. Esophagus.* 2021; 34 (12): doab003.
56. Dervenis C. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (3): 3–6.

57. Nakamura H., Murakami Y., Morifuji M., et al. Analysis of fat digestive and absorptive function after subtotal gastrectomy by a 13C-labeled mixed triglyceride breath test. *Digestion*. 2009; 80 (2): 98–103.
58. Kwon J.Y., Nelson A., Salih A., et al. Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery. *Pancreatology*. 2022; 22 (7): 1041–5.
59. Vujasinovic M., Valente R., Thorell A., et al. Pancreatic Exocrine Insufficiency after Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2017; 9 (11): 1241.
60. Zhang J., Hou J., Liu D., et al. The prevalence and characteristics of exocrine pancreatic insufficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2022; 2022: 7764963.
61. Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T.C., et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*. 2016; 45 (8): 1104–1110.
62. Softeland E., Poulsen J.L., Starup-Linde J., et al. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus - prevalence and characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2019; 68: 18–22.
63. Ishibashi T., Matsumoto S., Harada H., et al. [Aging and exocrine pancreatic function evaluated by the recently standardized secretin test]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991; 28 (5): 599–605.
64. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (6): 697–704.
65. Herzig K.H., Purhonen A.K., Rasanen K.M., et al. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr.* 2011; 11: 4.
66. Maetzel H., Rutkowski W., Panic N., et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease and pancreatic exocrine insufficiency: pilot study and systematic review. *Scand. J. Gastroenterol.* 2023; 58 (9): 1030–1037.
67. Kromrey M.L., Friedrich N., Hoffmann R.T., et al. Pancreatic Steatosis Is Associated With Impaired Exocrine Pancreatic Function. *Invest. Radiol.* 2019; 54 (7): 403–408.
68. Miyake H., Sakagami J., Yasuda H., Sogame Y., Kato R., Suwa K., et al. Association of fatty pancreas with pancreatic endocrine and exocrine function. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0209448.
69. Jiang C., Barkin J.A., Barkin J.S. Exocrine pancreatic insufficiency is common in celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2023; 68 (8): 3421–3427.
70. Balaban D.V., Enache I., Ciochina M., et al. Pancreatic involvement in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28 (24): 2680–2688.
71. Poon D., Law G.R., Major G., Andreyev H.J.N. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of non-malignant, organic gastrointestinal disorders misdiagnosed as irritable bowel syndrome. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1949.
72. Talley N.J., Holtmann G., Nguyen Q.N., et al. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (11): 1813–1817.
73. Leeds J.S., Hopper A.D., Sidhu R., et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (5): 433–438.

The Primary and Secondary Pancreatic Insufficiency: Principles of Diagnosis and Treatment Defined in the 2025 European Guidelines

A.V. Okhlobystin, PhD¹, Ye.A. Dubtsova, PhD², S.S. Kardasheva¹, Yu.O. Shulpekova, PhD¹, Yu.V. Osipenko¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2,3,4}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ Russian University of Medicine, Moscow

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Alexey Viktorovich Okhlobystin, okhlobystin@mail.ru

The article presents a modern concept of pancreatic exocrine insufficiency syndrome (PEI) based on the latest European guidelines for PEI diagnosis and management. The concept summarizes the latest data on PEI prevalence, its clinical manifestations and approaches to diagnostics and therapy. PEI is defined as a decrease in the exocrine function of the pancreas which leads to the impaired absorption of nutrients. The most common causes of PEI are pancreatic diseases and surgical resection ("primary PEI"). Besides, it may be caused by the impaired stimulation of pancreatic secretion in case of diseases of the small intestine ("secondary PEI") or in case of changes in the enzyme activity when preserved pancreatic secretion does not ensure normal digestion of nutrients ("relative PEI"). PEI diagnostics requires a comprehensive approach, including assessment of the symptoms associated with maldigestion, malabsorption, and of the nutritional status. If diagnostic techniques are not available or poorly accessible, such as the breathing test with labeled triglycerides, it is recommended to focus on nutritional disorders with the proven pancreatic disease.

Keywords: pancreatic exocrine insufficiency, primary, secondary, nutritional insufficiency



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ОСЕННИЙ СЕЗОН

11–12
НОЯБРЯ
2025



Место проведения:

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



Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru





¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

Инфекция *Helicobacter pylori* в стареющей популяции: актуальные аспекты клинической практики

С.В. Морозов, д.м.н., проф.^{1,2}, И.Д. Лоранская, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Морозов, morosoffsv@mail.ru

Для цитирования: Морозов С.В., Лоранская И.Д. Инфекция *Helicobacter pylori* в стареющей популяции: актуальные аспекты клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 58–67.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-58-67

Старение населения – увеличение количества пожилых (лиц старше 60 лет) в общей численности популяции является глобальным трендом XXI века. Для пожилых лиц характерно увеличение числа сопутствующих заболеваний, большее число принимаемых лекарственных средств, кроме того, изменяется физиология различных органов и систем, что может приводить к особенностям течения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и обуславливает необходимость учета различных факторов при подборе терапии.

Цель исследования – предоставить читателям современные представления о течении инфекции *H. pylori* у пожилых пациентов, особенностях диагностики и лечения в этой возрастной группе. Проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed/Medline, Embase, Cyberleninka, Elibrary с использованием ключевых слов *Helicobacter pylori* в сочетании с *Elderly*, и/или *Treatment*, и/или *Diagnosis* и их русскоязычных эквивалентов в отечественных базах данных. Обзор основан на анализе источников, соответствующих критериям поиска. Инфекция *H. pylori* усугубляет возрастные изменения слизистой оболочки желудка и обуславливает более высокий риск осложнений, таких как желудочные кровотечения. Длительность течения инфекции может вносить вклад в формирование «внежелудочных» проявлений, которые осложняют течение сопутствующих заболеваний у пожилых. Серологическая диагностика *H. pylori* недостаточно надежна у пациентов старших возрастных групп, в связи с чем для подтверждения наличия инфекции целесообразно использование подтверждающих тестов, в том числе инвазивных, в особенности при наличии «тревожных симптомов». Эффективность антихеликобактерной терапии у пожилых является достаточно высокой, особенно с учетом наличия сопутствующих заболеваний. При этом риски нежелательных явлений при проведении лечения у лиц старшего возраста сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов. Рациональное назначение антихеликобактерной терапии с учетом данных о региональной частоте выявления устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и при соблюдении приверженности к приему препаратов позволяют уменьшить риски осложнений и вносят существенный вклад в обеспечение здорового долголетия.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, пожилые пациенты, клиническое течение, диагностика, лечение

Введение

Старение населения – увеличение количества пожилых (старше 60 лет) лиц в общей численности популяции – является тенденцией, характерной для большинства стран в XXI в. По прогнозам Организации Объединенных Наций, количество пожилых лиц в мире удвоится к 2050 г. и будет составлять не менее 1,6 млрд человек [1]. Тенденция к увеличению доли пожилых лиц в обществе затрагивает практически все развитые страны, включая Россию. Так, в соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики, доля лиц в возрасте 65 лет и старше в России увеличилась с 2014 по 2024 г. с 19,4 до 24% (рис. 1) [2]. Это приводит к необходимости определения новых подходов к здоровьесбережению, которые, в свою очередь, должны основываться на данных актуальных исследований, касающихся эпидемиологии, течения заболеваний в пожилом возрасте, подходов к их профилактике и лечению.

Основные проблемы, свойственные людям старшего возраста, связаны с увеличением доли приобретенных заболеваний – прежде всего сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, органов дыхания и других. С одной стороны, это создает предпосылки к развитию неблагоприятных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта вследствие нарушений кровоснабжения и восстановления слизистой оболочки в ответ на повреждения, с другой – наличие этих заболеваний ассоциировано с приемом большого количества лекарственных препаратов, рисков полипрагмазии и, как следствие, более высокими рисками нежелательных явлений [3]. Немаловажным является изменение анатомических и функциональных особенностей органов и систем организма с возрастом, а также возможное изменение скорости метаболизма, в том числе после приема различных лекарственных препаратов, в связи с чем необходима индивидуализация лекарственной терапии с учетом указанных

особенностей [4]. Наконец, в случае инфекционных заболеваний особенно важен анализ предшествующей лекарственной (в том числе антибактериальной) терапии, поскольку опыт применения фармакологических средств различных групп возрастает, что определяет увеличение вероятности множественной резистентности микроорганизмов к используемым препаратам.

Инфекция *Helicobacter pylori* (HP), обусловленная грамотрицательной бактерией, колонизирующей слизистую оболочку желудка, и определяющая развитие ряда заболеваний, в том числе хронического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы желудка и MALT-лимфомы, несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие благодаря внедрению единых протоколов диагностики и лечения, остается одной из наиболее распространенных инфекций в России и в мире [5–7]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность HP в мире составляет более 70% у лиц старшего возраста с наличием заболеваний желудочно-кишечного тракта и около 60% у пожилых людей без клинических проявлений [8–9]. По данным исследования, охватывающего большинство федеральных округов, в России более трети лиц старших возрастных групп инфицированы данным микроорганизмом [10]. Помимо общеизвестных рисков, связанных непосредственно с наличием инфекции, таких как воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, у пожилых людей HP может сопровождаться рисками, обусловленными длительным, зачастую практически бессимптомным течением инфекции [11]. Эти риски могут проявляться как со стороны органов желудочно-кишечного тракта, так и системно, затрудняя терапию других заболеваний [12]. Это подчеркивает актуальность систематизации данных об особенностях течения заболевания, диагностики, профилактики и лечения этого заболевания у пациентов пожилого возраста.

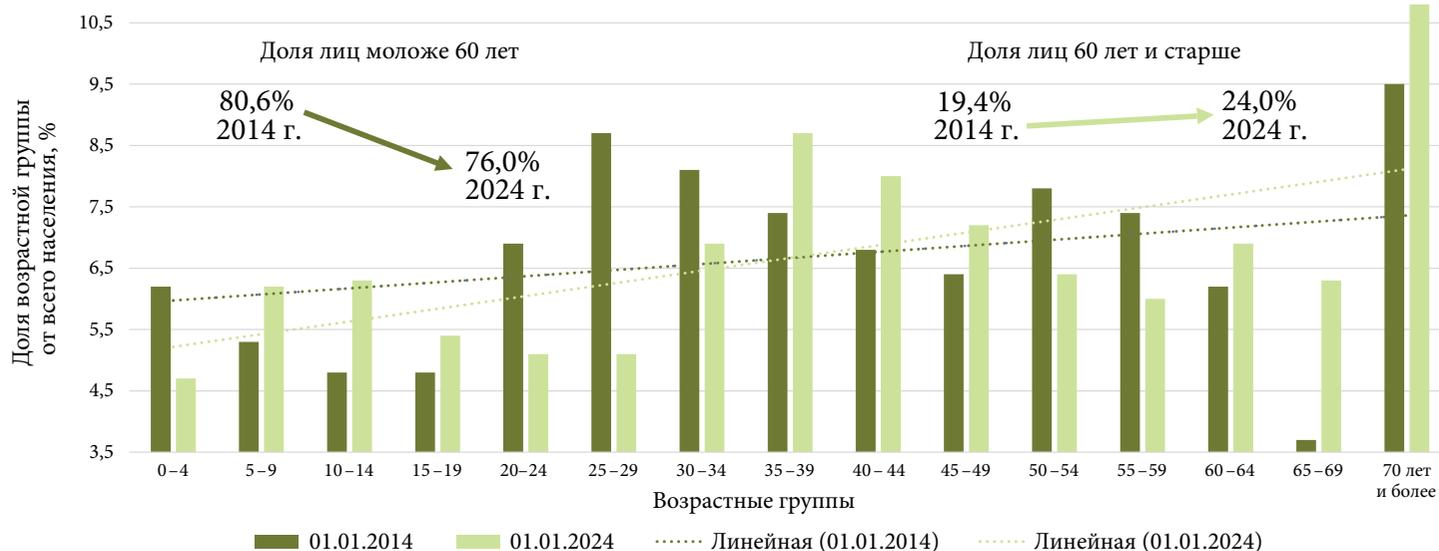


Рис. 1. Возрастная структура населения России по данным Росстата (2014–2024 гг.) [по 2, цифровые данные преобразованы в графический вид]

Цель исследования – провести анализ современных данных об особенностях течения, диагностики и лечения инфекции *HP* у пожилых лиц.

Материал и методы

Для проведения анализа проведен поиск научных публикаций в базах данных PubMed/Medline, Embase, Cyberleninka, eLibrary с использованием ключевых слов *Helicobacter pylori* в сочетании с Elderly, и/или Treatment, и/или Diagnosis и их русскоязычных эквивалентов в отечественных базах данных. При включении в анализ принимали во внимание наличие описания применявшегося воздействия, анализируемых исходов, данные статистической обработки результатов. Дублирующиеся публикации исключали из анализа. Ввиду крайней разнородности результатов различных исследований, обусловленной гетерогенностью демографических данных групп пациентов, невозможностью полного учета как клинической картины, так и сопутствующих заболеваний и применяемых видов лечения, а также вариативности методов получения данных, материал был структурирован в соответствии с ключевыми элементами, соответствующими цели проведенного обзора.

Результаты

В ходе работы было выявлено 213 исследований. После исключения дублирующихся публикаций и анализа релевантных были проанализированы 58 исследований, включенных в настоящий обзор и сгруппированных с учетом его цели.

Клинические проявления инфекции *HP* у пожилых лиц

Проявления со стороны пищеварительной системы

Морфологическое и функциональное ремоделирование слизистой оболочки желудка в пожилом возрасте создает более благоприятные условия для *HP*, а также создает предпосылки к формированию особенностей течения заболевания. В частности, к таким особенностям относятся снижение кровотока в слизистой оболочке желудка, увеличение концентраций активных форм кислорода и, как следствие, гипоксия и апоптоз ее клеток [13–14]. В исследовании A.S. Tarnawski и соавт. было показано, что кровоток в слизистой оболочке желудка у пожилых людей снижается более чем на 60%, что способствует прогрессированию атрофии [15]. Еще одной характерной чертой изменений слизистой оболочки желудка при старении является нарушение процессов ангиогенеза [16]. Атрофия может вызывать уменьшение выработки бикарбонатов и простагландинов в желудке [17]. Помимо этого, атрофия и снижение кровотока способствуют изменению микробного разнообразия в слизистой желудка – с возрастом наблюдается снижение количества бактерий типа Firmicutes, таких родов как *Fusobacterium*, *Rothia* и *Prevotella*, что считается более благоприятным для персистенции инфекции *HP* [18]. В совокупности эти изменения приводят к прогрессированию гипоксии клеток, развитию дистрофических изменений, а также повышенной восприимчивости к действию повреждающих агентов,

таких как прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Усиливает действие повреждающих факторов, а также способствует формированию особенностей клинических проявлений, свойственное старшим возрастным группам уменьшение выраженности и активности мышечной ткани, в частности стенки желудка [19]. Следствием этого может быть более длительное нахождение повреждающего агента на слизистой оболочке, развитие «застойных явлений», клинически выражающихся в формировании симптомов диспепсии, и «анорексии старения», которые, в свою очередь, могут приводить к нарушению обеспеченности нутриентами и дальнейшему ухудшению трофики стенки желудка [20].

Считается, что в большинстве случаев *HP* как в целом, так и у лиц пожилого возраста, протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [21]. Эти проявления могут включать хроническую диспепсию (дискомфорт в верхней части живота), боль в эпигастриальной области, вздутие живота, тошноту или отрыжку, однако в пожилом возрасте эти симптомы зачастую недооцениваются, расцениваются как «возрастные проблемы» желудочно-кишечного тракта, что может приводить к поздней диагностике и осложнениям, обусловленным прогрессирующей болезнью. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является основным проявлением *HP* во всех возрастных группах, однако заболеваемость ею увеличивается с возрастом и у пожилых людей это заболевание имеет свои особенности. Прежде всего, к ним относится более частая манифестация язвенной болезни в виде кровотечения и прободения [8]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что риск осложненного течения язвенной болезни у лиц старше 60 лет в 61 раз выше по сравнению с другими возрастными группами, что объясняется возрастными особенностями желудочно-кишечного тракта, описанными выше, более высокой распространенностью *HP* у пожилых лиц и более частым приемом различных лекарственных средств для лечения хронических заболеваний, бремя которых выше в старших возрастных группах, прежде всего – НПВП, бифосфонатов, дезагрегантов (аспирина) и варфарина [22]. Хроническая инфекция *HP* во всех случаях приводит к хроническому гастриту, который с годами может прогрессировать до атрофического гастрита и кишечной метаплазии. Распространенность атрофического гастрита в возрасте 50 лет составляет в среднем 4,8%, в то время как в группе 65–70 лет практически удваивается, достигая 8,7% [23].

Атрофический гастрит является предраковым состоянием, особенно если он сопровождается кишечной метаплазией. В связи с этим всем людям, инфицированным *HP*, включая пожилых людей, рекомендуется эрадикационная терапия, если нет серьезных противопоказаний. Эрадикация *HP* у пожилых пациентов может частично обратить вспять или остановить прогрессирование атрофии желудка и таким образом помочь предотвратить рак желудка [24] – заболевание, чаще встречающееся у пожилых людей, при котором *HP* является наиболее важным и устранимым факто-

ром риска [25]. *HP* повышает вероятность развития рака желудка, а успешная эрадикация микроорганизма снижает заболеваемость раком желудка и смертность в группах высокого риска. В исследовании L. Hudak и соавт. было показано, что рак желудка развился лишь у 1,6% (из 4206) участников исследования, которым проводилась эрадикационная терапия, в то время как у тех, кому лечение не проводилось, частота развития этого заболевания составила 3,0% (из 4117), авторами исследования также было продемонстрировано снижение смертности от рака желудка при успешном излечении инфекции [26].

Таким образом, хотя у многих пожилых лиц инфекция *HP* не сопровождается явными проявлениями, заболевание может характеризоваться формированием рефрактерной диспепсии, более высокими рисками развития язвенной болезни (часто осложняющейся кровотечением) и повышенным риском неоплазии желудка из-за длительного течения воспалительного процесса, развития атрофии и метаплазии слизистой оболочки.

Системные проявления инфекции HP у пожилых лиц

Помимо пищеварительной системы, инфекция *HP* вследствие ассоциированных с ней системных воспалительных и иммунных реакций может приводить к ряду проявлений вне желудочно-кишечного тракта, что особенно актуально у пожилых людей.

Железодефицитная анемия (ЖДА). Распространенность идиопатической ЖДА у пожилых людей выше, чем у молодых лиц, что, вероятно, может быть связано и с длительным течением инфекции *HP* [27–28]. Хроническое воспаление слизистой желудка, вызванное *HP*, может приводить к микроскопической кровопотере или язвенному кровотечению, а также снижению всасывания железа из-за атрофии слизистой оболочки желудка и уменьшения кислотопродукции (и как следствие – невозможности трансформации железа в форму, доступную для усвоения в нижележащих отделах желудочно-кишечного тракта) [29]. У лиц, инфицированных *HP*, концентрации железа в сыворотке крови ниже и распространенность ЖДА выше, чем у неинфицированных [21]. В соответствии с текущими рекомендациями по диагностике и лечению *HP*, при выявлении идиопатической ЖДА целесообразно проводить диагностику инфекции *HP* и лечение в случае обнаружения [24].

Дефицит витамина B_{12} является распространенным состоянием у пожилых пациентов, при этом одной из причин его развития считается инфекция *HP*. Действительно, хроническое воспаление слизистой оболочки желудка на фоне хеликобактериоза может приводить к уменьшению выработки внутреннего фактора Касла и нарушать доступность витамина B_{12} , поступающего с пищей [30]. Клиническими проявлениями дефицита B_{12} являются макроцитарная анемия, полинейропатия, глоссит, а также более быстрое прогрессирование атеросклероза [31]. При этом как железодефицитная, так и B_{12} -дефицитная анемия могут ухудшать течение сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца. В то же время эрадикационная

терапия позволяет предотвратить прогрессирование дефицитных состояний и препятствовать развитию осложнений.

Неврологические нарушения. Деменция и болезнь Альцгеймера являются заболеваниями, ассоциированными с возрастом, и имеют высокое социальное значение. Их распространенность удваивается каждые пять лет после достижения 65 лет. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время, свидетельствуют о том, что *HP* может участвовать в развитии этих проявлений вследствие различных механизмов [32]. Было высказано предположение о непосредственном вовлечении бактерии *HP* в процессы нейродегенерации из-за возможного прохождения через гематоэнцефалический барьер по орально-назально-обонятельному пути или при помощи циркулирующих моноцитов, инфицированных *HP* при дефектной аутофагии. Также предполагают наличие аутоиммунных механизмов, индуцируемых *HP*. Метаанализ 10 исследований свидетельствовал о том, что в случае наличия инфекции *HP* риск развития деменции был выше на 36% (суммарный относительный риск составил 1,36), хотя четкой значимой связи с развитием болезни Альцгеймера выявлено не было [33]. Возможность предотвращения рисков развития нейродегенеративных заболеваний в настоящее время изучена мало, однако проведение эрадикационной терапии целесообразно во всех случаях выявления *HP* у взрослых пациентов [21].

Инфекция *HP* также была связана с другими возрастными заболеваниями, включая хронические сердечно-сосудистые и метаболические нарушения. Являясь фактором напряжения иммунного ответа, *HP* может приводить к ряду иммунно-опосредованных состояний, таких как аутоиммунный тиреоидит с развитием гипотиреоза, тромбоцитопеническая пурпура и других [34–35]. Выявление подобных взаимосвязей подчеркивает возможную вовлеченность *HP* в формирование «внежелудочных» проявлений и важность своевременной диагностики и лечения.

Диагностика инфекции HP у пожилых лиц

Хотя диагностика инфекции *HP* строится по единым принципам с использованием инвазивных и неинвазивных тестов, у пожилых лиц имеется ряд особенностей с необходимостью внимания клинициста, которые лишь частично отражены в международных рекомендациях [24].

Поскольку у пожилых пациентов имеется более высокий риск развития онкологических заболеваний, одним из положений текущих Маастрихтских соглашений больным с диспепсией старше 50 лет рекомендуется проводить эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, а исследование антител к *HP* (IgG) рассматривается как дополнительный диагностический инструмент. Неинвазивные тесты могут применяться в качестве скрининговых у пожилых пациентов без симптомов, а также для подтверждения успешности эрадикации. В то же время следует принимать во внимание ряд аспектов, связанных с особенностями неинвазивных тестов у пожилых лиц.

Неинвазивные тесты для диагностики НР у пожилых лиц. К методам неинвазивной диагностики НР у пожилых лиц относят уреазный дыхательный тест, определение антигена НР в кале и определение антител в сыроворотке крови.

Уреазный дыхательный тест с ^{13}C мочевиной (^{13}C -УДТ) является золотым стандартом диагностики НР. Его точность достигает 96%, и он широко используется как для первичной диагностики инфекции, так и для контроля ее эрадикации [36]. У пожилых пациентов вследствие замедления эвакуации содержимого из желудка и более низких исходных концентраций CO_2 показатели $^{13}\text{CO}_2$ могут быть выше, что, вероятно, требует повышения пороговых значений для определений положительных результатов теста. Кроме того, прогрессирующая атрофия слизистой оболочки желудка или развитие кишечной метаплазии часто являются причиной ложноположительных результатов ^{13}C -УДТ [37]. На результаты ^{13}C -УДТ могут влиять недостаточная перфузия газов в легких и снижение всасывания их в слизистой оболочке желудка, что также может способствовать и получению ложноотрицательных результатов [38]. С учетом указанных фактов подтверждение наличия инфекции должно проводиться как минимум двумя тестами (что соответствует рекомендациям Московских соглашений по диагностике и лечению НР) и является особенно оправданным для лиц старше 60 лет [39].

Серологическая диагностика с определением антител класса IgG к НР в меньшей степени зависит от морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Диагностическая точность этого метода ниже, чем ^{13}C -УДТ, и достигает лишь 67% [40]. В то же время следует принимать во внимание, что у пожилых пациентов высок риск ложноположительных результатов, поскольку в ряде случаев, даже у ранее не леченных (целенаправленно от НР) лиц в возрасте 60 лет и старше, наблюдается исчезновение инфекции спонтанно или вследствие ранее проведенного лечения антибактериальными средствами по поводу других причин, в то время как положительный результат исследования антител будет отражать предшествующий контакт с НР [41]. В связи с этим серологическое исследование само по себе не может являться единственным для подтверждения диагноза у пожилых пациентов, однако оно может быть полезно в сочетании с ^{13}C -УДТ или исследованием кала на антиген НР для повышения чувствительности. Например, положительный анализ на НР IgG при отрицательном ^{13}C -УДТ может являться показанием к проведению эндоскопической биопсии, чтобы уточнить, действительно ли инфекция была устранена или обсемененность микроорганизмами слизистой оболочки желудка имеет низкую плотность.

Исследование антигена НР в образцах кала многими исследователями считается методом, компенсирующим недостатки других неинвазивных диагностических тестов. Действительно, он практически не зависит от функциональных особенностей дыхательной системы и наличия атрофии слизистой желудка. Общая диагностическая точность метода является высокой, достигая 92% [42]. Однако следует иметь в виду, что

чувствительность его у пожилых пациентов может зависеть от других параметров, например от скорости транзита кишечного содержимого и консистенции стула, что также определяет необходимость его комбинации с другими неинвазивными тестами, или подтверждения при помощи морфологического или молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция, ПЦР) исследования биоптатов слизистой оболочки желудка, полученных в ходе эндоскопического исследования. Последнее может быть особенно важно при «тревожных симптомах» (анемия, снижение веса, наличие симптомов диспепсии, неблагоприятного семейного анамнеза в отношении рака желудка и/или результатов предыдущих исследований, свидетельствующих о наличии атрофии или метаплазии) (рис. 2).

Инвазивные тесты для диагностики НР у пожилых лиц. Эндоскопическое исследование позволяет не только оценить состояние слизистой оболочки желудка, но также выполнить биопсию слизистой оболочки желудка для гистологического исследования и/или проведения быстрого уреазного теста.

Быстрый уреазный тест обычно характеризуется высокими показателями чувствительности (85–95%) и специфичности (95%). Однако чувствительность у пожилых пациентов может быть ниже (57% в сравнении с 75% у лиц моложе 60 лет) вследствие меньшей обсемененности слизистой оболочки, в связи с чем для повышения диагностической точности метода требуется взятие материала из нескольких отделов желудка [43]. Несмотря на то, что для гистологического исследования биоптатов с проведением специальных окрасок на НР, взятых из нескольких участков слизистой оболочки желудка, требуется больше времени, это исследование является наиболее точным и по сути референсным методом, позволяющим подтвердить диагноз даже при наличии атрофии и низкой микробной обсемененности НР [39].

В случае забора образцов слизистой оболочки желудка для гистологического исследования или проведения быстрого уреазного теста представляется целесообразным проведение ПЦР-исследования, поскольку данный метод позволяет не только определить наличие НР в исследуемом материале, но и выявить наличие мутаций в геноме микроорганизма, определяющих устойчивость к антибактериальным средствам – кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину, что может быть особенно важно для пожилых пациентов с учетом большой вероятности приема антибактериальных препаратов в течение жизни и развития устойчивости микроорганизма к этим препаратам [24, 44]. Необходимо отметить, что Маастрихтским консенсусом пересмотра VI допускается возможность проведения ПЦР-анализа материала, использованного для быстрого уреазного теста [24].

Лечение пожилых пациентов, инфицированных НР

Несмотря на то что современные стратегии лечения подразумевают единые подходы к лечению пациентов с наличием инфекции НР как у пожилых, так и более молодых лиц, необходимость проведения терапии в пожилом возрасте продолжает активно обсуждаться.



Рис. 2. Возможный диагностический алгоритм при инфекции *HP* у лиц пожилого возраста

В частности, в качестве аргументов против проведения эрадикационной терапии приводятся соображения соотношения стоимости/эффективности. В то же время результаты недавно проведенного фармакоэкономического анализа с моделированием различных аспектов, связанных с *HP*, продемонстрировали более высокие показатели выживаемости с QALY (длительность жизни с поправкой на качество) – 7,5 в случае проведения эрадикации в сравнении с отсутствием лечения [45].

Аргументом в пользу проведения эрадикации является также то, что при успешном ее проведении снижается риск рака желудка даже через 10 лет после окончания лечения [25, 46]. Кроме того, успешное излечение от инфекции у пожилых является фактором, предотвращающим риск развития язвенного кровотечения, которое для этой группы больных может оказаться фатальным вследствие снижения общих компенсаторных возможностей организма, а также снижения вероятности развития (или остановки прогрессирования) тех проявлений, о которых было сказано выше. В связи с этим многие авторы сходятся во мнении, что возраст сам по себе не должен являться препятствием для проведения антихеликобактерной терапии – скорее, решение должно зависеть от клинического состояния и предпочтений пациента. В случаях, когда нет веских аргументов против (например, когда побочные эффекты антибиотиков превышают пользу от их применения, истощенное состояние пациента или при крайне низкой ожидаемой продолжительности жизни), большая часть экспертов рекомендуют эрадикационную терапию пожилым людям, инфицированным *HP*.

Индивидуализация терапии подразумевает комплексную оценку соотношения пользы и риска с учетом не только возраста пациента, но и общего состояния его здоровья, сопутствующих заболеваний и медикамен-

тозной нагрузки. Следует помнить, что пожилые люди часто принимают для лечения сопутствующей патологии комплекс других лекарственных средств, для чего необходим учет их возможного взаимодействия с препаратами, входящими в состав схем эрадикации. Например, кларитромицин может замедлять скорость метаболизма некоторых статинов и антиаритмических препаратов, повышая их концентрацию в крови, а омепразол может ослаблять антитромбоцитарный эффект клопидогрела (что может обусловить необходимость замены омепразола на пантопразол) [47–48].

При наличии сопутствующих заболеваний может потребоваться коррекция лечения: например, пациентам с почечной недостаточностью или тяжелой печеночной недостаточностью, возможно, понадобится коррекция доз амоксициллина и кларитромицина [49]. Риски антибиотик-ассоциированной диареи выше у лиц старше 60 лет в случае приема двух и более антибактериальных средств более двух недель. В случае планирования проведения антибактериальной терапии пациентам пожилого возраста представляется целесообразным назначение пробиотиков с целью уменьшения рисков развития антибиотик-ассоциированной диареи [50–52].

Предшествующий опыт использования антибактериальных препаратов важен с точки зрения подбора схем эрадикационной терапии. Пожилые пациенты имеют большую вероятность приобрести резистентность к применяемым антибиотикам в течение жизни [53]. Например, для лечения респираторных инфекций часто используются макролиды и фторхинолоны, а для лечения урогенитальных инфекций – метронидазол [54]. Результаты исследования, проведенного в Китае, свидетельствуют о том, что риски одновременной устойчивости к двум антибиотикам – метронидазолу и левофлоксацину – среди прочих факторов были наиболее тесно связаны с возрастом (и у лиц старше 40 лет отношение

шансов выявления двойной резистентности составили 1,94 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,37–2,75). Полноценный сбор лекарственного анамнеза может помочь в индивидуализации терапии у пожилых пациентов, однако это не всегда возможно в силу ряда причин. В отсутствие доступа к рутинному определению чувствительности *HP* к антибиотикам, рекомендованному международными и отечественными соглашениями, стратегией является выбор схемы антибактериальной терапии на основе данных об устойчивости *HP* к антибиотикам по результатам популяционных исследований. Для нашей страны в среднем устойчивость к кларитромицину составляет 24%, к левофлоксацину – 27%, к метронидазолу – 29%, однако данные могут отличаться в зависимости от региона [55]. Такие показатели существенно ограничивают возможность использования схем с включением кларитромицина, метронидазола и левофлоксацина в нашей стране и требуют использования в качестве терапии первой линии квадротерапии с препаратами висмута сроком не менее 14 дней. Для определения более подходящей схемы с учетом данных об устойчивости к антибактериальным препаратам в популяции разработаны специальные алгоритмы ведения терапии [24, 56].

Немаловажным фактором достижения более высоких результатов эрадикационной терапии является соблюдение комплаентности. Это особенно важно для пожилых пациентов, у которых возможно возникновение трудностей с соблюдением режима приема препаратов из-за когнитивных нарушений или развития побочных эффектов. В целом в ходе сравнительных исследований не было выявлено отличий в приверженности приему лекарственных препаратов у получавших терапию пожилых пациентов в сравнении с лицами молодого возраста (у обеих групп она составила 95–97%, без статистических различий) [40]. Однако в реальной клинической практике эти данные могут несколько отличаться. Для обеспечения комплаентности и успешного завершения курса представляется целесообразным соблюдение простых мер с предоставлением четких инструкций, использованием пеналов для лекарств и электронных устройств, сигнализирующих о необходимости приема препарата. При соблюдении комплаентности и использовании стандартных схем лечения эффективность антихеликобактерной терапии у пожилых и более молодых пациентов статистически не отличалась по результатам ряда исследований, что позволяет сделать вывод о том, что биологический возраст не является фактором, влияющим на эффективность различных режимов лечения [57–58]. Следует отметить, что несмотря на распространенное мнение о том, что эрадикационная терапия хуже переносится пожилыми пациентами, результаты клинических исследований этого не подтверждают. Так, было показано, что общая частота нежелательных явлений у пожилых лиц составляла 23% (95% ДИ 24–26%) в сравнении с 25% (95% ДИ 22–24%) у лиц моложе 60 лет соответственно, $p < 0,05$. Необходимость отмены терапии в связи с развитием нежелательных явлений оказалась сопоставимой и составила 1–1,5% [57].

Обсуждение

Инфекция *HP* у пожилых людей представляет особую опасность ввиду возможности ряда рисков, ассоциированных с возрастом. В то же время *HP* остается модифицируемым фактором риска развития более тяжелого течения заболеваний органов пищеварения. У пожилых людей вследствие длительного течения инфекции может формироваться атрофия и метаплазия слизистой оболочки желудка с возможным формированием рака желудка. Длительное бессимптомное течение заболевания в этой возрастной группе подчеркивает важность своевременной диагностики *HP*. Следует учитывать, что диагностические стандартные тесты у пожилых пациентов несколько отличаются по сравнению с другими возрастными группами, что создает предпосылки к более широкому использованию комбинации диагностических тестов и в перспективе, возможно, особых пороговых значений, используемых для подтверждения наличия инфекции.

Общее мнение большинства авторов публикаций: при выявлении инфекции *HP* у пожилых пациентов требуется назначение эффективной эрадикационной терапии за исключением случаев, когда вероятные риски превышают возможную пользу (ослабленные пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, полипрагмазия, низкая ожидаемая продолжительность жизни). Такой подход может предотвратить риски формирования повреждений желудочно-кишечного тракта и прогрессирования атрофии, уменьшить риск тяжелых (зачастую фатальных) исходов при обострении язвенной болезни, снизить риск рака. Кроме того, антихеликобактерная терапия может приостановить формирование внежелудочных проявлений хеликобактериоза. При выборе тактики ведения следует учитывать описанные особенности лечения и выбирать схемы лечения с меньшим риском наличия резистентности. Важно, чтобы пациент был привержен к проводимой терапии. Обеспечить соблюдение схемы лечения можно с использованием простых приемов. При соблюдении адекватности приема препаратов имеющиеся в распоряжении схемы лечения позволяют добиться у пациентов пожилого возраста не меньших результатов, чем у молодых.

Следует отметить, что при подготовке данного обзора выявлена значительная неоднородность сравниваемых групп пациентов и использовавшихся дизайнов. Результаты проведенных в разных странах исследований зависят от распространенности инфекции, устойчивости *HP* к антибактериальным средствам, социально-экономических особенностей этих стран. Например, в крупном Европейском реестре Hp-EuReg зарегистрированы 32 страны с различными предпочтительными схемами лечения и показателями резистентности; как отметили авторы, эти многоцентровые данные по своей сути имели «возможную гетерогенность» из-за различий в местных протоколах и микробиологических профилях. Несмотря на это, объединив большую выборку, можно было бы сделать общее заключение о превосходстве квадротерапии

в Европе. Напротив, в исследованиях, проведенных в Восточной Азии (Япония, Китай), часто сообщается о более высоких показателях излечения при тройной терапии, что свидетельствует о более низкой устойчивости к кларитромицину и, возможно, об особенностях метаболизма лекарственных препаратов у населения этого региона. Это подтверждает, что каждое из клинических исследований должно интерпретироваться с учетом различных факторов. Также следует отметить, что понятие «пожилого возраста» неоднократно пересматривалось и может отличаться в разных странах и в разных исследованиях, проведенных в разные годы. В части цитируемых работ под пожилым возрастом понимается таковой лиц 60 лет и старше, в других – порог смещается до 65 или даже 75 лет. В целом, однако, согласованность данных, опубликованных разными авторами, обнадеживает: практически все из них сходятся во мнении, что у пожилых людей с наличием инфекции *HP* выше риски клинических проявлений и осложненного течения язвенной болезни, а эрадикационная терапия при правильном ее проведении позволяет добиться сопоставимых с молодыми лицами результатов эффективности. Следует отметить, что данные исследований, как правило, отличаются по количественным показателям (например, по частоте побочных эффектов при использовании аналогичных схем эрадикации, что может быть связано с особенностями состава обследо-

емых групп), хотя структура регистрируемых явлений (качественные характеристики) является однородной. Вариабельность значений, в частности по показателям успешности лечения и профиля побочных эффектов, можно объяснить различиями в устойчивости к антибиотикам и особенностями выборки участников исследования (включая генетические особенности, непосредственно влияющие на метаболизм лекарственных средств).

Данные опубликованных за последнее десятилетие исследований подтверждают, что стратегия «диагностируй и лечи» является не менее актуальной для лиц старше 60 лет, как и для лиц молодого и среднего возраста, а возможно, и в большей степени с учетом более высоких рисков, связанных с возможным сохраняющимся течением хеликобактериоза. Достижение успешного излечения пожилых пациентов от инфекции *HP* на основе современных фактических данных и персонализации лечения может позволить улучшить их качество жизни, предотвратить осложнения и способствовать здоровому долголетию. ●

Источник финансирования:

НИИ FGMF-2025-0003 «Разработка и внедрение инновационных диетологических технологий в системе медицинской реабилитации для пациентов с алиментарно-зависимыми (неинфекционными) заболеваниями».

Литература

1. UN report calls for re-thinking social protection as the world ages. https://news.un.org/en/story/2023/01/1132392?_gl=1*p262wh*_ga*MTQ1MjAxMjg2Mi4xNzQwOTIzOTcw*_ga_TK9BQL5X7Z*MTc0MDkyMzk2OS4xLjEuMTc0MDkyNDAzMy4wLjAuMA.
2. Росстат. <https://rosstat.gov.ru/>.
3. Яковлев А.А. Факторы риска полипрагазии у лиц старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 4: 262–285.
4. Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Хадарцева К.А. Некоторые аспекты лекарственной терапии в пожилом возрасте. Вестник новых медицинских технологий (электронное издание). 2019; 13 (2): 95–101.
5. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
6. Ruge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024; 73 (3): 407–441.
7. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21.
8. Cizginer S., Ordulu Z., Kadayifci A. Approach to *Helicobacter pylori* infection in geriatric population. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2014; 5 (3): 139–147.
9. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е. и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 260–267.
10. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
11. 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; 92 (2): 12–18.
12. Zendehele A., Roham M. Role of *Helicobacter pylori* infection in the manifestation of old age-related diseases. *Mol. Genet. Genomic Med.* 2020; 8: e1157.
13. Samoszuk M.K., Walter J., Mechetner E. Improved immunohistochemical method for detecting hypoxia gradients in mouse tissues and tumors. *J. Histochem. Cytochem.* 2004; 52 (6): 837–839.
14. Tarnawski A.S., Szabo I. Apoptosis-programmed cell death and its relevance to gastrointestinal epithelium: survival signal from the matrix. *Gastroenterology*. 2001; 120 (1): 294–299.

15. Tarnawski A., Pai R., Deng X., et al. Aging gastropathy-novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors. *Gastroenterology*. 2007; 133 (6): 1938–1947.
16. Tarnawski A.S., Ahluwalia A., Jones M.K. Angiogenesis in gastric mucosa: an important component of gastric erosion and ulcer healing and its impairment in aging. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29 (4): 112–123.
17. Grishina I., Fenton A., Sankaran-Walters S. Gender differences, aging and hormonal status in mucosal injury and repair. *Aging. Dis.* 2014; 5 (2): 160–169.
18. Shin C.M., Kim N., Park J.H., Lee D.H. Changes in gastric corpus microbiota with age and after helicobacter pylori eradication: a long-term follow-up study. *Front. Microbiol.* 2021; 11: 621879.
19. Soenen S., Rayner C.K., Horowitz M., Jones K.L. Gastric Emptying in the Elderly. *Clin. Geriatr. Med.* 2015; 31 (3): 339–353.
20. Landi F., Calvani R., Tosato M., et al. Anorexia of aging: risk factors, consequences, and potential treatments. *Nutrients*. 2016; 8 (2): 69.
21. Huang Q., Jia X., Chu Y., et al. *Helicobacter pylori* Infection in Geriatric Patients: Current Situation and Treatment Regimens. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 713908.
22. Huang J.Q., Sridhar S., Hunt R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002; 359 (9300): 14–22.
23. Weck M.N., Stegmaier C., Rothenbacher D., Brenner H. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007; 26 (6): 879–887.
24. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 8: gutjnl-2022-327745.
25. Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2024; 96 (12): 1115–1120.
26. Ford A.C., Yuan Y., Forman D., et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 7: CD005583.
27. Hudak L., Jaraisy A., Haj S., Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017; 22 (1): 10.1111/hel.12330.
28. Demerdash D.M.E., Ibrahim H., Hassan D.M., et al. *Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: an Egyptian single-center experience. *Hematol. Transfus. Cell. Ther.* 2018; 40 (3): 219–225.
29. Gravina A.G., Priadko K., Ciamarra P., et al. Extra-Gastric Manifestations of *Helicobacter pylori* Infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (12): 3887.
30. Green R., Allen L.H., Bjørke-Monsen A.L., et al. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017; 3: 17040.
31. Wong C.W. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med. J.* 2015; 21 (2): 155–164.
32. Douberis M., Kotronis G., Thomann R., et al. Review: Impact of Helicobacter pylori on Alzheimer's disease: what do we know so far? *Helicobacter*. 2018; 23 (1): 10.1111/hel.12454.
33. Liu N., Sun J., Jiang X., Li H. *Helicobacter pylori* infection and risk for developing dementia: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Aging. (Albany NY)*. 2021; 13: 22571–22587.
34. Sun B., Wang X., McLarnon M.E.D., et al. Higher prevalence of non-thyroidal-illness syndrome in elderly male patients with active *Helicobacter pylori* infection. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 682116.
35. Choi Y.M., Kim T.Y., Kim E.Y., et al. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32 (2): 309–313.
36. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбутниекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018; 12: 133–139.
37. Perets T.T., Gingold-Belfer R., Leibovitz H., et al. Optimization of 13 C-urea breath test threshold levels for the detection of *Helicobacter pylori* infection in a national referral laboratory. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33 (2): e22674.
39. Kato M., Ota H., Okuda M., et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter*. 2019; 24 (4): e12597.
40. 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: 3–21.
41. Jonaitis P., Nyssen O.P., Saracino I.M., et al. Comparison of the management of Helicobacter pylori infection between the older and younger European populations. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 17235.
42. Pilotto A., Di Mario F., Franceschi M., et al. Cure of Helicobacter pylori infection in the elderly: effects of eradication on gastritis and serological markers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1996; 10 (6): 1021–1027.
43. Bordin D., Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World J. Gastroenterol.* 2024; 30 (13): 1851–1858.
44. Abdalla A.M., Sordillo E.M., Hanzely Z., et al. Insensitivity of the CLOtest for *H. pylori*, especially in the elderly. *Gastroenterology*. 1998; 115 (1): 243–244.
45. Михеева И.О., Цапкова Л.А., Бодунова Н.А. и др. Сравнительное исследование эффективности лабораторных методов выявления антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori*. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023; 12 (3): 64–73.
46. Ma Y., Zhou X., Liu Y., et al. An economic evaluation of family-based versus traditional *Helicobacter pylori* screen-and-treat strategy: based on real-world data and microsimulation model. *Helicobacter*. 2024; 29 (4): e13123.

47. Leung W.K., Wong I.O.L., Cheung K.S., et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on incidence of gastric cancer in older individuals. *Gastroenterology*. 2018; 155 (1): 67–75.
48. Anrys P., Petit A.E., Thevelin S., et al. An international consensus list of potentially clinically significant drug-drug interactions in older people. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021; 22 (10): 2121–2133.e24.
49. Abrignani M.G., Gatta L., Gabrielli D., et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of national association of hospital cardiologists (ANMCO) and the Italian association of hospital gastroenterologists and endoscopists (AIGO). *Eur. J. Intern. Med.* 2021; 85: 1–13.
50. Tomita N., Mizokami F., Kisara S., Arai H. Transdisciplinary approach for potentially harmful drug-drug interaction detection as a part of a comprehensive medication review and geriatric assessment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2019; 19 (5): 462–463.
51. Ehrhardt S., Guo N., Hinz R., et al. *Saccharomyces boulardii* to prevent antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Open Forum Infect. Dis.* 2016; 3 (1): ofw011.
52. Barbosa M.L.L., Albano M.O., Martins C.D.S., et al. Role of probiotics in preventing *Clostridioides difficile* infection in older adults: an integrative review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023; 10: 1219225.
53. Xie C., Li J., Wang K., Li Q., Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2015; 13 (2): 128–134.
54. Lyu T., Cheung K.S., Ni L., et al. High prevalence and risk factors of multiple antibiotic resistance in patients who fail first-line *Helicobacter pylori* therapy in southern China: a municipality-wide, multicentre, prospective cohort study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75 (11): 3391–3394.
55. Nguyen C.T., Davis K.A., Nisly S.A., Li J. Treatment of *Helicobacter pylori* in Special Patient Populations. *Pharmacotherapy*. 2019; 39 (10): 1012–1022.
56. Bujanda L., Nyssen O.P., Vaira D., et al. Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013–2020: results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics*. 2021; 10: 1058.
57. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
58. Kobayashi S., Joshita S., Yamamoto C., et al. Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with helicobacter pylori infection. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (30): e16619.
59. Gao C., Fan Y.H. Effect and safety of *Helicobacter pylori* eradication treatment based on molecular pathologic antibiotic resistance in chinese elderly people. *Infect. Drug. Resist.* 2022; 15: 3277–3286.

Helicobacter Pylori Infection in the Aging Population: Current Aspects of Clinical Practice

S.V. Morozov, PhD, Prof.^{1,2}, I.D. Loranskaya, PhD, Prof.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Contact person: Sergey V. Morozov, morosoffsv@mail.ru

The population's aging means the increase in the proportion of elderly people (over 60 years) in the total population, and it is a global trend in the XXI century. Characteristic features for the elderly are increased number of concomitant diseases, a greater number of medications taken, and a change of the physiology of various organs and systems, which may lead to the differences of the course of Helicobacter pylori (H. pylori) infection and cause the need for consideration of various factors when the treatment is administered. The aim of this review was to provide readers with up-to-date understanding of the course of H. pylori infection in elderly patients, diagnostic and treatment strategies in this age group. PubMed/Medline, Embase, Cyberleninka, and Elibrary databases were searched for scientific publications using keywords Helicobacter pylori in combination with Elderly, and/or Treatment, and/or Diagnosis and their Russian-language equivalents for local databases. The review is based on the analysis of sources matching the search criteria. H. pylori infection exacerbates age-related changes in the gastric mucosa and causes higher risks of complications such as upper gastrointestinal tract bleeding. Persistence of the infection may contribute to the development of "extra-gastric" manifestations that complicate the course of concomitant diseases in the elderly. Serology-based diagnosis of H. pylori is not enough reliable in older people, therefore it is reasonable to use confirmatory tests, including invasive ones, to detect the infection, which is especially important when "alarming symptoms" are present. Efficacy of eradication in the elderly is high; however, the presence of comorbidity should be taken into the account. At the same time, the risks of treatment-related adverse events are comparable between the elderly and younger patients. Rational administration of eradication therapy based on the data of the regional rates of H. pylori resistance to antibiotics and the use of measures to ensure adherence to treatment can reduce the risks of complications and make significant contribution to the healthy longevity.

Keywords: *Helicobacter pylori, elderly, clinical course, diagnosis, treatment*

¹ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Роль микробиоты ротовой полости в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта

Г.Е. Леонов¹, А.В. Стародубова, д.м.н.^{1, 2}

Адрес для переписки: Георгий Евгеньевич Леонов, golerus@gmail.com

Для цитирования: Леонов Г.Е., Стародубова А.В. Роль микробиоты ротовой полости в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 68–76.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-68-76

Микробиом ротовой полости – одна из наиболее разнообразных микробных экосистем организма, включающая свыше 700 видов бактерий. Нарушение ее баланса под влиянием эндогенных и экзогенных факторов (наследственность, хронические заболевания, возрастные изменения) способствует развитию дисбиоза и воспалительных процессов. Концепция оси «полость рта – кишечник» отражает взаимосвязь между этими микробными сообществами, взаимодействующими через энтеральный, гематогенный пути передачи и иммунные механизмы. Транслокация микроорганизмов ротовой полости в различные отделы желудочно-кишечного тракта может оказывать влияние на состав кишечной микробиоты, барьерную функцию и иммунный статус кишечника. Дисбиоз ротовой полости ассоциирован с заболеваниями желудка, включая гастрит и рак желудка. Миграция бактерий в кишечник приводит к конкурентному вытеснению комменсальной микрофлоры и снижению микробного разнообразия. Установлена роль микробиоты полости рта в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени через колонизацию *Porphyromonas gingivalis* и активацию фиброгенных механизмов. При раке поджелудочной железы выявлены специфические изменения орального микробиома, включая снижение количества *Neisseria elongata* и *Streptococcus mitis* и увеличение – *Granulicatella adiacens*. В данном обзоре обобщены современные данные о взаимосвязи дисбиоза ротовой полости и заболеваний органов пищеварения, подчеркивающие значение поддержания здоровья полости рта для профилактики системных патологий.

Ключевые слова: микробиом, ось «ротовая полость – кишечник», *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, колоректальный рак

Введение

В полости рта человека обитает одно из наиболее разнообразных микробных сообществ организма, включающее более 700 видов бактерий, архей, грибов, вирусов и простейших [1]. Основу микробиома ротовой полости составляют представители филумов *Actinomycetota*, *Bacteroidota*, *Bacillota*, *Fusobacteriota*, *Pseudomonadota*, *Saccharibacteria* и *Spirochaetota*. Среди них доминируют такие роды, как *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Prevotella*, *Carnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Neisseria* и *Haemophilus* [2]. Микроорганизмы полости рта способны колонизировать различные биотические и абиотические поверхности, включая зубы, слизистую оболочку, имплантаты и реставраци-

онные материалы. При этом они формируют биопленки – структурированные микробные сообщества, заключенные во внеклеточную матрицу, состоящую из полисахаридов, белков, липидов и нуклеиновых кислот. Процесс образования биопленки начинается с адгезии ранними колонизаторами, такими как *Streptococcus*, которые используют слюнные гликопротеины в качестве субстрата [3]. По мере роста микробной массы формируются сложные многослойные структуры с градиентами оксигенации, что создает условия для прикрепления протеолитических облигатных анаэробов – поздних колонизаторов, таких как *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) и *Treponema*

denticola (*T. denticola*). Особое значение в формировании биопленки имеет *F. nucleatum*, выполняющая роль связующей бактерии, способствующей агрегации других видов благодаря экспрессии поверхностных адгезинов [4, 5].

Различные экзогенные и эндогенные факторы, а также возраст оказывают существенное влияние на состояние полости рта и ее микробиома. К таким факторам относятся наследственность, наличие ряда хронических заболеваний (ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа) [6]. Нарушения равновесия микробиоты полости рта, вызванные как внешними, так и внутренними факторами, могут приводить к дисбиозу и развитию воспалительных заболеваний, таких как кариес и пародонтит. В норме в ротовой полости преобладают представители филума *Bacillota* (ранее *Firmicutes*), однако при пародонтите увеличивается доля патогенных видов, включая *P. gingivalis* (*Bacteroidota*), *T. forsythia* (*Bacteroidota*), *T. denticola* (*Spirochaetota*) и *F. nucleatum* (*Fusobacteriota*), что способствует развитию воспаления и разрушению альвеолярной кости. Таким образом, состав и структура биопленок играют ключевую роль в патогенезе наиболее распространенных стоматологических заболеваний [7].

Результаты исследований свидетельствуют о связи дисбиоза микробиома ротовой полости с развитием различных хронических заболеваний, таких как ожирение, СД 2-го типа, болезнь Альцгеймера, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [8].

Современные данные свидетельствуют о значительном влиянии паттернов питания на состав и устойчивость микробиома полости рта. Наибольшее воздействие оказывают простые углеводы, способствующие росту кислотопродуцирующих бактерий, в частности *Streptococcus mutans*, участвующих в развитии кариеса [9]. Микробиом ротовой полости не только реагирует на состав пищи, но и активно участвует в метаболизме питательных веществ, включая расщепление сахаров и гликопротеинов. Кроме того, антиоксиданты и противовоспалительные компоненты растительных продуктов модулируют иммунный ответ и микробное равновесие в полости рта [10].

Влияние курения и табачного дыма проявляется в снижении количества *Pseudomonadota* и увеличении – представителей *Bacillota* (ранее *Firmicutes*) и *Actinomycetota*, что отражает сдвиг в сторону патогенных сообществ. Курение также снижает активность пероксидазы и нарушает метаболизм эпителиальных клеток, способствуя анаэробному гликолизу [11].

Помимо питания, курения и алкоголя, на микробиом полости рта влияют гигиена полости рта, системные заболевания и прием лекарственных препаратов. Недостаточная гигиена способствует накоплению зубного налета и размножению патогенных микроорганизмов [12]. Системные заболевания, такие как нарушения обмена веществ (СД), сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, могут нарушать микробный баланс вследствие изменения иммунной активности и pH среды [13]. Антибиотики и иммуно-

депрессанты влияют на состав микробиоты, провоцируя дисбиоз и способствуя росту *Candida* [14].

Цель исследования – систематизация и анализ современных данных о взаимосвязи дисбиоза микробиома ротовой полости с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ось «ротовая полость – кишечник»

Концепция оси «полость рта – кишечник» описывает сложные взаимосвязи между двумя крупнейшими микробными экосистемами в организме человека – ротовой полостью и кишечником [15]. Ротовая полость и кишечник представляют собой тесно связанные звенья пищеварительной системы, обладающие уникальными, но взаимосвязанными микробиомами. Взаимодействие между ними осуществляется через энтеральный, гематогенный пути передачи и иммунные механизмы [16]. В нормальных условиях миграция бактерий из полости рта в кишечник ограничена защитными барьерами – химическим в виде соляной кислоты желудка и биологическим в виде колонизационной резистентности. Однако патогены, такие как *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Klebsiella* и другие, способны преодолевать эти барьеры, особенно у лиц с пониженной секрецией кислоты, например при применении ингибиторов протонной помпы [17]. Исследования свидетельствуют, что изменения микробного состава слюны, ассоциированные с пародонтитом, могут способствовать развитию кишечного дисбиоза [18]. Рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие относительное увеличение численности бактерий ротовой полости в кишечнике. Согласно первой, так называемой гипотезе экспансии, микроорганизмы полости рта проникают в кишечную экосистему и активно колонизируют ее, согласно второй – гипотезе маркера, – предполагается, что увеличение доли бактерий ротовой полости в кишечнике отражает снижение численности других, резидентных представителей кишечной микробиоты [19]. Транслокация бактерий из ротовой полости в кишечник может осуществляться гематогенным путем. При воспалительных заболеваниях пародонта нарушается целостность эпителиального барьера, что позволяет патогенным микроорганизмам, таким как *P. gingivalis*, *F. nucleatum* и другим пародонтальным патогенам, проникать в кровеносные сосуды [20]. Исследования показывают, что оральные бактерии способны транслоцироваться в желудочно-кишечный тракт через гематогенный и энтеральный пути, что может усугублять различные заболевания ЖКТ [21]. Этот процесс может способствовать усилению системного воспаления вследствие продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). К возможным негативным последствиям также можно отнести нарушение целостности слизистых барьеров и изменение состава кишечного микробиома, что, в свою очередь, может усугублять воспалительные процессы в различных органах и тканях [22].

Иммунные пути играют существенную роль во взаимодействии микробиоценозов ротовой полости

и кишечника [23]. Дисбиоз ротовой полости способен активировать иммунные клетки и модулировать воспалительные процессы в кишечнике. Оральные бактерии активируют врожденную иммунную систему через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), включая Toll-подобные рецепторы (TLR) [24]. При попадании в кишечник патогенные бактерии, такие как *P. gingivalis*, активируют TLR4 и другие рецепторы врожденного иммунитета. Этот процесс приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB и запуску каскада воспалительных реакций. А, например, штаммы бактерий рода *Klebsiella*, выделенные из слюны пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), могут колонизировать кишечник и вызывать воспалительный ответ [25].

P. gingivalis, один из основных этиологических факторов пародонтита, обладает высокой вирулентностью и способна стимулировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет [26]. Присутствие этого микроорганизма в кишечнике ассоциировано с дисбактериозом, воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком, метаболическим синдромом и системными воспалительными заболеваниями. Влияние *P. gingivalis* на ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань (GALT-комплекс) ведет к активации дендритных клеток, дифференцировке Т-клеток и секреции цитокинов, способствуя системной иммунной дисрегуляции [27]. Аналогично *F. nucleatum* и *T. denticola* могут транслоцироваться в кишечник, нарушать иммунную регуляцию и метаболическую активность кишечной микробиоты [28]. Оральные бактерии взаимодействуют с кишечной микробиотой, нарушая баланс между полезными и патогенными микроорганизмами. Они могут подавлять рост полезных бактерий, таких как представители родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и способствовать размножению патогенов [29].

Микроорганизмы ротовой полости способны существенно изменять микробиом кишечника, влияя на его состав, барьерные функции и иммунные реакции. Эти изменения могут играть роль в развитии различных заболеваний, что подчеркивает важность поддержания здоровья полости рта для общего благополучия организма.

Заболевания желудка

Микробиота полости рта играет значительную роль в патогенезе заболеваний желудка, включая гастрит, предраковые заболевания, такие как атрофический гастрит с кишечной метаплазией, а также рак желудка. Исследования демонстрируют изменения в составе микробиома ротовой полости у пациентов с этими состояниями, что подчеркивает его потенциал как диагностического биомаркера и фактора риска [30].

У пациентов с гастритом наблюдается снижение α-разнообразия микробиома полости рта по сравнению со здоровыми лицами, что отражено в значениях индекса Шеннона [31]. Секвенирование 16S рРНК показало снижение численности таких видов, как *Veillonella parvula*, *Corynebacterium matruchotii*, *Kingella*

oralis, *Atopobium rimaе* и *Aggregatibacter aphrophilus*, наряду с увеличением доли *Streptococcus infantis*, *Treponema vincentii*, *Campylobacter rectus*, *Selenomonas flueggei* и представителей рода *Leptotrichia* у пациентов с гастритом. Эти изменения указывают на потенциал использования микробиоты языка как диагностического биомаркера гастрита [32]. Кроме того, было показано, что в слюне пациентов с гастритом повышено содержание *Lactobacillaceae*, *Porphyromonas* и *Faecalibaculum*, что также может свидетельствовать в пользу участия микробиоты полости рта в патогенезе заболевания [33].

При переходе атрофического гастрита к раку желудка, особенно на стадиях атрофического гастрита и кишечной метаплазии, наблюдается увеличение разнообразия микробиоты желудка с одновременным увеличением присутствия микроорганизмов, ассоциированных с полостью рта [34]. В частности, *P. gingivalis*, *Campylobacter gracilis* и *Granulicatella elegans* могут присутствовать в желудочном соке при гастрите [35]. После эрадикации *Helicobacter pylori* в составе микробиоты сохраняются патогенные представители полости рта, включая *Peptostreptococcus*, *Parvimonas*, *Prevotella* и *Rothia*. Вместе с тем при кишечной метаплазии определенные виды, такие как *S. mutans* и *S. sanguinis*, были представлены в меньшем количестве в микробиоте как полости рта, так и желудка [36]. Рак желудка остается одним из наиболее распространенных и смертельных видов онкологических заболеваний [37]. Несмотря на роль хронической инфекции *H. pylori* как одного из основных этиологических факторов, растущее число случаев *H. pylori*-негативного рака желудка указывает на возможный потенциальный вклад и других микроорганизмов [38]. Также продемонстрирована связь гигиены полости рта с риском злокачественных новообразований: нерегулярный уход и чистка зубов связаны с увеличением риска рака желудка. По данным одного из исследований наличие пародонтита по результатам опроса (анкетирования) было связано с повышенным риском аденокарциномы желудка и смертности, что подтверждает потенциальную пользу выявления наличия пародонтита при оценке рисков [39].

Микробиом разных участков полости рта (слюна, налет на языке, зубной налет, ткани пародонта) был связан с предрakovыми поражениями желудка [40]. Состав микробиоты слюны относительно стабилен и отражает состояние различных экологических ниш ротовой полости. Так, метагеномные исследования выявили следующие изменения в составе микробиоты: наличие *Peptostreptococcus stomatis*, *Johnsonella ignava*, *Neisseria elongata* и *N. flavescens* у пациентов с метаплазией [41]. Изменения состава микрофлоры поверхности языка были связаны с наличием предраковых состояний, а *Campylobacter concisus* оказался более распространен у пациентов с атрофическим гастритом. Также выявлены значимые микробные изменения в зависимости от текстуры налета, включая увеличение *Alloprevotella*, *Atopobium* и *Megasphaera*, что подчеркивает диагностический потенциал этих бактерий [42].

Пародонтальные патогены, включая *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *T. denticola* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, также могут играть определенную роль в предраковых изменениях [43]. Описано, что *F. nucleatum* способствует прогрессированию опухолей ЖКТ и ассоциирована с наличием гастрита, в то время как для *T. forsythia* продемонстрировано наличие обратной взаимосвязи [44]. *H. pylori* в тканях пародонта чаще обнаруживается у пациентов с атрофическим гастритом и пародонтитом, что указывает на возможное участие оральной *H. pylori* в обострении пародонтита и патогенезе гастропатий [45]. У пациентов с плоскоклеточным раком пищевода выявлено снижение общего разнообразия микробиоты полости рта и увеличение доли *Prevotella*, *Streptococcus* и *Porphyromonas*, что указывает на возможное участие этих бактерий в канцерогенезе [46].

Таким образом, дисбиоз полости рта тесно связан с предраковыми заболеваниями желудка и может играть роль не только в их диагностике, но и в терапии.

Заболевания кишечника

Воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой хронические воспалительные состояния, при которых наблюдается патологическая активация иммунной системы, что приводит к деструктивному неспецифическому воспалению слизистой оболочки и более глубоких слоев кишечной стенки, сопровождающемуся рецидивирующим течением с чередованием периодов обострения и ремиссии, а также широким спектром кишечных и внекишечных проявлений [47]. Дисбиоз микробиоты ротовой полости может играть существенную роль в патогенезе ВЗК. В норме слизистый барьер препятствует проникновению микроорганизмов, однако при нарушении его целостности оральные бактерии, включая *F. nucleatum* и *P. gingivalis*, способны колонизировать кишечник, индуцируя локальные иммунные ответы, включая активацию Th1-клеток, ИЛ-9, CD4⁺ и Т-клеток [48].

Дополнительный вклад в патогенез кишечных заболеваний вносит взаимодействие бактерий, характерных для полости рта, с местной микробиотой. Поступая в кишечник, они могут конкурировать с комменсальными бактериями, вытесняя пробиотические штаммы, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, и усиливать рост условно патогенных микробов. Это ведет к потере микробного разнообразия, нарушению метаболических функций микробиоты и увеличению проницаемости кишечного барьера [49] и способствует развитию воспалительных процессов в кишечнике. Кроме того, пародонтит, являясь хроническим воспалительным заболеванием, сопровождается увеличением видового разнообразия и бактериальной нагрузки в поддесневой биопленке, и часто сопутствует ВЗК. У пациентов с обоими заболеваниями наблюдается более тяжелое течение пародонтита и выше выраженность воспалительных изменений [50].

Исследования показали, что при язвенном колите отмечается повышение представленности в слюне *Veillonella* и *Prevotella*, что коррелирует с повышенными

ми уровнями системных и локальных воспалительных маркеров, таких как ИЛ-1β. Подобные изменения микробиома наблюдаются и в поддесневой биопленке, особенно у детей с болезнью Крона, где зафиксировано повышение содержания *Capnocytophaga* spp. и *Rothia* spp. [51].

Для болезни Крона характерно повышенное присутствие бактерий, типичных для полости рта, включая роды *Veillonella*, *Haemophilus*, *Streptococcus* и *Fusobacterium*, в фекалиях и биоптатах кишечника [52]. Примечательно, что микробиом ротовой полости у пациентов с болезнью Крона также имеет отличия от здоровых людей. В частности, было показано, что численность *Veillonella dispar*, *Megasphaera stantonii*, *Prevotella jejuni*, *Dolosigranulum pigrum* и *Lactobacillus backii* была выше у взрослых с болезнью Крона [53]. Особое внимание вызывает роль *F. nucleatum* в патогенезе колоректального рака. Этот микроорганизм, редко встречающийся в кишечнике у здоровых людей, способен распознавать и связываться с опухолевыми клетками через рецепторы N-ацетил-D-галактозамина (Gal-GalNAc) и ингибировать активность натуральных киллеров (NK-клеток) через фактор адгезии *F. nucleatum* (Fap2), взаимодействующий с иммуноглобулиновым рецептором Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT) на иммунных клетках. В совокупности это способствует иммуносупрессии в микросреде опухоли и позволяет злокачественным клеткам избегать гибели [54].

P. gingivalis также была обнаружена в опухолевых тканях, где она может способствовать усилению воспаления и злокачественной трансформации клеток. Данная бактерия продуцирует липополисахариды (ЛПС), гингипаины и другие факторы вирулентности, которые активируют Toll-подобные рецепторы (в особенности TLR2 и TLR4), инициируя продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и активируя транскрипционный фактор NF-κB [55, 56]. Хроническое воспаление, вызванное этими сигнальными путями, является признанным катализатором опухолевого роста, ангиогенеза и метастазирования.

Кроме того, в образцах биопсии опухолевой ткани наряду с *F. nucleatum* и *P. gingivalis* обнаруживаются *T. denticola*, *P. intermedia* и *Peptostreptococcus anaerobius*. Последний, например, способствует образованию активных форм кислорода, повреждению ДНК и нарушению клеточного цикла, поддерживая таким образом канцерогенез [57].

Совокупность данных подтверждает гипотезу о наличии оси «полость рта – кишечник», при которой оральная микробиота способна влиять на состав и функцию кишечного микробиома, вызывая развитие воспалительных и опухолевых заболеваний [58].

Заболевания печени и поджелудочной железы

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой форму патологии печени, тесно связанную с метаболическим синдромом и сопровождающуюся системными последствиями, включая высокий сердечно-сосудистый

риск [59]. Одним из факторов, участвующих в патогенезе МАЖБП, является дисбиоз микробиоты полости рта, особенно повышенное содержание таких микроорганизмов, как *P. gingivalis*, *Treponema*, *Filifactor* и *Desulfobulbus*. *P. gingivalis* признан прямым фактором риска МАЖБП, его липополисахариды способны транслоцироваться в кишечник, вызывая дисбиоз и активацию воспалительных сигнальных путей в печени, включая TLR2, ФНО- α и ИЛ-17, а также активируя звездчатые клетки печени, способствуя фиброзу [60]. Аналогичные эффекты демонстрирует *A. actinomycetemcomitans*, влияя на микробиоту кишечника и метаболизм глюкозы [61].

Дисбактериоз при МАЖБП сопровождается снижением разнообразия микробиоты кишечника, увеличением доли провоспалительных бактерий (*Bacteroidota*, *Fusobacteriota*, *Escherichia-Shigella*) и уменьшением содержания защитных бактерий (*Bacillota*). Нарушение кишечного барьера позволяет микробным продуктам, включая ЛПС и метаболиты, проникать в печень через воротную вену, где они активируют воспалительные и фибротические процессы [62]. В рамках оси «кишечник – печень» продукты метаболизма микробиоты, включая короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), триметиламин-N-оксид и компоненты клеточной стенки, воздействуют на печень, нарушая гомеостаз глюкозы, липидов и иммунные механизмы [63].

Дополнительно установлено участие микробиоты полости рта в патогенезе МАЖБП. Колонизация печени *P. gingivalis*, выявленная в тканевых срезах, сопровождается активацией фиброзообразующих путей, включая TGF- β 1 и галектин-3. Протеазы, транспортируемые везикулами внешней мембраны *P. gingivalis*, нарушают инсулинзависимую сигнализацию в гепатоцитах [64]. Клинические данные показывают, что устранение *P. gingivalis* приводит к снижению воспаления и фиброза печени. Терапия пародонта может оказывать системный противовоспалительный эффект, снижая уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) у пациентов с МАЖБП и улучшая состояние микробиоты [65].

У пациентов с циррозом печени наблюдается характерное увеличение численности микробиоты ротовой полости в кишечнике, что связано с нарушением секреции желчи и желудочной кислоты. Метагеномные исследования выявили преобладание бактерий ротовой полости в кишечной микробиоте при циррозе, а системная терапия для лечения заболеваний пародонта способствует снижению эндотоксемии и нормализации микробного метаболизма [66].

Что касается гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), то она часто развивается на фоне хронических заболеваний печени, включая МАЖБП. Изменения в микробиоме полости рта у пациентов с ГЦК включают снижение альфа-разнообразия и увеличение доли таксонов, таких как *Syano bacteria*, продуцирующих гепатотоксины (например, микроцистины), которые могут играть роль в канцерогенезе печени [67]. *P. gingivalis*, *Fusobacteria* и другие патогены также чаще выявляются при ГЦК. В совокупности данные подтверждают наличие взаимосвязи между микробиотой ротовой

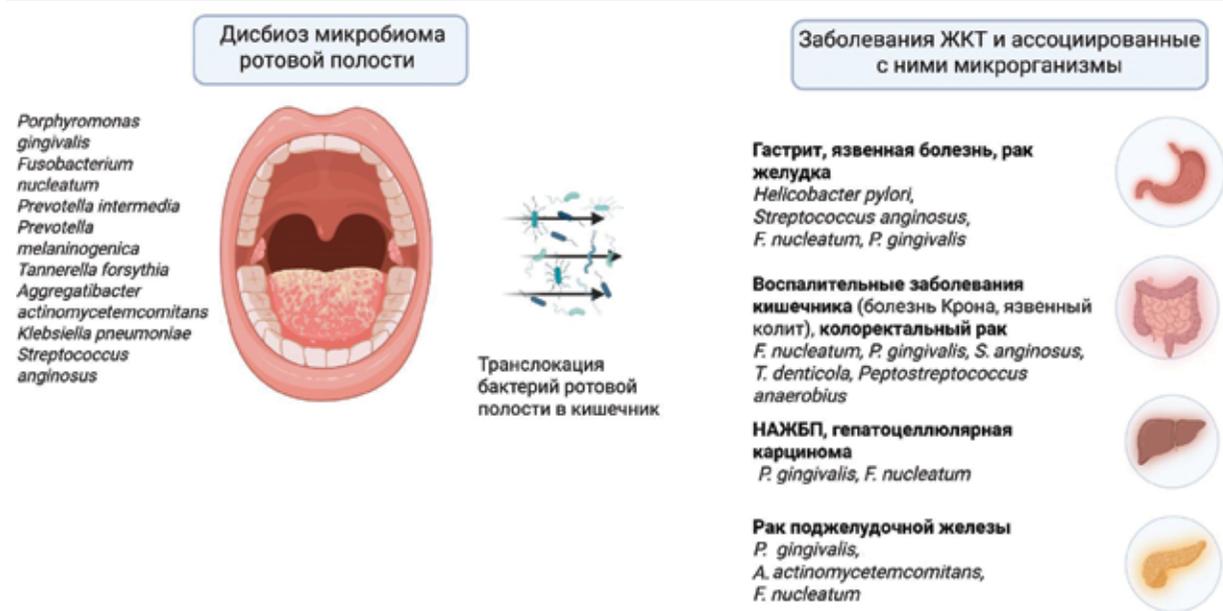
полости, кишечника и функцией печени, подчеркивая значимость концепции оси «рот – кишечник – печень» в патогенезе заболеваний печени и потенциал терапии, направленной на восстановление микробного гомеостаза [68].

При раке поджелудочной железы выявлены характерные изменения состава орального микробиома: у пациентов наблюдается снижение количественного содержания *Neisseria elongata*, *S. mitis*, *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* наряду с повышением уровня *Granulicatella adiacens* и представителей рода *Leptotrichia*. Эти данные свидетельствуют о возможной этиопатогенетической связи между дисбиозом оральной микробиоты и развитием рака поджелудочной железы [69]. Увеличение количества *Capnocytophaga*, *Citrobacter*, *Haemophilus* и *Parvimonas* также наблюдалось в микросреде опухолей поджелудочной железы, при этом для некоторых из них показана онкогенная активность в других органах [70]. На рисунке представлены патогены, характерные для дисбиоза микробиома ротовой полости и заболеваний ЖКТ.

Возможности профилактики и терапии

Микробиом ротовой полости играет важную роль в патогенезе заболеваний полости рта и ЖКТ, однако механизмы его влияния на указанные патологии остаются недостаточно изученными, а эффективные клинические подходы к лечению пока не разработаны. Современные стратегии профилактики и терапии таких заболеваний включают устранение патогенных микробов, применение антибиотиков, пребиотиков, генной инженерии, систем таргетной доставки и коррекцию образа жизни [71].

Микробиом оказывает значительное влияние на устойчивость опухолей к химиотерапии и иммунотерапии. В частности, *F. nucleatum* способствует резистентности колоректального рака к оксалиплатину через индукцию аутофагии и снижение уровня miR-4802 и miR-18a, регулирующих экспрессию генов [72]. Механическая гигиена полости рта, включая чистку зубов, способствует снижению количества пародонтопатогенов, однако ее неспецифичность может приводить к потере полезной микрофлоры. Это обосновывает необходимость точечной антибактериальной терапии, предпочтительно местной, что позволяет повысить концентрацию препаратов в очаге инфекции и снизить системные побочные эффекты [73]. Применение антибиотиков, например комбинации амоксициллина и метронидазола, демонстрирует эффективность в снижении уровня *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. forsythia*, однако сопровождается риском развития резистентности, особенно при длительном применении, как показано у детей, получающих амоксициллин [74]. Микробиом полости рта подвержен влиянию пищевых привычек. Употребление чая связано с увеличением разнообразия микрофлоры, включая таксоны, такие как *Fusobacterium*, тогда как потребление кофе не оказывает значимого влияния. Курение ассоциировано с изменениями микробного состава, включая снижение *Proteobacteria* и увеличение *Streptococcus*, что



Взаимосвязь дисбиоза микробиома ротовой полости с заболеваниями ЖКТ

указывает на потенциально неблагоприятное влияние на микробиоту и общее состояние здоровья [75].

Пробиотики, определяемые как живые микроорганизмы, оказывающие положительное воздействие на здоровье хозяина, находят все большее применение в стоматологии. Они способствуют росту полезных бактерий, подавлению патогенов и регуляции иммунного ответа [76]. Пробиотики, такие, как *Streptococcus salivarius* M18 и K12, *Lactobacillus plantarum*, *L. reuteri*, *L. salivarius* и *Bifidobacterium lactis*, доказали свою эффективность в подавлении патогенов, предотвращении воспаления и кариеса. *S. salivarius* продуцирует бактериоцины и оказывает противовоспалительное действие, взаимодействуя с эпителием десны. *L. reuteri* и *L. salivarius* уменьшают галитоз и кариесогенность вследствие ингибирования роста *S. mutans* и снижения кислотности зубного налета [77]. *B. lactis* HN019 улучшает пародонтальные показатели и снижает уровни воспалительных цитокинов, а *L. plantarum* подавляет рост *S. mutans* и *Candida albicans*, нарушая формирование биопленок [78].

Пептиды, короткие цепочки аминокислот, приобретают все большее значение в стоматологии благодаря своим антимикробным, реминерализующим и противовоспалительным свойствам [79]. Антимикробные пептиды (AMP), такие как дефензины и кателицидины, селективно нарушают мембраны микробных клеток, сохраняя при этом целостность эукариотических клеток. Естественные пептиды слюны, например гистатины, оказывают фунгицидное действие, особенно против *C. albicans*, через образование пор в мембранах патогенов и выведение ионов, таких как калий. Пептид P11-4 представляет собой инновационное средство для реминерализации зубной эмали: он формирует структуру, способствующую осаждению гидроксиапатита и восстановлению твердых тканей зуба, особенно в сочетании с фторидами [80].

Заключение

Современные данные свидетельствуют, что микриом ротовой полости не только представляет собой локальную экосистему, обеспечивающую гомеостаз полости рта, но и оказывает системное влияние, в частности на состояние ЖКТ. Нарушения его состава и функциональной активности ассоциированы с развитием широкого спектра заболеваний ЖКТ, включая гастрит, язвенную болезнь, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и колоректальный рак. Одним из ключевых патогенетических механизмов является миграция периодонтопатогенных бактерий, таких как *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* и *T. forsythia*, из ротовой полости в кишечник, где они способны нарушать локальный микробный баланс, индуцировать воспаление, модулировать иммунные реакции и изменять метаболические процессы. Кроме того, растет интерес к роли оральной микробиоты в формировании устойчивости к терапии злокачественных новообразований ЖКТ вследствие инактивации препаратов, изменения барьерной функции и влияния на опухолевое микроокружение. В этом контексте микриом ротовой полости рассматривается как перспективный биомаркер и терапевтическая мишень. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения причинно-следственных связей и разработки персонализированных стратегий микриомной коррекции в клинической практике. ☉

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Источник финансирования

Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания FGMF-2025-0003.

Литература

1. Zhang Y, Wang X., Li H., et al. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 99: 883–893.
2. Borrego-Ruiz A., Borrego J.J., Borrego-Ruiz A., et al. Human oral microbiome and its influence on mental health and brain disorders. *AIMS Microbiol.* 2025; 11 (2): 242–294.
3. Bowen W.H., Burne R.A., Wu H., et al. Oral biofilms: pathogens, matrix and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (3): 229–242.
4. Sharma S., Mohler J., Mahajan S.D., et al. Microbial biofilm: a review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms.* 2023; 11 (6): 1614.
5. Thurnheer T., Karygianni L., Flury M., et al. *Fusobacterium* species and subspecies differentially affect the composition and architecture of supra- and subgingival biofilms models. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1716.
6. Li X., Liu Y., Yang X., et al. The oral microbiota: community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 895537.
7. Hu W., Chen S., Zou X., et al. Oral microbiome, periodontal disease and systemic bone-related diseases in the era of homeostatic medicine. *J. Adv. Res.* 2024; S2090-1232(24)00362-X.
8. Georges F.M., Do N.T., Seleem D. Oral dysbiosis and systemic diseases. *Front. Dent. Med. Frontiers.* 2022; 3: 1–7.
9. Santonocito S., Giudice A., Polizzi A., et al. A cross-talk between diet and the oral microbiome: balance of nutrition on inflammation and immune system's response during periodontitis. *Nutrients.* 2022; 14 (12): 2426.
10. Akimbekov N.S., Digel I., Yerezhpov A.Y., et al. Nutritional factors influencing microbiota-mediated colonization resistance of the oral cavity: a literature review. *Front. Nutr.* 2022; 9: 1029324.
11. Wu J., Peters B.A., Dominianni C., et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J. Nature Publishing Group.* 2016; 10 (10): 2435–2446.
12. Lertpimonchai A., Rattanasiri S., Arj-Ong Vallibhakara S., et al. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. Dent. J.* 2020; 67 (6): 332–343.
13. Pisano M., Giordano F., Sangiovanni G., et al. The Interaction between the oral microbiome and systemic diseases: a narrative review. *Microbiol. Res. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2023; 14 (4): 1862–1878.
14. Kashyap B., Padala S.R., Kaur G., et al. *Candida albicans* induces oral microbial dysbiosis and promotes oral diseases. *Microorganisms.* 2024; 12 (11): 2138.
15. Park S.-Y., Hwang B.-O., Lim M., et al. Oral-gut microbiome axis in gastrointestinal disease and cancer. *Cancers.* 2021; 13 (9): 2124.
16. Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Hein R., et al. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J. Dent Res.* 2020; 99 (9): 1021–1029.
17. Sarker S.A., Ahmed T., Brüssow H. Hunger and microbiology: is a low gastric acid-induced bacterial overgrowth in the small intestine a contributor to malnutrition in developing countries? *Microb. Biotechnol.* 2017; 10 (5): 1025–1030.
18. Montanari E., Bernardo G., Le Noci V., et al. Biofilm formation by the host microbiota: a protective shield against immunity and its implication in cancer. *Mol. Cancer.* 2025; 24 (1): 148.
19. Bao J., Li L., Zhang Y., et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int. J. Oral Sci. Nature Publishing Group.* 2022; 14 (1): 1–11.
20. Liao C., Rolling T., Djukovic A., et al. Oral bacteria relative abundance in faeces increases due to gut microbiota depletion and is linked with patient outcomes. *Nat. Microbiol.* 2024; 9 (6): 1555–1565.
21. Xu Q., Wang W., Li Y., et al. The oral-gut microbiota axis: a link in cardiometabolic diseases. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025; 11: 11.
22. Tortora S.C., Agurto M.G., Martello L.A. The oral-gut-circulatory axis: from homeostasis to colon cancer. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1289452.
23. Chopra A., Franco-Duarte R., Rajagopal A., et al. Exploring the presence of oral bacteria in non-oral sites of patients with cardiovascular diseases using whole metagenomic data. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 2024; 14 (1): 1476.
24. Zeng J., He Z., Wang G., et al. Interaction between microbiota and immunity: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and new therapeutic opportunities. *MedComm.* 2025; 6 (7): e70265.
25. He H., Hao Y., Fan Y., et al. The interaction between innate immunity and oral microbiota in oral diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19 (4): 405–415.
26. Dickson I. Oral bacteria: a cause of IBD? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15 (1): 5–5.
27. Aleksijević L.H., Aleksijević M., Škrlec I., et al. *Porphyromonas gingivalis* virulence factors and clinical significance in periodontal disease and coronary artery diseases. *Pathogens.* 2022; 11 (10): 1173.
28. Muñoz-Medel M., Pinto M.P., Goralsky L., et al. *Porphyromonas gingivalis*, a bridge between oral health and immune evasion in gastric cancer. *Front. Oncol.* 2024; 14: 1403089.
29. Rajasekaran J.J., Krishnamurthy H.K., Bosco J., et al. Oral Microbiome: a review of its impact on oral and systemic health. *Microorganisms.* 2024; 12 (9): 1797.
30. Lu Y., Li Z., Peng X. Regulatory effects of oral microbe on intestinal microbiota and the illness. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13: 1093967.
31. Li T.H., Qin Y., Sham P.C., et al. Alterations in gastric microbiota after *H. pylori* eradication and in different histological stages of gastric carcinogenesis. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 44935.

32. Chen M., Fan H.-N., Chen X.-Y., et al. Alterations in the saliva microbiome in patients with gastritis and small bowel inflammation. *Microb. Pathog.* 2022; 165: 105491.
33. Cui J., Cui H., Yang M., et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade. *Protein Cell.* 2019; 10 (7): 496–509.
34. Bakhti S.Z., Latifi-Navid S. Oral microbiota and *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: what do we know and where next? *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1): 71.
35. Yang J., Zhou X., Liu X., et al. Role of the gastric microbiome in gastric cancer: from carcinogenesis to treatment *Front. Microbiol.* 2021; 12: 641322.
36. Dong T., Lan X., Fan B., et al. Gastric bacteria as potential biomarkers for the diagnosis of atrophic gastritis. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50 (1): 655–664.
37. Chen X., Wang N., Wang J., et al. The interactions between oral-gut axis microbiota and *Helicobacter pylori*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 914418.
38. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przeegląd Gastroenterol.* 2019; 14 (1): 26–38.
39. Reyes V.E. *Helicobacter pylori* and its role in gastric cancer. *Microorganisms.* 2023; 11 (5): 1312.
40. Liu F., Tang S.-J., Li Z.-W., et al. Poor oral health was associated with higher risk of gastric cancer: evidence from 1431677 participants. *World J. Gastrointest. Surg.* 2024; 16 (2): 585–595.
41. Xia R., Jiang Z., Zhou Y., et al. Oral microbiota and gastric cancer: recent highlights and knowledge gaps. *J. Oral Microbiol.* 2024; 16 (1): 2391640.
42. Wu F., Yang L., Hao Y., et al. Oral and gastric microbiome in relation to gastric intestinal metaplasia. *Int. J. Cancer.* 2022; 150 (6): 928–940.
43. Chen Y., Lei L., Xia M., et al. The association between oral microbiome and gastric precancerous lesions. *mSystems.* 10 (1): e01322–24.
44. Liu X., Gao Z., Sun C., et al. The potential role of *P. gingivalis* in gastrointestinal cancer: a mini review. *Infect. Agent. Cancer.* 2019; 14 (1): 23.
45. Harrandah A.M., Chukkapalli S.S., Bhattacharyya I., et al. Fusobacteria modulate oral carcinogenesis and promote cancer progression. *J. Oral Microbiol.* Taylor & Francis. 2021; 13 (1): 1849493.
46. Hu Z., Zhang Y., Li Z., et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget. Impact Journals.* 2016; 7 (41): 66700–66712.
47. Chen X., Xian B., Wei J., et al. Predictive value of the presence of *Prevotella* and the ratio of *Porphyromonas gingivalis* to *Prevotella* in saliva for esophageal squamous cell carcinoma. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 997333.
48. Neurath M.F., Artis D., Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2025; 10 (6): 573–592.
49. Han Y., Wang B., Gao H., et al. Insight into the relationship between oral microbiota and the inflammatory bowel disease. *Microorganisms.* 2022; 10 (9): 1868.
50. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (7): 426–440.
51. Huang X., Li Y., Zhang J., et al. Linking periodontitis with Inflammatory bowel disease through the oral-gut axis: the potential role of *porphyromonas gingivalis*. *Biomedicines.* 2024; 12 (3): 685.
52. Byrd K.M., Gulati A.S. The “Gum-Gut” axis in inflammatory bowel diseases: a hypothesis-driven review of associations and advances. *Front. Immunol.* 2021; 12: 620124.
53. Tanwar H., Gnanasekaran J.M., Allison D., et al. Unravelling the oral-gut axis: interconnection between periodontitis and inflammatory bowel disease, current challenges, and future perspective. *J. Crohns Colitis.* 2024; 18 (8): 1319–1341.
54. Elzayat H., Malik T., Al-Awadhi H., et al. Deciphering salivary microbiome signature in Crohn’s disease patients with different factors contributing to dysbiosis. *Sci. Rep. Nature Publishing Group.* 2023; 13 (1): 19198.
55. Abed J., Emgård J.E.M., Zamir G., et al. Fap2 mediates fusobacterium nucleatum colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. *Cell. Host. Microbe.* 2016; 20 (2): 215–225.
56. Yáñez L., Soto C., Tapia H., et al. Co-Culture of *P. gingivalis* and *F. nucleatum* synergistically elevates IL-6 expression via TLR4 signaling in oral keratinocytes: 7. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (7): 3611.
57. Zhou Y., Meyle J., Groeger S. Periodontal pathogens and cancer development. *Periodontol.* 2024; 96 (1): 112–149.
58. Yang Y., Cai Q., Shu X.-O., et al. Prospective study of oral microbiome and colorectal cancer risk in low-income and african american populations. *Int. J. Cancer.* 2019; 144 (10): 2381–2389.
59. Dadgar-Zankbar L., Elahi Z., Shariati A., et al. Exploring the role of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer: implications for tumor proliferation and chemoresistance. *Cell. Commun. Signal.* 2024; 22: 547.
60. Al Hashmi K., Giglio R.V., Pantea Stoian A., et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: current therapeutic strategies. *Front. Nutr.* 2024; 11: 1355732.
61. Huang M., Zhang X., Zhou R., et al. Advances in the study of oral microbiota and metabolism associated fatty liver disease: a systematic review.
62. Sharma S., Tiwari N., Tanwar S.S. The current findings on the gut-liver axis and the molecular basis of NAFLD/NASH associated with gut microbiome dysbiosis. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2025.
63. Hsu C., Schnabl B. The gut-liver axis and gut microbiota in health and liver disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21 (11): 719–733.

64. Porphyromonas gingivalis is a risk factor for the development of nonalcoholic fatty liver disease via ferroptosis. *Microbes Infect.* 2023; 25 (1–2): 105040.
65. Kamata Y, Kessoku T, Shimizu T, et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2022; 13 (11): e00520.
66. Albuquerque-Souza E., Sahingur S.E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. *Periodontol.* 2000. 2022; 89 (1): 125–141.
67. Hernandez B.Y., Zhu X., Risch H.A., et al. Oral Cyanobacteria and hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2022; 31 (1): 221–229.
68. Wang T., Ishikawa T., Sasaki M., et al. Oral and gut microbial dysbiosis and non-alcoholic fatty liver disease: the central role of Porphyromonas gingivalis. *Front. Med. Frontiers*, 2022; 9: 822190.
69. Farrell J.J., Zhang L., Zhou H., et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012; 61 (4): 582–588.
70. Kabwe M., Dashper S., Tucci J. The Microbiome in pancreatic cancer-implications for diagnosis and precision bacteriophage therapy for this low survival disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 871293.
71. Oliveira M., Antunes W., Mota S., et al. An overview of the recent advances in antimicrobial resistance. *Microorganisms.* 2024; 12 (9): 1920.
72. Yu T., Guo F., Yu Y., et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy. *Cell.* 2017; 170 (3): 548–563.e16.
73. Sälzer S., Graetz C., Dörfer C.E., et al. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease. *Periodontol.* 2020; 84 (1): 5–44.
74. Dabija Wolter G., Al Zubaydi S.S., Mohammed M.M.A., et al. The effect of metronidazole plus amoxicillin or metronidazole plus penicillin V on periodontal pathogens in an in vitro biofilm model. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2018; 4 (1): 6–12.
75. Peters B.A., McCullough M.L., Purdue M.P., et al. Association of coffee and tea intake with the oral microbiome: results from a large cross-sectional study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2018; 27 (7): 814–821.
76. Sarita B., Samadhan D., Hassan M.Z., et al. A comprehensive review of probiotics and human health-current prospective and applications. *Front. Microbiol. Frontiers*, 2025. 15: 1487641.
77. Allaker R.P., Stephen A.S. Use of probiotics and oral health. *Curr. Oral Health Rep.* 2017; 4 (4): 309–318.
78. Zeng Y., Fadaak A., Alomeir N., et al. Lactobacillus plantarum disrupts S. mutans-C. albicans cross-kingdom biofilm. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 872012.
79. Czarnowski M., Wnorowska U., Łuckiewicz M., et al. Natural antimicrobial peptides and their synthetic analogues for effective oral microflora control and oral infection treatment – the role of ceragenins in the development of new therapeutic methods. *Pharmaceuticals.* 2024; 17 (12): 1725.
80. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules.* 2018; 8 (1): 4.

The Role of Oral Microbiota in the Development of Gastrointestinal Diseases

G.E. Leonov¹, A.V. Starodubova, PhD^{1,2}

¹ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Georgy E. Leonov, golerus@gmail.com

The oral microbiome represents one of the most diverse microbial ecosystems in the human body, comprising over 700 bacterial species. Its balance can be disrupted by various endogenous and exogenous factors, such as genetic predisposition, chronic diseases, and age-related changes, contributing to dysbiosis and inflammatory processes. The "oral-gut axis" concept reflects the interconnection between the microbial communities of the oral cavity and the gastrointestinal tract, which interact via enteral and hematogenous transmission routes as well as immune mechanisms. Oral microorganisms can migrate to different segments of the gastrointestinal tract, influencing the composition of the gut microbiota, intestinal barrier integrity, and immune responses. Oral dysbiosis has been associated with gastric pathologies, including gastritis, precancerous lesions, and gastric cancer. The translocation of oral bacteria to the gut may lead to the competitive displacement of commensal microbiota and a reduction in microbial diversity. The oral microbiome, particularly Porphyromonas gingivalis, has been implicated in the development of non-alcoholic fatty liver disease through gut colonization and activation of fibrogenic pathways. In pancreatic cancer, specific alterations in the oral microbiome have been identified, including a decrease in Neisseria elongata and Streptococcus mitis and an increase in Granulicatella adiacens. This review summarizes current evidence on the relationship between oral dysbiosis and gastrointestinal diseases, emphasizing the importance of maintaining oral health for the prevention of systemic disorders.

Keywords: microbiome, oral-gut axis, P. gingivalis, F. nucleatum, colorectal cancer

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Балтийский
федеральный
университет
им. Иммануила Канта,
Калининград

² Омский
государственный
медицинский
университет

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

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

⁵ Российский
университет
медицины, Москва

Современные возможности эндоскопической диагностики целиакии: от макроскопических признаков до искусственного интеллекта

С.В. Щелоченков, к.м.н.^{1,2}, И.В. Егорова, к.м.н.³, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{3,4,5},
Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.^{4,5}, С.Н. Бельдиев, к.м.н.³

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

Для цитирования: Щелоченков С.В., Егорова И.В., Бордин Д.С. и др. Современные возможности эндоскопической диагностики целиакии: от макроскопических признаков до искусственного интеллекта. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 78–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-78-85

Целиакия, распространенность которой достигает 1% в популяции, может манифестировать в любом возрасте, включая пожилых пациентов. Несмотря на разработанные клинические рекомендации и согласительные документы, заболевание часто остается нераспознанным в течение длительного времени, что обусловлено как неспецифичностью клинических проявлений, так и недостаточной настороженностью врачей в отношении внекишечных симптомов. При этом своевременная диагностика и назначение безглютеновой диеты способствуют быстрому улучшению состояния пациентов и восстановлению слизистой оболочки тонкого кишечника, купированию гастроинтестинальных и системных проявлений. Важную роль в повышении выявляемости целиакии играет эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки с оценкой характерных визуальных изменений и обязательной биопсией. Современные эндоскопические методы и технологии машинного обучения позволяют обнаруживать патологические изменения слизистой даже при частичной и неравномерной атрофии ворсинок тонкого кишечника.

Ключевые слова: целиакия, глютеновая энтеропатия, глютен, глиадин, атрофия ворсинок, хромоэндоскопия, увеличительная эндоскопия

Введение

Целиакия, ранее считавшаяся редким заболеванием с исключительно детской манифестацией, в настоящее время признана достаточно распространенной патологией с популяционной частотой около 1%. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о возможности дебюта клинических проявлений в любом возрастном периоде, включая пожилой возраст [1]. Основные подходы к диагностике уточнены и оформлены в согласительных документах и клинических рекомендациях профильных сообществ [2, 3]. Тем не менее заболевание по-прежнему остается недодиагностированным, прежде всего в группах так называемой неклассической или бессимптомной целиакии, не только ввиду слабой выраженности или неспецифичности кишечных

симптомов, но и в силу отсутствия настороженности узких специалистов в отношении внекишечных проявлений, которые могут превалировать в клинической картине или же быть единственным симптомом заболевания. В то время как своевременная диагностика и одномоментный переход на безглютеновый рацион в большинстве случаев позволяют добиться быстрого регресса симптомов и восстановления слизистой тонкого кишечника. Повысить выявляемость целиакии при малосимптомном или «неклассическом» течении могла бы более детальная оценка врачом-эндоскопистом комплекса визуальных признаков заболевания с обязательной биопсией у пациентов, обратившихся для проведения рутинного эндоскопического исследования по поводу диспепсии или для скрининга.



Клинические проявления

Целиакия рассматривается как постоянная иммуноопосредованная реакция на глютен, содержащийся в пшенице, ячмене и ржи [4]. Первоначально целиакия считалась однородным заболеванием с клиническими проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта, проявляющимися прежде всего симптомами мальабсорбции – диареей, стеатореей, задержкой роста и потерей веса. Такая клиническая картина глютенной энтеропатии исторически описывалась в литературе как «типичная», а нарушения со стороны других органов и систем – как «атипичная» целиакия. Сегодня целиакия уже не рассматривается как изолированное кишечное расстройство, скорее, как заболевание, имеющее широкий спектр клинических проявлений, когда в патологический процесс может вовлекаться практически любой орган или система организма. И несмотря на то что диарея и вздутие живота продолжают рассматриваться как типичные симптомы целиакии, большинство пациентов имеют другие, не гастроинтестинальные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, частая головная боль и мигрень, нейрорихиатрические симптомы или необъяснимое повышение уровня печеночных ферментов [5–10]. Частота встречаемости данных признаков в совокупности превосходит частоту встречаемости диареи как основного симптома целиакии, что логично привело к смене терминологии. Целиакия не рассматривается более как типичная и атипичная, но определяются ее классическая и неклассическая формы. Отсутствие какого-либо характерного клинического симптома целиакии обуславливает комплексный подход в диагностике данного заболевания, включая серологические тесты и гистологический анализ биоптатов тонкого кишечника у лиц с признаками или симптомами, подозрительными на целиакию. За прошедшие годы было выявлено несколько серологических маркеров целиакии, обладающих различной диагностической точностью, но только три из них – антитела к тканевой трансглутаминазе, антиэндомизимальные и антитела к деамидированным пептидам глиадина в настоящее время оцениваются в повседневной клинической практике [11]. Сывороточный иммуноглобулин А (IgA) к тканевой трансглутаминазе признан как наиболее чувствительный тест и рекомендован в качестве скринингового маркера в международных и отечественных руководствах [12]. Антиэндомизимальные антитела IgA, почти на 100% специфичные для целиакии, менее чувствительны, дороги и более зависимы от оператора, что делает данный маркер идеальным тестом второй линии серологической диагностики [13]. Диагностическая ценность антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе и эндомизису резко ограничена у пациентов с сопутствующим дефицитом общего IgA, в связи с чем требуется изучение у данной группы пациентов соответствующих антител

класса IgG. Кроме того, до 2% пациентов с целиакией вообще не имеют циркулирующих серологических маркеров чувствительности к глютену, что определяется как серонегативная целиакия [14]. Все диагностические серологические исследования должны проводиться у пациентов, находящихся на диете, содержащей глютен. Генетическое исследование предполагает выявление наличия у пациента характерных аллелей *HLA-DQ2/DQ8*. Отрицательный результат генетического типирования имеет высокую прогностическую ценность, позволяя с высокой долей вероятности исключить целиакию. До 40% здорового населения имеют гаплотипы *HLA-DQ2/DQ8*, поэтому генетическое типирование может быть использовано только для исключения целиакии в сложных диагностических случаях и не может применяться в качестве скринингового метода диагностики [15]. В то же время показана потенциальная роль и редких комбинаций аллелей, что еще больше снижает прогностическую ценность данного метода диагностики [16]. Серологический скрининг позволяет выявлять людей с атипичными или едва заметными симптомами или даже бессимптомными случаями. Но из-за разнообразных клинических проявлений целиакии пациенты могут обращаться к другим специалистам, помимо гастроэнтерологов и педиатров, в том числе и для проведения рутинного эндоскопического исследования. И в этой ситуации нацеленность врача-эндоскописта на выявление минимальных/характерных макроскопических проявлений глютенной энтеропатии может стать основой для ранней диагностики заболевания.

Эндоскопическая диагностика

Современная эндоскопическая диагностика занимает важное место в выявлении макроскопических изменений тонкого кишечника, характерных для целиакии. Совершенствование методов эндоскопической визуализации позволило определить комплекс визуальных признаков заболевания, обладающих высокой диагностической значимостью по показателям чувствительности и специфичности.

Исторически первый макроскопический признак целиакии – исчезновение складок тонкой кишки – был идентифицирован почти 100 лет назад, в 30-х годах XX века, при помощи контрастной рентгенографии [17]. Однако качественный прорыв в диагностике заболевания произошел лишь с внедрением эндоскопических методов, позволивших осуществлять прямую визуализацию слизистой оболочки и выполнять прицельный забор биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки (ДПК) для морфологической верификации диагноза. Первыми описанными эндоскопическими признаками целиакии были фестончатость и исчезновение складок ДПК [18].

За время изучения целиакии диагностические подходы претерпели значительные изменения. Пер-



воначально всем пациентам с неспецифическими гастроинтестинальными жалобами выполняли дуоденальную биопсию во время эндоскопического исследования, однако впоследствии такой подход был признан неоптимальным. Исследование М.Т. Bardella и соавт. продемонстрировало низкую диагностическую значимость рутинной биопсии ДПК у пациентов с диспепсией: атрофия ворсинок была выявлена лишь в 0,5% случаев (трое из 517 пациентов) [19]. Сходные результаты были получены в другом исследовании, где рутинная дуоденальная биопсия позволила подтвердить диагноз целиакии только у 0,7% из 5347 пациентов с диспепсией и у 0,6% из 2974 пациентов с симптомами рефлюкса [17]. На основании полученных данных рутинное проведение дуоденальной биопсии у пациентов с неспецифическими желудочно-кишечными симптомами и низкой априорной вероятностью целиакии было признано нецелесообразным ввиду низкой диагностической эффективности и высоких экономических затрат.

Современные эндоскопические критерии целиакии включают такие структурные изменения, как атрофия слизистой (с визуализацией подслизистого сосудистого рисунка), мозаичный или микронодулярный рельеф, наличие трещин (линейных углублений между складками), уменьшение или полное исчезновение складок, а также уплощение или фестончатость складок Керкрина. Для каждого из этих признаков установлены соответствующие показатели чувствительности и специфичности [20]. Наиболее характерные изменения, как правило, локализуются в нисходящем отделе ДПК, тогда как патологические изменения в луковице описаны менее детально и оцениваются в меньшей степени в диагностических алгоритмах [19].

Следует отметить, что наблюдаемые макроскопические изменения слизистой оболочки не являются патогномоничными для целиакии и могут встречаться при других патологических состояниях. К их числу относятся: инфекционные заболевания (синдром избыточного бактериального роста (СИБР), ВИЧ-ассоциированная энтеропатия, лямблиоз); медикаментозные воздействия (прием олмесартана, микофенолата мофетила, метотрексата); аутоиммунные процессы (аутоиммунная энтеропатия, болезнь Крона); другие нозологии (тропическая спру, коллагеновая спру, общий вариабельный иммунодефицит, неклассифицированная спру) [21]. Таким образом, интерпретация эндоскопической картины требует дифференциального подхода с учетом возможных альтернативных диагнозов.

Что касается диагностической эффективности каждого маркера в отдельности, по данным ряда исследований, наиболее надежными признаками целиакии являются зубчатый вид складок, мозаичность (узловатость) слизистой и вид исчерченности, трещин слизистой оболочки. Высокая диагностическая точность указанных признаков

заставила некоторых авторов сделать вывод о том, что их отсутствие исключает диагноз целиакии [22]. Среди эндоскопических маркеров целиакии наименьшей диагностической надежностью обладает уменьшение или полное исчезновение складок в дистальном отделе ДПК. Как продемонстрировали S. Niveloni и соавт., согласованность в оценке данного признака между эндоскопистами оказалась существенно ниже ($\kappa = 0,41$), чем для таких критериев, как мозаичный рисунок слизистой ($\kappa = 0,76$) или фестончатость складок ($\kappa = 0,83$) [23]. Эти данные согласуются с результатами исследования Н. Reyes и соавт., подтвердившего, что изолированное выявление уменьшения дуоденальных складок при отсутствии других характерных эндоскопических признаков не может служить достоверным диагностическим критерием целиакии [24].

Помимо классических эндоскопических признаков целиакии описаны поражения слизистой луковицы ДПК в виде красных пятен, которые представляют собой небольшие, дискретные «красные пятна» без явных изменений окружающей слизистой. По сравнению с известными эндоскопическими маркерами целиакии поражения в виде «красных пятен» имели сопоставимую чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность и отрицательную прогностическую ценность 31, 94, 80 и 64% соответственно [25].

При эндоскопической диагностике целиакии специалисты сталкиваются с существенными диагностическими ограничениями, поскольку макроскопические изменения слизистой оболочки часто отсутствуют при начальных стадиях заболевания (гистологические изменения Marsh 1–2) и могут быть минимально выражены даже при частичной атрофии ворсин (Marsh 3a). Более того, неравномерное распределение патологических изменений по слизистой ДПК дополнительно снижает чувствительность визуальной оценки. Соответственно, нельзя в полной мере полагаться только на визуальные данные, а стратегия отказа от биопсии при нормальном виде ДПК пока не может быть принята [26]. Гистологическое исследование остается обязательным компонентом диагностического алгоритма при любом клиническом подозрении на целиакию, независимо от наличия или отсутствия эндоскопических маркеров заболевания.

Тем не менее распознавание эндоскопических маркеров целиакии остается важным. Согласно недавнему исследованию, почти у 10% пациентов с впервые установленным диагнозом целиакии в течение пяти лет, предшествующих верификации заболевания, проводилось как минимум одно эндоскопическое исследование, в ходе которого не были обнаружены характерные изменения слизистой оболочки и не осуществлялся забор биоптатов [27]. Вероятно, у части этих пациентов присутствовали эндоскопические признаки целиакии,



которые остались нераспознанными во время исследования, что могло способствовать отсроченной диагностике заболевания [28]. Кроме того, документирование наличия данных маркеров при эндоскопическом исследовании может играть важную роль в разрешении диагностических противоречий между результатами серологических и гистологических методов исследования.

Современные эндоскопические методики позволяют повысить точность визуализации признаков целиакии. Одним из широко используемых подходов является метод водной иммерсии, который заключается в заполнении просвета тонкого кишечника водой. Данная методика отличается простотой выполнения, безопасностью и отсутствием дополнительных финансовых затрат. Техника проведения включает аспирацию воздуха с последующим введением 90–150 мл воды в просвет ДПК. Это обеспечивает оптическое увеличение, улучшающее детализацию рельефа слизистой оболочки и визуализацию атрофии ворсинок. Процедура увеличивает длительность эндоскопии всего на 25–30 секунд по сравнению со стандартным исследованием. Метод водной иммерсии обладает значительным диагностическим потенциалом: повышает точность визуализации атрофических изменений, что может сократить количество необходимых биопсий; и, благодаря высокой специфичности метода, позволяет избежать биопсии у пациентов с высокой предгестивной вероятностью целиакии и эндоскопически подтвержденной полной атрофией ворсинок [29].

Следует отметить, что из-за простоты и быстроты выполнения, а также из-за высокой надежности методики в оценке ворсинок ДПК метод водной иммерсии потенциально может использоваться в качестве рутинной процедуры во время традиционной эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В проспективном исследовании 396 пациентов с диспепсией чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность метода водной иммерсии для выявления атрофии ворсинок составили 90,9; 99,5; 83,3 и 99,7% соответственно [30].

Хромозендоскопия

Хромозендоскопия с использованием различных красителей широко используется и доказала свою эффективность (для улучшения визуализации различных патологических изменений слизистой верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта) прежде всего в диагностике ранних неоплазий и предраковых состояний, однако ее эффективность в диагностике целиакии остается недостаточно изученной. Имеющиеся данные демонстрируют противоречивые результаты: исследование S. Niveloni и соавт. показало, что применение метиленового синего не обеспечивает преимуществ в визуализации изменений слизистой по сравнению со стандартной эндо-

скопией [23]. В противоположность этим данным M.W. Bonatto и соавт. разработали эндоскопическую классификацию, основанную на использовании 0,5% раствора индигокармина с увеличением, что позволило улучшить визуализацию атрофии ворсинок. Авторы продемонстрировали повышение уровня соответствия между эндоскопическими и гистологическими заключениями при применении данной методики [31]. Эти противоречивые результаты указывают на необходимость дальнейших исследований для определения: оптимальных красителей для хромоэндоскопии при целиакии; стандартизированных протоколов визуализации; объективных критериев интерпретации полученных данных.

Особый интерес представляет интеграция хромоэндоскопии с технологиями оптического увеличения и цифровой обработки изображений, что может существенно повысить диагностическую эффективность при целиакии. В исследовании P. Iovino и соавт. оценивали диагностическую точность увеличительной эндоскопии и хромоэндоскопии с индигокармином у пациентов с трудной диагностикой (несогласованные результаты серологических тестов и/или влияние безглютеновой диеты, начатой до постановки диагноза целиакии). Была показана высокая точность диагностики целиакии (площадь под ROC = 0,99), в группе со сложной диагностикой точность эндоскопии была ниже (площадь под ROC = 0,83), но она увеличилась после исключения результатов пациентов с целиакией на безглютеновой диете (площадь под ROC = 0,88) [32].

Технологии улучшенного изображения

Современные технологии улучшенного изображения активно применяются в эндоскопической диагностике патологий желудочно-кишечного тракта, включая целиакию. Наиболее изученной является узкоспектральная визуализация NBI (Narrow Band Imaging), однако в клинической практике также используются и другие методы, такие как i-SCAN и FICE, эффективность которых подтверждена рядом исследований.

NBI обычно используется для оценки полипов, пищевода Барретта и раннего рака желудка. Однако ее редко используют для оценки слизистой оболочки ДПК за пределами экспертных центров и клинических исследований. Технология NBI обеспечивает высокую контрастность изображения благодаря избирательному взаимодействию света с тканями: излучение определенной длины волны отражается слизистой оболочкой, но поглощается гемоглобином в сосудах, что подчеркивает их архитектуру. Многочисленные исследования подтверждают диагностическую значимость данного метода, особенно в дифференциации неопластических и доброкачественных поражений желудочно-кишечного тракта. Именно искажение микроструктуры и сосудистого рисунка слизистой



ДПК, наблюдаемое при различной степени атрофии ворсинок, имеет потенциал для оптической диагностики целиакии даже на ранних стадиях. В метаанализе было показано, что NBI имеет суммарную чувствительность 93% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 81–98%) и суммарную специфичность 95% (95% ДИ 92–98%) для обнаружения атрофии ворсинок [28].

Предварительные исследования современных систем виртуальной хромоэндоскопии демонстрируют их потенциальную эффективность в диагностике целиакии: система Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy (FICE) в сочетании с оптическим увеличением показала 100% точность в оценке структуры кишечных ворсин; технология i-SCAN (Pentax Medical, Япония) продемонстрировала высокую диагностическую ценность при выявлении полной атрофии ворсинок [33, 34]. Однако следует отметить, что полученные результаты требуют сторонней валидации. В настоящее время отсутствуют исследования, подтверждающие воспроизводимость этих данных, необходимы масштабные клинические испытания для оценки диагностической эффективности технологий в рутинной практике.

Эндоскопия с увеличением

Новое поколение эндоскопических инструментов – эндоскопы с увеличением (или «зумом») – может обеспечить увеличенные изображения (до 100–135 раз) с высоким разрешением, улучшая детализацию по сравнению с обычной эндоскопией. В нескольких исследованиях оценивали роль эндоскопии с увеличением в диагностике целиакии. Первое исследование, в котором сообщалось о точности эндоскопического увеличения для обнаружения атрофии ворсинок, показало впечатляющие результаты с чувствительностью 95% и специфичностью 99% [30]. В другом исследовании эндоскопия с увеличением имела более высокую чувствительность в обнаружении атрофии ворсинок по сравнению с эндоскопией с высоким разрешением в белом свете (86,4% в сравнении с 78,4%, $p = 0,0005$) [35].

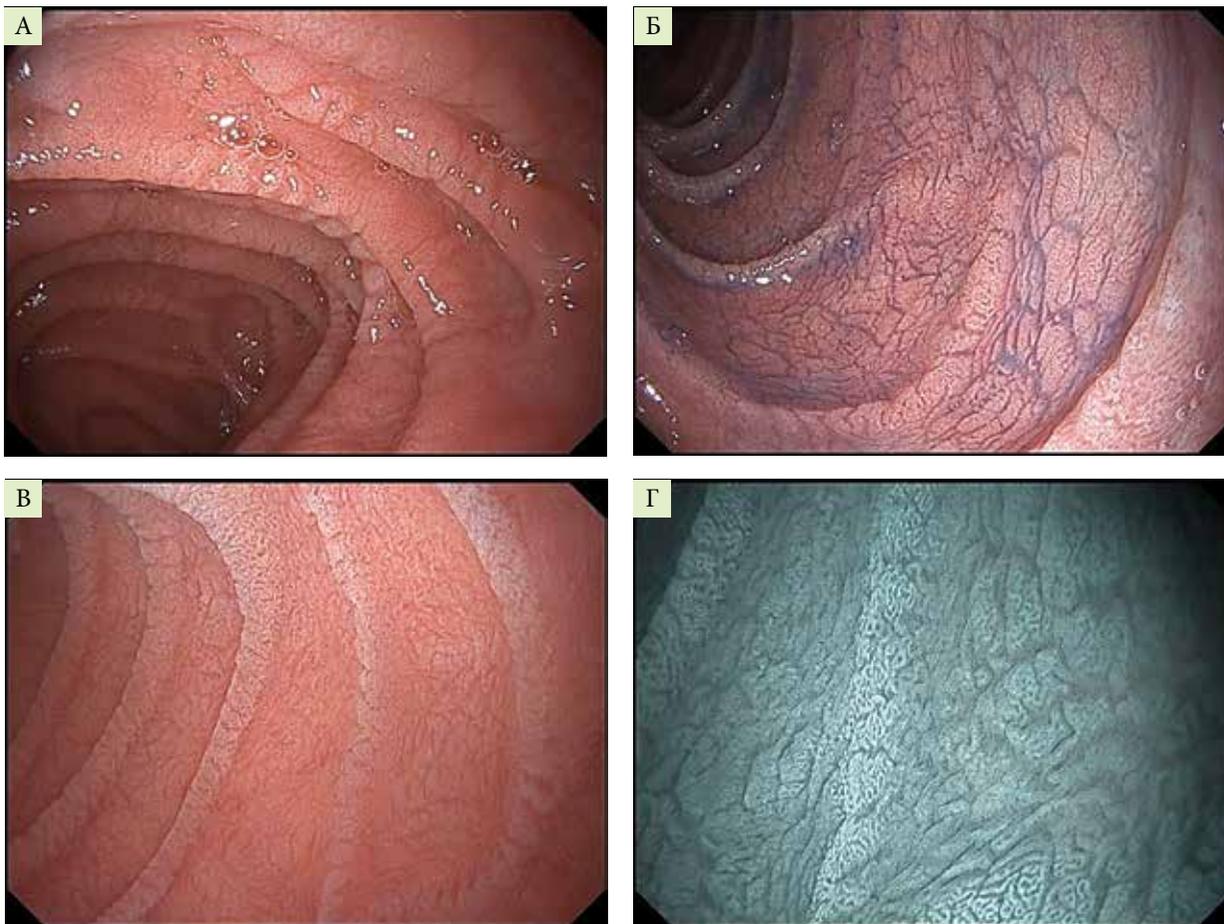
Роль увеличительной эндоскопии в сочетании с водной иммерсией в диагностике целиакии была проанализирована в рамках исследования R. Badreldin и соавт.: чувствительность составила 90,7%, специфичность – 62,9%, положительная прогностическая ценность – 83% и отрицательная прогностическая ценность – 77,2% для диагностики любой степени атрофии ворсинок [36]. G. Cammarota и соавт. исследовали сочетание эндоскопии с увеличением и техники водной иммерсии у пациентов с подозрением на заболевание ДПК, показав 100% соответствие с морфологическими заключениями для верификации отсутствия или наличия ворсинок. Чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для обнаружения полной атрофии ворсинок

составили 100%, но цифры были значительно ниже для диагностики частичной атрофии ворсинок и нормальной ворсинок [30].

Современные исследования демонстрируют высокий потенциал компьютерного анализа эндоскопических изображений для диагностики различных заболеваний, включая целиакию. A. Molder и соавт. применили алгоритмы машинного обучения и глубокого обучения для диагностики целиакии на основании эндоскопических признаков. При использовании морфологической диагностики в качестве стандарта была отмечена высокая диагностическая точность для всех протестированных алгоритмов, при этом многослойная сверточная нейронная сеть имела наилучшую производительность с чувствительностью 99,67% и положительной прогностической ценностью 98,07% [37].

Клиническое наблюдение

Пациентка 35 лет обратилась с жалобами на хроническую диарею до четырех раз в сутки, выраженный метеоризм. Жалобы имели стойкий рецидивирующий характер, сохранялись, несмотря на многократные курсы антибактериальных препаратов, полиферментов и энтеросорбентов. Гинекологический анамнез: привычное невынашивание беременности – наблюдалась у репродуктолога, проводилась подготовка к ЭКО. По результатам ранее выполненного обследования: фекальный кальпротектин – в пределах нормы, видеокколоноскопия – без органической патологии, диагностирован СИБР в тонком кишечнике (положительный водородно-метановый дыхательный тест). В рамках обследования перед ЭКО выполнена эзофагогастроуденоскопия. Эндоскопические находки: пищевод и желудок без грубой органической патологии, луковица ДПК – узловатая трансформация слизистой, уплощение складок. Постбульбарные отделы ДПК: выраженный мозаичный рисунок слизистой, субэпителиальные линейные борозды, сглаживание складок. При VIST-визуализации: редукция ворсинок, расширение межворсинчатых пространств (рисунок). С учетом выявленных эндоскопических маркеров, характерных для глютеновой энтеропатии, выполнена мультифокальная биопсия слизистой ДПК. Получено морфологическое заключение: фрагменты слизистой оболочки ДПК с субтотальной атрофией ворсинок и очаговым удлинением крипт, что имеет сходство со структурой слизистой оболочки толстой кишки, сетчатым и мелкоочаговым склерозом, очагово-диффузной, местами густой лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой с примесью умеренного числа сегментоядерных лейкоцитов с преобладанием эозинофилов. Отмечается выраженное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (более 40 на 100 эпителиоцитов). Заключение: гистологическая картина не противоречит диагнозу целиакии, стадия Marsh 3C.



Эндоскопия ДПК: выраженный мозаичный рисунок слизистой, субэпителиальные линейные борозды, сглаживание складок, редукция ворсинок, расширение межворсинчатых пространств: А – осмотр в белом свете; Б – хромокопия с индигокармином; В – осмотр с водной иммерсией; Г – осмотр с водной иммерсией и режимом мультиспектральной визуализации VIST

По результатам лабораторного обследования выявлены характерные серологические маркеры целиакии, включая повышенные титры антител к тканевой трансглутаминазе (классов IgA и IgG). Параллельно обнаружены лабораторные признаки латентного железодефицита.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует существующие сложности диагностики целиакии у взрослых пациентов, обусловленные значительным полиморфизмом клинических проявлений данного заболевания. У пациентки отмечается клинический парадокс: при относительно умеренной гастроинтестинальной симптоматике наблюдались серьезные системные последствия в виде репродуктивной дисфункции. Это соответствует современным данным о существовании «молчащих» форм целиакии, при которых кишечные проявления минимальны (вздутие, нерегулярный стул), внекишечные симптомы доминируют (в данном случае – акушерская патология), отсутствуют классические признаки мальабсорбции. Также не была дана должная клиническая оценка СИБР,

который стал «диагностической ловушкой»: выявленный избыточный бактериальный рост был, по-видимому, вторичным на фоне моторных нарушений и изменений кишечного микробиоценоза, характерных для целиакии.

Данный клинический случай подчеркивает необходимость междисциплинарного взаимодействия гастроэнтерологов и гинекологов для своевременной диагностики целиакии. Раннее выявление заболевания могло быть достигнуто при комплексной оценке клинико-анамнестических данных, целенаправленном применении современных серологических и инструментальных методов исследования, а также при соблюдении принципов преемственности в ведении пациенток с сочетанной гастроэнтерологической и репродуктивной патологиями.

Заключение

Целиакия продолжает оставаться сложной диагностической проблемой в гастроэнтерологии. Отсутствие патогномичных симптомов и сход-



ство с другими гастроэнтерологическими заболеваниями обуславливают комплексный подход, включающий спектр серологических тестов и морфологическое исследование слизистой тонкого кишечника. Эндоскопия с биопсией играют решающую роль в диагностике заболевания. Современные эндоскопические методики – технологии контрастного усиления и увеличения – повышают диагностические возможности визуальной оценки тонкого кишечника и точность получения биоп-

сийного материала, что особенно важно в случаях минимальных/мозаичных изменений слизистой. Дальнейшее совершенствование эндоскопических технологий и внедрение алгоритмов машинного обучения помогут сократить время постановки диагноза и улучшить прогноз пациентов с целиакией. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Vilppula A., Kaukinen K., Luostarinen L., et al. Increasing prevalence and high incidence of celiac disease in elderly people: a population-based study. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 49.
2. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C., et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118 (1): 59–76.
3. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (3): 94–107.
4. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62 (1): 43–52.
5. Ganji A., Samadi S., Sadeghi M., et al. Optimal age for screening lumbar osteoporosis in celiac disease. *Sci. Rep.* 2025; 15: 11342.
6. Talarico V., Giancotti L., Mazza G.A., et al. Iron deficiency anemia in celiac disease. *Nutrients.* 2021; 13 (5): 1695.
7. Glimberg I., Haggård L., Lebwohl B., et al. The prevalence of celiac disease in women with infertility – a systematic review with meta-analysis. *Reprod. Med. Biol.* 2021; 20 (2): 224–233.
8. Lebwohl B., Roy A., Alaedini A., et al. Risk of headache-related healthcare visits in patients with celiac disease: a population-based observational study. *Headache.* 2016; 56 (5): 849–858.
9. Zingone F., Swift G.L., Card T.R., et al. Psychological morbidity of celiac disease: a review of the literature. *United European Gastroenterol. J.* 2015; 3 (2): 136–145.
10. 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; 110 (8): 1216–1022.
11. Volta U., Bai J.C., De Giorgio R. The role of serology in the diagnosis of coeliac disease. *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2023; 16 (2): 118–128.
12. Volta U., Fabbri A., Parisi C., et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 4 (1): 31–35.
13. Carroccio A., Vitale G., Di Prima L., et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin. Chem.* 2002; 48 (9): 1546–1550.
14. Leonard M.M., Lebwohl B., Rubio-Tapia A., et al. AGA clinical practice update on the evaluation and management of seronegative enteropathies: expert review. *Gastroenterology.* 2021; 160 (1): 437–444.
15. Brown N.K., Guandalini S., Semrad C., et al. A clinician's guide to celiac disease HLA genetics. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (10): 1587–1592.
16. Karel K., Louka A.S., Moodie S.J., et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum. Immunol.* 2003; 64 (4): 469–477.
17. Shiha M.G., Yusuf A., Sanders D.S. Role of endoscopy in the diagnosis of coeliac disease: a narrative review. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 9: 51.
18. Jabbari M., Wild G., Goresky C.A., et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology.* 1988; 95 (6): 1518–1522.
19. Bardella M.T., Minoli G., Radaelli F., et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51 (6): 714–716.
20. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3 (10): 546–551.
21. DeGaetani M., Tennyson C.A., Lebwohl B., et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (5): 647–653.
22. Smith A.D., Graham I., Rose J.D. A prospective endoscopic study of scalloped folds and grooves in the mucosa of the duodenum as signs of villous atrophy. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 47 (6): 461–465.
23. Niveloni S., Fiorini A., Dezi R., et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 47 (3): 223–229.



24. Reyes H., Niveloni S., Moreno M.L., et al. A prospective evaluation of endoscopic markers for identifying celiac disease in patients with high and low probability of having the disease. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2008; 38 (3): 178–186.
25. Silvester J.A., Faucher E.A., McCarty C.E., et al. Red spot lesions in the duodenal bulb are a highly specific endoscopic sign of celiac disease: a prospective study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019; 68 (2): 251–255.
26. Ianiro G., Gasbarrini A., Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (46): 8562–1570.
27. Taylor M.A., Blanshard R.J., Naylor G., et al. Do gastroenterologists have medical inertia towards coeliac disease? A UK multicentre secondary care study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8 (1): e000544.
28. Shiha M.G., Nandi N., Oka P., et al. Narrow-band imaging for optical diagnosis of duodenal villous atrophy in patients with suspected coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2024; 56 (6): 971–977.
29. Cammarota G., Cesaro P., Martino A., et al. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23 (1): 61–69.
30. Cammarota G., Martino A., Pirozzi G.A., et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60 (5): 732–738.
31. Bonatto M.W., Kotze L., Orlandoski M., et al. Endoscopic evaluation of celiac disease severity and its correlation with histopathological aspects of the duodenal mucosa. *Endosc. Int. Open.* 2016; 4 (7): E767–777.
32. Iovino P., Pascariello A., Russo I., et al. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 77 (2): 233–240.
33. Cammarota G., Cesaro P., Cazzato A., et al. Optimal band imaging system: a new tool for enhancing the duodenal villous pattern in celiac disease. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 68: 352–357.
34. Cammarota G., Ianiro G., Sparano L., et al. Image-enhanced endoscopy with I-scan technology for the evaluation of duodenal villous patterns. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (5): 1287–1292.
35. Raju S.A., White W.L., Lau M.S., et al. A comparison study between Magniview and high definition white light endoscopy in detecting villous atrophy and coeliac disease: a single centre pilot study. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50 (9): 920–924.
36. Badreldin R., Barrett P., Wooff D.A., et al. How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in coeliac disease? *Endoscopy.* 2005; 37 (10): 994–998.
37. Molder A., Balaban D.V., Molder C.C., et al. Computer-based diagnosis of celiac disease by quantitative processing of duodenal endoscopy images. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (17): 2780.

Modern Possibilities of Endoscopic Diagnostics of Celiac Disease: from Macroscopic Signs to Artificial Intelligence

S.V. Shchelochkov, PhD^{1,2}, I.V. Egorova, PhD³, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{3,4,5}, E.A. Sabelnikova, PhD, Prof.^{4,5}, S.N. Beldiev, PhD³

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

² Omsk State Medical University

³ Tver State Medical University

⁴ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

⁵ Russian University of Medicine, Moscow

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

Celiac disease, the prevalence of which reaches 1% in the population, can be manifested at any age, including elderly patients. Despite the developed clinical guidelines and consensus documents, the disease often remains unrecognized for a long time, which is due to both the nonspecificity of clinical manifestations and insufficient alertness of doctors regarding extraintestinal symptoms. At the same time, timely diagnosis and prescription of the gluten-free diet contribute to a rapid improvement in patient's condition and restoration of the small intestinal mucous as well as to the relief of gastrointestinal and systemic manifestations. An important role in the improved detection of celiac disease belongs to endoscopic examination of the duodenum with mandatory biopsy, which helps to reveal characteristic visual changes. Modern endoscopic methods and machine learning technologies can detect pathological changes in the mucous even in case of partial and uneven atrophy of small intestine villi.

Keywords: celiac disease, gluten enteropathy, gluten, gliadin, villous atrophy, chromoendoscopy, magnifying endoscopy



¹ Южно-Уральский
государственный
медицинский
университет,
Челябинск,

² Челябинская
областная клиническая
больница

Особенности диагностики и лечения стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на клиническом примере

А.И. Долгушина, д.м.н., проф.¹, А.С. Случанко¹, В.Л. Тюльганова, к.м.н.^{1,2},
А.А. Саенко, к.м.н.¹, Г.М. Хусаинова, к.м.н.^{1,2}, Я.И. Зарипова¹,
В.С. Михайлуца¹

Адрес для переписки: Алена Сергеевна Случанко, rauttova@yandex.ru

Для цитирования: Долгушина А.И., Случанко А.С., Тюльганова В.Л. и др. Особенности диагностики и лечения стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на клиническом примере. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 86–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-86-92

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в рамках индукции ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) может быть сопряжено с риском ряда осложнений, в частности с развитием гипергликемии, частота которой не уточнена. Пациентка 47 лет была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии со среднетяжелой атакой левостороннего язвенного колита с необходимостью назначения системных ГКС. Контроль глюкозы капиллярной крови четыре раза в сутки (натощак, через два часа после еды дважды в день и перед сном) позволил зафиксировать постпрандиальную гипергликемию во второй половине дня (в 15:30). Установлен диагноз стероид-индуцированного сахарного диабета (СИСД), назначено лечение пероральным сахароснижающим препаратом с последующим стойким достижением целевых уровней контроля гликемии. Приведенный клинический пример демонстрирует особенности диагностики стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена. На данный момент необходима разработка рекомендаций, основанных на междисциплинарном подходе, с учетом особенностей развития СИСД для диагностики и определения дальнейшей тактики ведения пациентов с ВЗК, получающих системные ГКС.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, стероид-индуцированный сахарный диабет, стероид-индуцированная гипергликемия, воспалительные заболевания кишечника

Введение

Опыт применения глюкокортикостероидов (ГКС) при лечении различных иммуновоспалительных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), насчитывает несколько десятилетий и свидетельствует об их высокой эффективности. В то же время развитие нежелательных явлений, особенно при системном применении ГКС, является серьезной проблемой в клинической практике [1, 2]. В настоящее время ГКС используют при лечении ВЗК только с целью индукции ремиссии при обострении язвенного колита или болезни Крона (БК), и период их на-

значения ограничен 12 неделями [3, 4]. Глобальной целью терапии ВЗК является достижение долгосрочной бесстероидной ремиссии [5]. Спектр неблагоприятных эффектов ГКС во многом обусловлен их видом, дозой и длительностью применения. Стандартная тактика назначения ГКС при ВЗК направлена на снижение возможных осложнений, однако не исключает их появления. К нежелательным явлениям с необходимостью мониторинга относится гипергликемия, развитие которой в свою очередь может быть связано с повышенным риском осложнений ВЗК [6]. Установлено, что пациенты с ВЗК и сахарным диабетом



(СД) имеют более высокую частоту госпитализаций с необходимостью неотложной помощи по сравнению с пациентами с ВЗК без СД [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 1977 г. р., поступила в отделение гастроэнтерологии Челябинской областной клинической больницы (ЧОКБ) с жалобами на жидкий стул с примесью крови в каждой порции до пяти раз в день, тенезмы, похудение на 7 кг за последние три месяца.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с 2018 г., когда впервые отметила появление примеси крови в стуле. По результатам дообследования выставлен диагноз язвенного колита в форме проктита легкой степени тяжести по Truelove – Witts. Пациентке было назначено местное лечение суппозиториями с 1 г месалазина, на фоне которого достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия. В дальнейшем пациентка продолжала местную терапию месалазином (1 г ректально три раза в неделю). С 2022 г. отметила появление крови в стуле. Гематокезия сохранялась на фоне эскалации дозы ректальных форм месалазина, в связи с чем к лечению были добавлены пероральный месалазин в максимальной терапевтической дозе и ректальные формы ГКС в течение двух месяцев с положительным эффектом в виде отсутствия примеси крови в кале. В дальнейшем на фоне поддерживающей терапии месалазином внутрь и ректально чувствовала себя удовлетворительно до 2024 г., когда стала отмечать помарки крови в стуле и учащение дефекаций до четырех раз в сутки. Амбулаторно рекомендовано увеличение дозы месалазина до 4 г в сутки, однако положительный эффект не был достигнут. В течение трех месяцев до госпитализации пациентка отмечала постепенное ухудшение симптомов: учащение стула с кровью до пяти раз в сутки, появление ложных позывов к дефекации, снижение массы тела на 7 кг. В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ЧОКБ.

Анамнез жизни. У пациентки гипертоническая болезнь. Прием лозартана в дозе 25 мг в сутки позволил достигнуть целевых уровней артериального давления. С целью контрацепции пациентка принимает комбинированный пероральный контрацептивный препарат диеногест + эстрадиола валерат. В анамнезе отмечает курение в течение 10 лет, индекс курения 2,5 пачка/лет (прекратила курить 15 лет назад).

При поступлении состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, индекс массы тела (ИМТ) 21,14 кг/м². Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Распределение подкожно-жировой клетчатки равномерное. Окружность талии 75 см. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Костно-мышечная система внешне не изменена.

Дыхание через нос свободное. Грудная клетка внешне не изменена, межреберные промежутки не расширены. Границы легких в пределах нормы. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 17 в минуту. Прекардиальная область внешне не изменена. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений 82 удара в минуту, артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот не увеличен, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в левой подвздошной области. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

По данным лабораторных методов обследования выявлены ускорение скорости оседания эритроцитов до 50 мм/ч, увеличение уровня С-реактивного белка до 24,2 мг/мл в сыворотке крови. ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции в крови не обнаружено. Токсины А и В *Clostridioides difficile* в кале не выявлены. Фекальный кальпротектин составил 230 мкг/г.

Пациентке проведена илеоколоноскопия в полном объеме, по результатам которой слизистая оболочка сигмовидной кишки и прямой кишки диффузно гиперемирована, резко отечная, контактно кровоточит, с язвами полигональной формы от 1 до 3 см, средней глубины, дно язв покрыто фибрином, сосудистый рисунок отсутствует, складки не определяются, просвет кишки сужен из-за отека слизистой. Заключение: язвенный колит выраженной степени активности с поражением прямой кишки и сигмовидной кишки. В соответствии с клиническими рекомендациями [3] пациентке были назначены азатиоприн в дозе 2,5 мг на 1 кг массы тела в сутки (150 мг) и преднизолон внутрь в дозе 1 мг на 1 кг массы тела в сутки (60 мг). С целью контроля гликемии на фоне приема ГКС в соответствии с исследованием, одобренным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 6 от 09.09.2024), проведена оценка уровня глюкозы капиллярной крови четыре раза в сутки: натощак перед едой (в 7.30), через два часа после еды дважды (в 10.30 и 15.30) и перед сном (в 20.30). Гликемический профиль оценивали два раза в неделю. Пациенткой было подписано информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство. На фоне приема преднизолона отмечен положительный клинический эффект в виде сокращения частоты стула до двух раз в день, уменьшения примеси крови, отсутствия тенезмов. На четвертые сутки приема 60 мг преднизолона внутрь через два часа после обеда (в 15.30) зафиксирован диабетический уровень

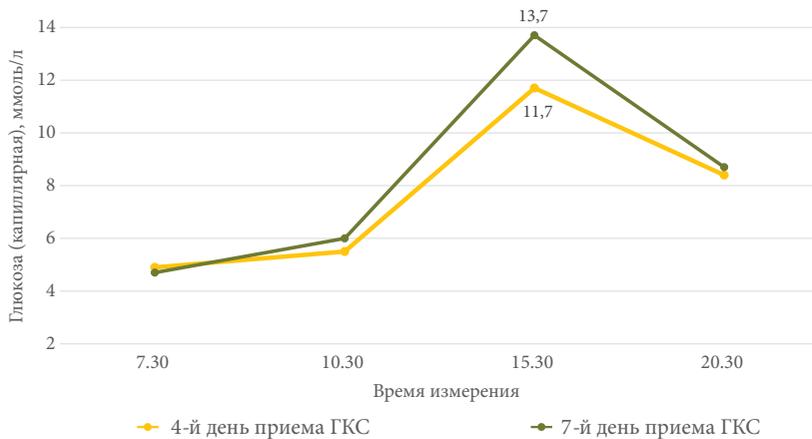


Рис. 1. Гликемический профиль при приеме преднизолона в утренние часы (08.00)

гликемии: 11,7 ммоль/л. На седьмой день приема ГКС в это же время (15.30) зафиксирована гликемия 13,7 ммоль/л (рис. 1). До начала терапии ГКС определен уровень гликированного гемоглобина, который составил 5,9%.

Пациентке установлен диагноз: «язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, левостороннее поражение, среднетяжелая атака. Стероид-индуцированный сахарный диабет». Целевой уровень гликированного гемоглобина – менее 6,5%, целевой уровень гликемии натощак – до 6,5 ммоль/л, через два часа после еды до 8,0 ммоль/л. Проведена консультация эндокринолога, рекомендовано начать прием гликлазида 30 мг в сутки. На фоне лечения у пациентки отмечено наступление клинической ремиссии, уровень глюкозы крови находился в пределах целевых значений. Через три месяца после отмены преднизолона при продолжающейся сахароснижающей терапии глюкоза натощак – 4,2 ммоль/л (венозная), глюкоза через два часа после обеда – до 8,0 ммоль/л (капиллярная), гликированный гемоглобин (HbA1c) – 5,7%. С учетом стойкой нормализации гликемического профиля при прекращении терапии ГКС рекомендована отмена гликлазида.

Обсуждение

Распространенность нарушений углеводного обмена, вызванных ГКС, неизвестна, по результатам большинства исследований их частота находится в пределах от 12 до 30% [8–11]. Риск развития гипергликемии существенно зависит от дозы, способа и длительности применения ГКС. Наибольшее количество работ посвящено пероральным и внутривенным формам ГКС, для которых доказано, что эскалация дозы ведет к увеличению риска гипергликемии. В исследовании J. Wu и соавт. (2019) были изучены более 100 000 пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями без СД, которым проводили терапию ГКС, в том числе 29 000 пациентов с ВЗК. Результаты исследований показали дозозависимое увеличение

риска развития стероид-индуцированного СД (СИСД): через год наблюдения совокупный риск составил 2,1% при суточной дозе < 5 мг и 5,0% при суточной дозе ≥ 25,0 мг эквивалентной преднизолону [12]. Данные о развитии стероид-индуцированной гипергликемии и СД в когорте больных ВЗК малочисленны и предполагают их высокую распространенность. М. McDonnell и соавт. (2020) показали, что 60% пациентов с ВЗК, получивших внутривенную терапию ГКС, столкнулись с гипергликемией, в том числе лица без предшествующего СД в 57% случаев имели высокий уровень гликемии (более 11,1 ммоль/л) [13]. Схожие данные получили В. Mitchell и соавт. (2019) при постоянном электронном мониторинге глюкозы крови у пациентов с ВЗК без предшествующего СД: на фоне терапии ГКС у 60% диагностирован СИСД [14].

Повышение уровня глюкозы при назначении ГКС обусловлено различными механизмами. К ним относятся: прямое повреждающее действие на β-клетки поджелудочной железы [15, 16], влияние на липидный обмен [17, 18], усиление глюконеогенеза в печени [19]. Скелетные мышцы в большей степени участвуют в опосредованном инсулином захвате глюкозы, а ГКС ингибируют инсулин-зависимые переносчики в миоцитах (глюкозные транспортеры 4-го типа) [19, 20]. Влияние на выработку различных нейромедиаторов – нейропептида Y, проопиомеланокортина и агутин-связанного белка может стимулировать аппетит, что приводит к увеличению суточного калоража и повышению уровня циркулирующих жирных кислот [17].

Взаимосвязь между нарушениями углеводного обмена и ВЗК является предметом дискуссий [21]. Высказываются предположения о единых путях патогенеза, включающих изменения кишечной микробиоты и нарушения эпителиального барьера кишки [22, 23]. Данные факторы сопряжены с активацией Т-хелперов 17-го типа, которые в свою очередь являются важным звеном патогенеза БК и сахарного диабета первого типа [24, 25]. Вклад наиболее изученных факторов риска сахарного диабета второго типа (СД 2) (пожилой возраст, высокий ИМТ [26], нарушение толерантности к глюкозе [27], гестационный СД, семейный анамнез СД) в генез СИСД при ВЗК нуждается в детальном рассмотрении. Так, в представленном клиническом примере у пациентки отсутствовали традиционные факторы риска за исключением возраста старше 45 лет и артериальной гипертензии.

Общепринятыми терминами, характеризующими нарушение углеводного обмена на фоне приема ГКС, являются следующие [28]:

1. СИСД – гипергликемия, впервые возникшая на фоне использования ГКС у пациентов без СД в анамнезе;
2. Стероид-индуцированная гипергликемия – декомпенсация СД на фоне использования ГКС.



Особенности диагностики гипергликемии во время терапии ГКС

Глюкоза крови натощак чаще остается в пределах нормальных значений (особенно при традиционном применении ГКС в утренние часы после еды)

Характерна постпрандиальная гипергликемия, время появления которой зависит от того, какой ГКС применяется (для преднизолона и метилпреднизолона – через восемь часов после приема/введения)

HbA1c (гликированный гемоглобин) также часто может иметь низкие значения, особенно у пациентов, получающих ГКС впервые, поскольку он отражает гликемическую ситуацию в течение нескольких недель до момента измерения*

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) признан неподходящим для оценки стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена в связи с риском недооценки типичного повышения уровня глюкозы, которое в основном происходит в более позднее время, и его проведение противопоказано при острых заболеваниях

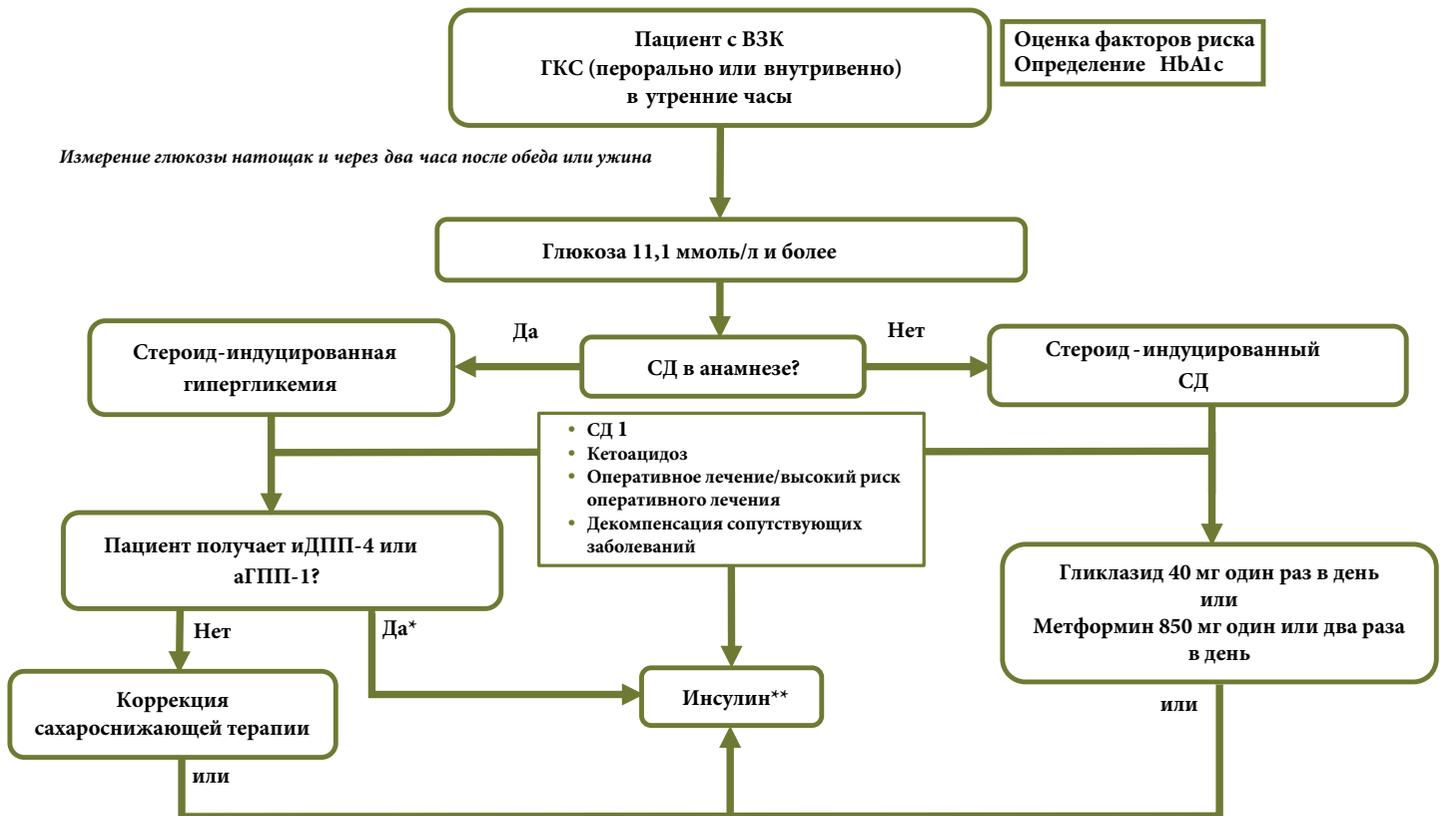
* Определение HbA1c может быть полезным для оценки гликемического контроля у пациентов, получающих длительную терапию ГКС, или для дифференциации впервые возникшего и ранее существовавшего СД в ситуации гипергликемии после начала ГКС.

Диагностика СИСД должна проводиться в соответствии с общепринятыми критериями [29]: уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; уровень глюкозы в плазме крови через два часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л; HbA1c $\geq 6,5\%$; случайный уровень глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л. При этом необходимо учитывать особенности гипергликемии во время терапии ГКС при использовании диагностических тестов [30, 31] (таблица).

До настоящего времени не определены частота и кратность контроля глюкозы крови у пациентов, получающих ГКС. Рекомендации диабетологического общества Великобритании предлагают устанавливать диагноз СИСД или гипергликемии при концентрации глюкозы крови более 12 ммоль/л при случайном определении [32]. Авторы рекомендуют проводить мониторинг гликемии у пациентов без ранее установленного СД не реже одного раза в день: при приеме ГКС в утренние часы – перед обедом или ужином, или через один-два часа после обеда или ужина. При уровне глюкозы в крови менее 12 ммоль/л следует продолжать тестирование один раз в день перед обедом или ужином или после них. Если последующие значения уровня глюкозы в капиллярной крови превышают 12 ммоль/л, частоту тестирования следует увеличить до четырех раз в день. С учетом общепринятой при ВЗК схемы назначения преднизолона или метилпреднизолона, относящихся к ГКС со средней продолжительностью действия, рационально определение постпрандиальной гликемии во второй половине дня. В продемонстрированном клиническом случае максимальные цифры гликемии были зарегистрированы после 15 часов в первую неделю приема, что может служить основанием для дальнейших исследований и рекомендаций по диагностике стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена (рис. 2).

Рекомендации по выбору терапии стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена варьируют в руководствах разных стран, а исследования по поводу эффективности пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии значительно отличаются друг от друга дизайном,

изучаемой патологией и видом ГКС. Общеприняты требования относительно необходимости коррекции питания и введения ежедневных умеренных физических нагрузок в качестве составной части комплексного лечения СИСД [33]. Среди пероральных сахароснижающих лекарственных средств наиболее изученными в данной клинической ситуации являются препараты сульфонилмочевины. E. Mills и соавт. (2015) указывают, что препараты сульфонилмочевины могут быть эффективны для тех пациентов, которым назначают ГКС средней продолжительности действия в утреннее время [34]. Ряд работ позволяют рассматривать метформин как эффективный вариант лечения стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена [35, 36]. Помимо этого метформин активно изучается как потенциальный препарат для лечения различных иммуноопосредованных заболеваний, в том числе ВЗК [37–39]. Тем не менее преимущества использования метформина для лечения пациентов с СИСД при ВЗК до сих пор не ясны. Результаты исследований ингибиторов дипептидилпептидазы 4 и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 при СИСД на сегодняшний день ограничены и не позволяют дать однозначные рекомендации [40–42]. Как и в случае с пероральными сахароснижающими средствами, существует лимитированное количество исследований с подтверждением эффективности инсулинотерапии при стероид-индуцированных нарушениях углеводного обмена. Считается, что базально-болюсный режим введения инсулина является наиболее гибким вариантом контроля гипергликемии, в том числе у пациентов, принимающих ГКС [11, 43, 44]. Однако при терапии инсулином особого внимания требует мониторинг гликемии: при снижении дозы ГКС может потребоваться снижение дозы инсулина для профилактики ятрогенной гипогликемии [32]. Тактика ведения пациентов с СИСД, продолжающих получать ГКС на амбулаторном этапе, должна включать регулярный контроль гликемии с использованием глюкометра и продолжение медикаментозной терапии. При постепенном снижении



Примечание. ИДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4; аГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

* Данных об эффективности ИДПП-4 и аГПП-1 на данный момент недостаточно, следует рассмотреть добавление инсулина или перейти на инсулинотерапию на время приема ГКС.

** Варианты назначения инсулина: инсулин базальный 10 МЕ или 0,1 МЕ/кг массы тела (увеличение дозы и добавление болюсного инсулина зависит от уровня гликемии).

Рис. 2. Алгоритм диагностики стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с ВЗК

дозы ГКС может потребоваться деэскалация сахароснижающей терапии, темпы которой должны быть подобраны индивидуально. Если после прекращения приема ГКС гипергликемия сохраняется, необходимо провести переоценку клинической ситуации. Это связано с тем, что часть пациентов, у которых была обнаружена гипергликемия на фоне терапии ГКС, имели ранее существовавший и недиагностированный СД 2. В этой связи особую важность приобретает предварительная оценка факторов риска СД и возможность определения уровня HbA1c до начала терапии ГКС. Общепринятой тактики наблюдения пациентов с СИСД после отмены ГКС нет, многие авторы рекомендуют, помимо контроля гликемии натощак, проведение ПГТТ через шесть недель после окончания приема ГКС [45]. HbA1c в данной ситуации надлежит исследовать не ранее чем через три месяца [32], единой позиции о необходимости дальнейшего мониторинга этого показателя нет. Также до настоящего времени не уточнено, как влияет СИСД на течение ВЗК и являются ли стероид-индуцированные нарушения углеводного обмена фактором,

связанным с дальнейшим развитием кардиометаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации мониторинга гликемии у пациентов с ВЗК, получающих ГКС, подбора сахароснижающей терапии и амбулаторного ведения пациентов с СИСД с целью повышения качества медицинской помощи данной категории пациентов.

Заключение

Диагностика стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у пациентов с ВЗК является сложной задачей с необходимостью междисциплинарного подхода с привлечением эндокринолога. Приведенный клинический случай демонстрирует особенности диагностики СИСД у пациентов, принимающих ГКС: необходимость определения постпрандиальной гликемии в вечернее время и оценки факторов риска развития СД. Необходимы дальнейшие исследования для разработки алгоритма ведения пациентов с ВЗК и СИСД на стационарном и амбулаторном этапах. ●



Литература

1. Bruscoli S., Febo M., Riccardi C., Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front. Immunol.* 2021; 12: 1–9.
2. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная гипергликемия. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (2): 61–69.
3. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит (К51), взрослые. *Колопроктология.* 2023; 22 (1): 10–44.
4. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. *Колопроктология.* 2023; 22 (3): 10–49.
5. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021; 160 (5): 1570–1583.
6. Fuschillo G., Celentano V., Rottoli M., et al. Influence of diabetes mellitus on inflammatory bowel disease course and treatment outcomes. A systematic review with meta-analysis. *Dig. Liv. Dis.* 2023; 55 (5): 580–586.
7. Din H., Anderson A.J., Ramos Rivers C., et al. Disease characteristics and severity in patients with inflammatory bowel disease with coexistent diabetes mellitus. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2020; 26 (9): 1436–1442.
8. Liu X., Zhu X., Miao Q., et al. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann. Nutr. Metab.* 2014; 65 (4): 324–332.
9. Fong A.C., Cheung N.W. The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99 (3): 277–280.
10. Fardet L., Petersen I., Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology.* 2011; 50 (11): 1982–1990.
11. Aberer F., Hochfellner D.A., Sourij H., Mader J.K. A practical guide for the management of steroid induced hyperglycaemia in the hospital. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (10): 2154.
12. Wu J., Mackie S.L., Pujades-Rodriguez M. Glucocorticoid dose-dependent risk of type 2 diabetes in six immune-mediated inflammatory diseases: a population-based cohort analysis. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (1): e001220.
13. McDonnell M., Harris R.J., Borca F., et al. High incidence of glucocorticoid-induced hyperglycaemia in inflammatory bowel disease: metabolic and clinical predictors identified by machine learning. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020; 7 (1): e000532.
14. Mitchell B., Zare B., Steane T., et al. Electronic prompt for capillary blood glucose monitoring in patients admitted for a flare of inflammatory bowel disease increases detection of steroid-induced diabetes. *Future Healthc J.* 2019; 6 (Suppl 1): 98.
15. Fichna M., Fichna P. Glucocorticoids and beta-cell function. *Endokrynol. Pol.* 2017; 68 (5): 568–573.
16. Linssen M.M.L., van Raalte D.H., Toonen E.J.M., et al. Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell. Signal.* 2011; 23 (11): 1708–1715.
17. Peckett A.J., Wright D.C., Riddell M.C. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism.* 2011; 60 (11): 1500–1510.
18. Hauke S., Keutler K., Phapale P., et al. Endogenous fatty acids are essential signaling factors of pancreatic β -cells and insulin secretion. *Diabetes.* 2018; 67 (10): 1986–1998.
19. Vegiopoulos A., Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007; 275 (1–2): 43–61.
20. Weinstein S.P., Wilson C.M., Pritsker A., Cushman S.W. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle. *Metabolism.* 1998; 47 (1): 3–6.
21. Bähler C., Schoepfer A.M., Vavricka S.R., et al. Chronic comorbidities associated with inflammatory bowel disease: prevalence and impact on healthcare costs in Switzerland. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29 (8): 916–925.
22. Jurjus A., Eid A., Al Kattar S., et al. Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. *BBA Clin.* 2016; 5: 16–24.
23. Shanahan F., Sheehan D. Microbial contributions to chronic inflammation and metabolic disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016; 19 (4): 257–262.
24. Morris G., Berk M., Carvalho A., et al. The Role of microbiota and intestinal permeability in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune processes with an emphasis on inflammatory bowel disease type 1 diabetes and chronic fatigue syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 (40): 6058–6075.
25. Arif S., Moore F., Marks K., et al. Peripheral and Islet Interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death. *Diabetes.* 2011; 60 (8): 2112–2119.
26. Uzu T., Harada T., Sakaguchi M., et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron. Clin. Pract.* 2006; 105 (2): 54–57.
27. Katsuyama T., Sada K.E., Namba S., et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 108 (2): 273–279.
28. Barker H.L., Morrison D., Llano A., et al. Practical guide to glucocorticoid induced hyperglycaemia and diabetes. *Diabetes Therapy.* 2023; 14 (5): 937–945.
29. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>.



30. Liu D., Ahmet A., Ward L., et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2013; 9 (1): 30.
31. Wallace M.D., Metzger N.L. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann. Pharmacother.* 2018; 52 (1): 86–90.
32. Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care Group. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. 2023. <https://abcd.care/joint-british-diabetes-societies-jbds-inpatient-care-group>.
33. Hwang J.L., Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014; 30 (2): 96–102.
34. Mills E., Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J. Prim. Care (Abingdon)*. 2015; 7 (5): 103–106.
35. Bonaventura A., Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 203–220.
36. Seelig E., Meyer S., Timper K., et al. Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2017; 176 (3): 349–358.
37. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023; 19 (8): 460–476.
38. Wanchaitanawong W., Thinrungraj N., Chattipakorn S.C., et al. Repurposing metformin as a potential treatment for inflammatory bowel disease: Evidence from cell to the clinic. *Int. Immunopharmacol.* 2022; 112: 109230.
39. Kim J., Kwak H.J., Cha J.Y., et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (33): 23246–23255.
40. Van Genugten R.E., van Raalte D.H., Muskiet M.H., et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 170 (3): 429–439.
41. Ohashi N., Tsuji N., Naito Y., et al. Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 587–593.
42. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Linssen M.M.L., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care.* 2011; 34 (2): 412–417.
43. Pichardo-Lowden A.R., Fan C.Y., Gabbay R.A. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocrine Pract.* 2011; 17 (2): 249–260.
44. Sinclair A.J., Dashora U., George S., et al. Joint british diabetes societies for inpatient care (JBDS-IP) clinical guideline inpatient care of the frail older adult with diabetes: an executive summary. *Diabetic Medicine.* 2020; 37(12): 1981–1991.
45. Roberts A., James J., Dhataria K. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Medicine.* 2018; 35(8): 1011–1017.

Diagnosis and Treatment of Steroid-Induced Carbohydrate Metabolism Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: a Clinical Case

A.I. Dolgushina, PhD, Prof.¹, A.S. Sluchanko¹, V.L. Tulganova, PhD^{1,2}, A.A. Saenko, PhD¹, G.M. Khusainova, PhD^{1,2}, Ya.I. Zaripova¹, V.S. Mikhailutsa¹

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital

Contact person: Alyona S. Sluchanko, pauttova@yandex.ru

The use of glucocorticoids (GCs) is effective in inducing remission of inflammatory bowel diseases (IBS), but is associated with risks of complications, in particular hyperglycemia. The frequency of hyperglycemia during GCs treatment requires clarification. A 47-year-old female patient was hospitalized in the gastroenterology department with a moderate left-sided ulcerative colitis. GCs was prescribed for the induction of remission. Capillary glucose monitoring was performed four times a day (fasting glucose level, postprandial glucose level 2 hours after breakfast and lunch, before bedtime glucose level). Such glucose control made it possible to fix postprandial hyperglycemia in the afternoon (3:30 PM). The patient was diagnosed with steroid-induced diabetes mellitus (SIDM) and prescribed treatment with an oral hypoglycemic drug, against which target levels of glycemic control were achieved. The given clinical example demonstrates the features of the diagnosis of steroid-induced diabetes. This case demonstrates the need to develop recommendations for the diagnosis and treatment of SIDM, as well as monitoring patients with IBD who are undergoing GCs treatment. These recommendations require an interdisciplinary approach due to the characteristics of steroid-induced carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: glucocorticoids, steroid-induced diabetes mellitus, steroid-induced hyperglycemia, inflammatory bowel diseases



Медицинский портал для врачей uMEDp.ru



Новости, вебинары, интервью, конференции

- Более 5500 научных статей
- 300 000 посетителей в месяц
- Разделы по 19 специальностям
- Онлайн-трансляции медицинских мероприятий
- Профессиональный авторский контент
- Интерактивные задачи

Присоединяйтесь, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



<https://ok.ru/group/68846800994349>



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

³ Городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва

Саркопения при жировой болезни печени: клинический случай

И.Г. Адамова¹, Б.М. Тараки¹, А.Г. Адамова², И.Г. Федоров, к.м.н.^{1, 3}, О.О. Мануйлова, к.м.н.³, И.Г. Пшенникова³, Л.Ю. Ильченко, д.м.н., проф.^{1, 3}, И.Г. Никитин, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Имара Габидуллаховна Адамова, miss.imara@mail.ru

Для цитирования: Адамова И.Г., Тараки Б.М., Адамова А.Г. и др. Саркопения при жировой болезни печени: клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-94-99

В статье рассматривается фенотип остеосаркопенического ожирения у пациентки, который проявляется снижением мышечной массы и силы в сочетании с уменьшением минеральной плотности кости на фоне ожирения. Обсуждаются патогенетические механизмы, связывающие саркопению с неалкогольной жировой болезнью печени, включающие инсулинорезистентность, ожирение, хроническое воспаление и гипергаммониемию.

Также подчеркивается роль миостатина и других миокинов, дефицита витамина D в регуляции мышечной массы, адипогенеза и процессов миогенеза. Обсуждается связь дислипидемии с повреждением мышц и важность физической активности для предотвращения потери мышечной массы.

В заключении делается вывод о необходимости ранней диагностики саркопении и комплексного подхода к ее лечению, включая изменение образа жизни, физические упражнения и фармакологические вмешательства.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, остеосаркопеническое ожирение

Введение

Саркопения (миопения) вследствие потери массы, силы и функции скелетных мышц является значимым клиническим проявлением при хронических заболеваниях печени (ХЗП) у пациентов с метаболическими нарушениями и, как правило, выявляется лишь при прогрессировании болезни [1]. Саркопения была включена в Международную классификацию болезней десятого пересмотра с 2016 г. [2]. Однако вопрос, является ли саркопения заболеванием или осложнением ХЗП, остается дискуссионным.

Общая распространенность саркопении варьирует от 10 до 27%, причем среди мужчин этот показатель выше. По данным систематического обзора, распространенность саркопении была выше в европейских исследованиях с использованием критериев EWGSOP (12%), в то время как, по данным AWGS, FNII и EWGSOP, среди пациентов, проживающих

в Азии и Океании, зарегистрирована самая низкая общая распространенность саркопении (3%) [3]. Вместе с тем данные о распространенности саркопении в других регионах, в частности в Африке, ограничены. Так, среди 16% населения мира, проживающего в Африке, отсутствует полноценное питание и медицинская помощь [4], в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для оценки бремени болезней, включая саркопению, в этом регионе [5]. Исследование S. Paradoroulou и соавт. по изучению распространенности саркопении во всем мире проводили в различных условиях проживания населения – в обществе, домах престарелых и стационарах. Анализ 41 исследования показал, что находящиеся в домах престарелых и госпитализированные пациенты были более склонны к саркопении. Распространенность саркопении составила 11 и 9% у мужчин и женщин, проживающих по месту жительства;



51 и 31% – у мужчин и женщин, находящихся в домах престарелых; 23 и 24% – у госпитализированных мужчин и женщин соответственно.

В настоящее время саркопению классифицируют по этиологии на первичную, обусловленную старением, и вторичную, связанную с различными хроническими заболеваниями. Вторичная саркопения развивается на фоне хронических заболеваний, низкой физической активности и нарушения питания [1]. Также выделяют острую саркопению, развившуюся менее чем за шесть месяцев, и хроническую, которая возникает и прогрессирует в течение длительного времени.

Ранее диагноз саркопении ставили при наличии основного критерия – низкой мышечной массы [6], однако по мере изучения данной проблемы, мышечная функция (сила или производительность) стала признаваться как более надежный критерий данного заболевания [1]. В соответствии с этими признаками выделяют три стадии патологии:

I – пресаркопения, характеризуется снижением мышечной силы без снижения ее массы и функции;

II – саркопения, характеризуется снижением скелетной мышечной силы, ее массы или функции;

III – тяжелая саркопения, характеризуется снижением всех трех параметров – массы, силы и функции мышц.

Саркопения (миопения) нередко сочетается с нарушениями состава тела – сниженной костной массой (саркоостеопороз или остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение) или характеризуется комбинацией этих изменений (остеосаркопеническое ожирение), что позволяет выделить фенотипические варианты этой патологии. Нами представлено описание фенотипа остеосаркопенического ожирения, который характеризуется сочетанием сниженной мышечной массы и МПКТ с ожирением.

В качестве иллюстрации представлено клиническое наблюдение пациентки З., 68 лет, которая была проинформирована о целях исследования и предоставила письменное согласие на участие в исследовании и публикацию данных анонимно. Протокол обследования и используемые опросники были утверждены локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (протокол № 235 от 18.12.2023).

Клиническое наблюдение

Пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на желтушность кожи, склер, выраженную общую слабость, отеки ног.

Считает себя больной в течение трех лет. Диагноз цирроза печени установлен в ноябре 2022 г.; периодически самостоятельно принимала гепатотропные препараты; у врача не наблюдалась. Длительно злоупотребляла крепкими алкогольными напитками, в настоящее время прием спиртосодержащих напитков отрицает. По данным теста AUDIT (Alcohol

Use Disorders Identification Test) для выявления лиц с чрезмерным, вредным и опасным характером потребления алкоголя, получено 7 баллов (норма (N) < 7) [7]. В анамнезе более 10 лет: сахарный диабет второго типа (СД 2). Постоянно принимает метформин 500 мг. Артериальное давление не контролирует. Пенсионерка, имеет среднее медицинское образование, работала акушеркой.

При осмотре: индекс массы тела – 37,18 кг/м² (ожирение второй степени). Обхват талии – 136 см, обхват бедер – 100 см. Состояние средней степени тяжести. Периферические отеки на голенях и стопах. Живот увеличен из-за асцита и подкожно-жировой клетчатки. На коже груди, щек имеются единичные телеангиоэктазии, пальмарная эритема. По органам дыхания и сердечно-сосудистой системы – без патологических изменений. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Артериальное давление – 120 и 70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту. Печень увеличена, размеры по Курлову – 12–9–8 см. Селезенка не пальпируется. Мочепускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлена тромбоцитопения легкой степени тяжести ($122 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови отмечен минимальный цитолиз и холестаза, дислипидемия, снижение протромбина до 52% (N > 70%). Уровень витамина D составил 8,1 нг/мл, ионизированного кальция – 1,08 ммоль/л, общего кальция – 2,13 ммоль/л (табл. 1).

Ультразвуковое исследование брюшной полости: гепатоспленомегалия, дилатация селезеночной вены, свободная жидкость в брюшной полости. Компьютерная томография органов грудной клетки: инфильтративные воспалительные изменения в легких не выявлены. По данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружены варикозно-расширенные вены пищевода (ВРВП) до 5 мм. Портальная гастродуоденопатия. С учетом жалоб на слабость и повышенную утомляемость пациентке было предложено пройти опрос с использованием опросника SARC-F и шкалы FSS (Fatigue Severity Scale), по результатам которого была заподозрена саркопения, после чего диагноз был подтвержден результатами обследований, проведенных по определенному алгоритму [1].

Первым этапом для определения мышечной силы была выполнена кистевая динамометрия с максимальным результатом – 2 кг (N > 16), что позволило установить пресаркопению.

Следующим этапом выполнен биоимпедансный анализ состава тела (БИАСТ) для определения мышечной массы, оценки аппендикулярной скелетно-мышечной массы (АСММ) и индекса аппендикулярной скелетно-мышечной массы (ИАСММ). По данным БИАСТ, активное сопротивление составило 200 Ом, реактивное сопротивление – 92 Ом. Для расчета АСММ и ИАСММ нами была использована формула Sergi [8]. Установлено снижение мышечной массы (АСММ = 11,5 кг, ИАСММ = 5,4 кг/м² (N > 5,5 кг/м²).



Таблица 1. Показатели клинического и биохимического анализа крови

Показатель	Норма	Результаты
Эритроциты	3,80–5,15 $10^{12}/л$	$3,43 \times 10^{12}/л$
Тромбоциты	150 – 450 $10^9/л$	122 $10^9/л$
Гемоглобин	112–153 г/л	130 г/л
Лейкоциты	3,40–10,80 $10^9/л$	$6,53 \times 10^9/л$
ТГ	< 1,7 ммоль/л	2,35 ммоль/л
ЛПНП	< 3,3 ммоль/л	3,66 ммоль/л
ЛПОНП	0,1–1,0 ммоль/л	1,07 ммоль/л
ЛПВП	> 0,9 ммоль/л	0,48 ммоль/л
Холестерол	< 5,2 ммоль/л	5,4 ммоль/л
Общий белок	65–85 г/л	65 г/л
АЛТ	0,0–32,0 Ед/л	51 Ед/л
АСТ	5,0–34,0 Ед/л	122 Ед/л
Глюкоза	3,3–5,5 ммоль/л	8,2 ммоль/л
Альбумин	35–55 г/л	25 г/л
СРБ	0,1–7,0 мг/мл	24,56 мг/мл
ГГТП	0,0–73,0 Ед/л	182 Ед/л
ЩФ	64,0–306,0 Ед/л	349 Ед/л
Гликированный гемоглобин	< 6,2%	8,0%
Витамин D	> 30 нг/мл	8,1 нг/мл
Общий кальций	1,90–2,75 ммоль/л	2,13 ммоль/л
Ионизированный кальций	1,13–1,31 ммоль/л	1,08 ммоль/л
Аммиак капиллярной крови	< 60 мкмоль/л	191 мкмоль/л

Примечание. ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таблица 2. Данные опросников и тестов

Тест связи чисел	130 с (N < 40)
SARC-F	8 баллов (N < 4)
SPPB (The Short Physical Performance Battery)	2 балла (N > 7)
Шкала FSS (Fatigue Severity Scale)	57 баллов (N < 37)

Далее пациентке была предложена батарея тестов SPPB (The Short Physical Performance Battery) для оценки мышечной функции. Зарегистрировано снижение мышечной функции – 2 балла (N > 7). Данные опросников и тестов представлены в табл. 2.

По результатам проведенного обследования был установлен диагноз тяжелой саркопении. С учетом возраста пациентки и наличия цирроза печени саркопения носит смешанный характер.

С целью диагностики печеночной энцефалопатии выполнен тест связи чисел, по результатам которого установлена печеночная энцефалопатия стадии II – 130 с (N < 40 с). Уровень аммиака капиллярной крови определяли путем одноволновой рефлексионной фотометрии с помощью портативного анализатора Pocket Chem: зарегистрирована гипераммониемия (см. табл. 1).

Для оценки состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проведена денситометрия; отмечено снижение МПКТ в области шейки левой

бедренной кости до уровня остеопении (Т-критерий = -2,0; BMD (bone mineral density) = 0,755 г/см²). На основании жалоб пациентки, данных физикального осмотра, лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: «цирроз печени смешанной этиологии (метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени (МетаАБП)), класс С по Чайлд-Пью (10 баллов), MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 23 балла. Портальная гипертензия: ВРВП второй степени, портальная гастродуоденопатия, спленомегалия, дилатация селезеночной вены, отечно-асцитический синдром. Печеночно-клеточная недостаточность: энцефалопатия смешанного генеза стадии II, коагулопатия, тромбоцитопения легкой степени тяжести, гипоальбуминемия. Тяжелая саркопения; остеопения; СД 2, целевой уровень гликированного гемоглобина – до 7,5%. Ожирение второй степени. Дислипидемия тип 2b по Фредриксону.

Обсуждение

За последние годы были определены возможные патогенетические механизмы, связывающие саркопению с жировой болезнью печени, а именно резистентность к инсулину, включая хроническое воспаление, гипераммониемию, дефицит питания, отсутствие физической активности, влияние миостатина и адипонектина, дефицит витамина D и другие [9].

У пациентки при определении аммиака капиллярной крови зарегистрирована гипераммониемия, которая является одним из значимых звеньев патогенеза саркопении. При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) уже на стадии стеатоза наблюдается диагностически значимая гипераммониемия [10]. Снижение активности ферментов уреазного цикла и последующая гипераммониемия при неалкогольном стеатогепатите могут способствовать развитию фиброза печени [11]. Аммиак индуцирует образование активных форм кислорода и пролиферацию звездчатых клеток, а также уменьшает активность эндотелиальной NO-синтетазы. Это приводит к прогрессированию фиброгенеза, нарушению внутрипеченочной гемодинамики и формированию портальной гипертензии [12], что является основанием для определения уровня аммиака в качестве важного маркера течения НАЖБП [13]. У пациентов с прогрессирующими ХЗП изменяется механизм обезвреживания аммиака: при снижении активности ферментов орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также наличии портосистемных шунтов основную роль в детоксикации аммиака временно выполняют скелетные мышцы [9, 14].

Мышечная ткань является гормонально активной и регулирует рост мышечной массы и адипогенез. Миостатин, член семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах и является ингибитором роста миоцитов при гипераммонемии, индуцируя аутофагию и повреждение белковых структур [15–17].



Выявленная дислипидемия у пациентки может быть связана с повреждением мышц из-за повышенного синтеза свободных жирных кислот гипертрофированными адипоцитами, так как липиды имеют тенденцию накапливаться внутри мышечных клеток и между ними [18]. Это приводит к нарушению функции митохондрий (β -окисления жирных кислот) образованию активных форм кислорода, развитию резистентности к инсулину, липотоксичности и повышенному высвобождению провоспалительных цитокинов [19], в результате чего развивается хроническое воспаление, характеризующееся повышением уровня СРБ, что коррелирует с увеличением жировой массы и уменьшением тощей массы [20].

Кроме того, у пациентки отмечено снижение МПК, что также тесно связано с саркопенией и ожирением. Установлено, что уменьшение тощей (обезжиренной) массы тела ассоциировано со снижением МПК и более высоким риском переломов [20]. По данным исследований, костно-мышечное взаимодействие регулируется биологически активными веществами, синтезируемыми костной и мышечной тканью [21, 22]. К ним относятся витамин D, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, тестостерон, а также эстрогены, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, инсулин, лептин и адипонектин.

Напротив, Н. Kumagai и соавт. показали, что блокирование миостатина значительно увеличивает мышечную массу, улучшает чувствительность к инсулину и защищает от стеатоза печени [23]. Таким образом, миостатин, инсулинорезистентность и фиброгенез печени взаимосвязаны [24]. Вместе с тем ирисин – миокин, индуцируемый физической нагрузкой, обратно связан со степенью жировой инфильтрации печени у пациентов с ожирением [25]. Определение миокинов может выступать в качестве предикторов саркопении на ранних этапах ее развития.

В нашем наблюдении у пациентки установлено выраженное снижение уровня витамина D. Известно, что он играет важную роль в миогенезе, пролиферации и росте клеток скелетных мышц [26, 27], оказывая свое влияние через ядерный рецептор витамина D (VDR), который экспрессируется в печени и скелетных мышцах [28]. Снижение экспрессии VDR в результате дефицита витамина D и старения способствует развитию саркопении. Исследования М. Visser и соавт. показали, что при саркопении наблюдается значительное уменьшение уровня витамина D (более 6,50 нг/мл) [29]. Однако профилактический прием витамина D увеличивает экспрессию VDR в скелетных мышцах, что может замедлять развитие саркопении [30]. Дефицит витамина D усиливает инсулинорезистентность (ИР) вследствие нарушенной регуляции рецепторов генов ИР в печени, а также воспаление и окислительный стресс. Эти патогенетические механизмы играют значимую роль в развитии саркопении и прогрессировании НАЖБП, сопровождающихся апоптозом гепатоцитов и фиброзом печени [31, 32].

Недостаток физической активности также приводит к потере мышечной массы и снижению расхода энер-

гии, что способствует ожирению и стеатозу печени [33, 34]. И саркопения, и НАЖБП прогрессируют на фоне хронического воспаления, окислительного стресса и ИР.

В соответствии с новой классификацией ЖБП, принятой в 2023 г., введен термин МетАБП для пациентов с наличием кардиометаболических рисков и повышенным потреблением алкоголя в анамнезе [35]. В представленном клиническом наблюдении у пациентки имеются четыре из пяти кардиометаболических рисков, а также прием спиртосодержащих напитков в гепатотоксичных дозах (AUDIT – 7 баллов) в анамнезе, что позволяет установить диагноз МетАБП.

По сравнению с НАЖБП, МетАБП связана с более высоким риском выраженного фиброза, смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но при этом МетАБП характеризуется менее выраженным стеатозом [36, 37]. А сочетание саркопении и остеопороза способствует увеличению риска переломов и преждевременной смерти пациентов [38]. Также J. Moon и соавт. показали, что сочетание НАЖБП и саркопении повышают риск смертности в два раза [39].

В исследовании Т. Suzuki и соавт. [40] показано, что начало употребления алкоголя связано со снижением уровня ЛПНП и повышением ЛПВП, в то время как прекращение употребления алкоголя продемонстрировало противоположную связь (увеличение уровня ЛПНП и снижение ЛПВП).

Хотя механизмы, с помощью которых алкоголь влияет на уровень липидов, остаются неясными, употребление алкоголя в небольших количествах может оказывать потенциально благоприятное воздействие на липидный профиль [41]. Следует помнить, что решение о его употреблении должно приниматься индивидуально с учетом общих рисков для здоровья и, кроме того, после прекращения употребления алкоголя необходимо тщательно контролировать уровень липидов, чтобы снизить потенциальные риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Ранняя диагностика саркопении имеет важное значение, необходима визуализация, динамометрия и тестирование физической работоспособности для оценки ее составляющих: мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции соответственно. Кроме того, целесообразно проведение обследования пациентов с целью определения фенотипа саркопении, так как это позволит комплексно воздействовать на различные звенья патогенеза данного состояния.

С учетом тесной взаимосвязи между ожирением и НАЖБП ограничение энергетической ценности в сочетании с физическими упражнениями – эффективная стратегия для прерывания «порочного круга» саркопении и НАЖБП [10].

Рекомендуемая тактика ведения саркопении является мультимодальной. Основной стратегией профилактики и лечения саркопении является изменение



образа жизни, воздействие на такие факторы, как нарушение питания, гипераммониемия, резистентность к инсулину и дислипидемия.

При остеосаркопении ожирении целесообразно применение диетических стратегий, направленных на увеличение потребления белка, снижение общей энергетической ценности рациона, правильного соотношения макронутриентов.

Тренировки с включением силовых нагрузок улучшают физическую силу и мышечную массу благодаря увеличению размера мышечных волокон второго типа и привлечению мышц-сателлитов. Аэробные упражнения ремоделируют миофибриллы и улуч-

шают кардиореспираторную функцию [42]. Во время физических упражнений снижается синтез провоспалительных цитокинов, а выработка противовоспалительных цитокинов, синтез мышечного белка, восстановление и поглощение глюкозы увеличиваются. Таким образом, физическая активность снижает риск прогрессирования саркопении [43].

В доклинических исследованиях изучаются новые фармакологические средства (например, ингибиторы миостатина, тестостероновые добавки и терапия, снижающая уровень аммиака), однако в настоящее время не существует одобренных фармакологических вмешательств для лечения саркопении. ©

Литература

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31.
2. Falcon L.J., Harris-Love M.O. Sarcopenia and the new ICD-10-CM code: screening, staging, and diagnosis considerations. *Fed. Pract.* 2017; 34: 24–32.
3. Petermann-Rocha F., Balntzi V., Gray S.R., et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13 (1): 86–99.
4. WHO. Health inequities in the African Region of the World Health Organization: magnitudes, trends and sources. 2010. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112856/9789290231660.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Papadopoulou S.K., Tsintavis P., Potsaki P., Papandreou D. Differences in the prevalence of sarcopenia in community-dwelling, nursing home and hospitalized individuals. A systematic review and meta-analysis. *J. Nutr. Health Aging*. 2020; 24: 83–90.
6. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 1997; 127 (5): 990–991.
7. WHO. AUDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary health care Guidelines for Use in Primary Care (second edition). <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MSD-MSB-01.6a>.
8. Sergi G., De Rui M., Veronese N., et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin. Nutr.* 2015; 34 (4): 667–673.
9. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J., et al. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep.* 2023; 5 (7): 100780.
10. Balcar L., Krawanja J., Scheiner B., et al. Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep.* 2023; 5 (4): 100682.
11. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (3): 186–193.
12. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024; 34 (1): 85–100.
13. Jindal A., Jagdish R.K. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin. Mol. Hepatol.* 2019; 25 (3): 270–279.
14. Oh S., Lee J. Sarcopenia and blood myokine levels as prognostic biomarkers in patients with liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26: 476–479.
15. Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Голубева О.В. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы в прогрессировании белковоэнергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9 (2): 126–132.
16. Kawao N., Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J. Cell Biochem.* 2015; 116 (5): 687–695.
17. Lynch S.D., Howard M., Beavers D.P., et al. Musculoskeletal characteristics in older adults with overweight or obesity: INVEST in Bone Health trial baseline analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2025.
18. Sharma A.R., Chatterjee S., Lee Y.H., Lee S.S. Targeting crosstalk of signaling pathways among muscles-bone-adipose tissue: a promising therapeutic approach for sarcopenia. *Aging Dis.* 2024; 15 (4): 1619–1645.
19. Huang T., Li C., Chen F., et al. Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2023; 23 (1): 369.
20. Iwaki M., Kobayashi T., Nogami A., et al. Impact of Sarcopenia on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2023; 15 (4): 891.
21. Li C.W., Yu K., Shyh-Chang N., et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass: descriptive review. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13 (2): 781–794.
22. Kumagai H., Coelho A.R., Wan J., et al. MOTs-c reduces myostatin and muscle atrophy signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320 (4): E680–E690.
23. Joo S.K., Kim W. Interaction between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2023; 29 (Suppl): S68–S78.



24. Гриценко О.В., Груздева О.В., Чумакова Г.А., Барбараш О.Л. Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (12): 5563.
25. Pang Q., Qu K., Liu C., et al. Sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: new evidence for low vitamin D status contributing to the link. Hepatology. 2016; 63: 675.
26. Tanaka K., Kanazawa I., Yamaguchi T., et al. Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014; 450: 482–487.
27. Patel Y.A., Henao R., Moylan C.A., et al. Vitamin D is not associated with severity in NAFLD: results of a paired clinical and gene expression profile analysis. Am. J. Gastroenterol. 2016; 111: 1591–1598.
28. Han S., Chiang J.Y. Mechanism of vitamin D receptor inhibition of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene transcription in human hepatocytes. Drug. Metab. Dispos. 2009; 37: 469–478.
29. Visser M., Deeg D.J., Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. J. Clin. Endocrinol. Metab 2003; 88: 5766–5772.
30. Abramovitch S., Dahan-Bachar L., Sharvit E., et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. Gut. 2011; 60: 1728–1237.
31. Kumar R., Prakash S.S., Priyadarshi R.N., Anand U. Sarcopenia in chronic liver disease: a metabolic perspective. J. Clin. Transl. Hepatol. 2022; 10 (6): 1213–1222.
32. Bhanji R.A., Narayanan P., Allen A.M., et al. Sarcopenia in hiding: the risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2017; 66: 2055–2065.
33. Mikolasevic I., Pavic T., Kanizaj T.F., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and sarcopenia: where do we stand? Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 2020: 8859719.
34. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023; 78: 1966–1986.
35. Zhao Q., Yin Y., Deng Y. Metabolic associated fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a real-world study. Nutr. Diabetes. 2023; 13 (1): 21.
36. Fujii H., Kamada Y., Tokushige A., et al. Is liver fibrosis more advanced in MetALD than in MASLD? J. Hepatol. 2025; 82 (1): e56–e57.
37. Huo Y.R., Suriyaarachchi P., Gomez F., et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. J. Am. Med. Dir. Assoc. 2015; 16 (4): 290–295.
38. Moon J.H., Koo B.K., Kim W. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a Korean nationwide survey. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021; 12: 964–972.
39. Suzuki T., Fukui S., Shinozaki T., et al. Lipid profiles after changes in alcohol consumption among adults undergoing annual checkups. JAMA Netw Open. 2025; 8 (3): e250583.
40. Tanisawa K., Ito T., Kawakami R., et al. Association between alcohol dietary pattern and prevalence of dyslipidaemia: WASEDA'S Health Study. Br. J. Nutr. 2022; 127 (11): 1712–1722.
41. Rolland Y., Dray C., Vellas B., Barreto P.S. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. Metabolism. 2023; 149: 155597.
42. Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. J. Hepatol. 2017; 66: 142–152.
43. Steffl M., Bohannon R.W., Sontakova L., et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. Clin. Interv. Aging. 2017; 12: 835–845.

Sarcopenia in the Fatty Liver Disease: a Clinical Case

I.G. Adamova¹, B.M. Taraki¹, A.G. Adamova², I.G. Fedorov, PhD^{1,3}, O.O. Manuilova, PhD³, I.G. Pshennikova³, L.Yu. Ilchenko, PhD, Prof.^{1,3}, I.G. Nikitin, PhD, Prof. ¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Dagestan State Medical University, Makhachkala

³ V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Imara G. Adamova, miss.imara@mail.ru

The article discusses the osteosarcopenic obesity phenotype which is manifested by the decreased muscle mass and strength combined with the decreased bone mineral density in an obese patient. The authors also discuss pathogenetic mechanisms linking sarcopenia with non-alcoholic fatty liver disease, including insulin resistance, obesity, chronic inflammation, and hyperammonemia. The role of myostatin and other myokines, vitamin D deficiency in the regulation of muscle mass, adipogenesis and myogenesis are discussed as well. The relationship of dyslipidemia with muscle damage and the importance of physical activity to prevent muscle loss are underlined too. In the conclusion, the article highlights the importance of early sarcopenia diagnostics and of a comprehensive approach to its treatment, including lifestyle changes, physical training, and pharmacological interventions.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, osteosarcopenic obesity



Эозинофильный энтерит: клиническое наблюдение

Л.Г. Вологжанина, к.м.н., И.В. Петухова, к.м.н., А.Л. Леонидов

Адрес для переписки: Людмила Георгиевна Вологжанина, ludovica@mail.ru

Для цитирования: Вологжанина Л.Г., Петухова И.В., Леонидов А.Л. Эозинофильный энтерит: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (22): 100–103.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-22-100-103

В настоящее время нет клинических рекомендаций по диагностике и лечению эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ) без эозинофильного эзофагита, что затрудняет ведение пациентов с этой редкой патологией.

Цель исследования – демонстрация особенностей диагностики и возможного варианта лекарственной терапии мышечно-серозной формы эозинофильного энтерита (ЭоЭт). Пациенту с жалобами на абдоминальные боли, нарушение стула, снижение массы тела проведено обследование для исключения патологии, наиболее часто вызывающей подобные симптомы, в том числе инфекции пищеварительной системы, целиакию, панкреатит. При этом выявлены утолщение стенки тонкой кишки, асцит, эозинофилия и увеличение эозинофильного катионного белка, поставлен диагноз ЭоЭт, мышечно-серозная форма, назначена успешная терапия блокаторами лейкотриеновых и H_1 -рецепторов, стабилизатором мембран тучных клеток. Представленный случай демонстрирует сложности диагностики и, как следствие, несвоевременность терапии ЭоЭт, что обуславливает необходимость создания клинических рекомендаций и повышения настороженности врачей относительно ЭГИЗ.

Ключевые слова: эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный энтерит, мышечно-серозная форма, эозинофилия

Согласно международному консенсусу (2022) по номенклатуре, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГИЗ) – это хронические иммуноопосредованные расстройства, клинически характеризующиеся желудочно-кишечными симптомами, а гистологически – воспалением с патологическим преобладанием эозинофилов при отсутствии вторичных причин эозинофилии. ЭГИЗ – зонтичный термин, включающий поражение пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки по отдельности или в любой комбинации с вовлечением различных слоев желудочно-кишечного тракта [1]. Наиболее известным ЭГИЗ является эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). В отличие от ЭоЭ, ЭГИЗ других локализаций пищеварительной трубки изучены меньше и в настоящее время рекомендации по их диагностике и лечению отсутствуют [1].

Распространенность ЭГИЗ, не связанных с ЭоЭ, около 5,1–5,3 на 100 000 населения, чаще встреча-

ются у женщин, европеоидов и детей младше 5 лет, могут сочетаться с лекарственной и пищевой аллергией, риносинусопатией, астмой, дерматитом, целиакией [1–3]. Их развитию способствуют генетические и внешнесредовые факторы. Выделены гены, ассоциированные с цитокинами, хемокинами, эозинофилией, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров ЭГИЗ [3, 4]. Точный патофизиологический механизм ЭГИЗ, не связанных с ЭоЭ, помимо участия эозинофилов, неясен; исследования подчеркивают роль IgE-опосредованных и клеточно-опосредованных реакций [4].

Симптомы внепищеводных локализаций ЭГИЗ неспецифичны и могут варьироваться, что делает их малоинформативными для верификации заболевания и нередко приводит к задержкам и ошибкам в диагностике [3, 5].

В классификации Klein выделяют три подтипа ЭГИЗ без ЭоЭ [6]. Слизистый подтип преобладает по ча-



стоте встречаемости, возможно из-за доступности материала для биопсии; характерны вздутие и боли в животе, диарея, снижение веса. При мышечном подтипе инфильтрируется мышечный слой, что приводит к его утолщению и нарушению кишечной моторики, возможны перфорация, инвагинация, дивертикулез и тонкокишечная непроходимость. Серозный подтип менее известен, проявляется эозинофильным асцитом, реже – перитонитом и эозинофильным плевральным выпотом. В случае трансмуральной эозинофильной инфильтрации можно думать о смешанном типе ЭГИЗ [5].

Эозинофилия встречается в 80% случаев, а повышение концентрации общего IgE – более чем в 70%, в случае серозного подтипа эозинофилы увеличены в асцитической жидкости.

Эндоскопическая картина неспецифична, и гистопатологическое выявление плотной эозинофильной инфильтрации является диагностическим признаком [7].

С помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии можно обнаружить асцит, сегментарное утолщение стенки пораженного участка, лимфаденопатию и осложнения. Для диагностики также возможно использовать с ^{99m}Tc -НМРАО-ВВС-сцинтиграфию. Разработан диагностический молекулярный критерий ЭГИЗ (EGDP18 score) с использованием транскрипта мРНК желудка и уровней циркулирующего белка [5, 7].

Диагностические критерии ЭГИЗ (Тэлли, 1990 г.) включают: 1) гастроинтестинальные симптомы; 2) инфильтрацию эозинофилами, характерные рентгенологические данные, эозинофилию; 3) отсутствие признаков паразитарного или внекишечного заболевания [5, 8].

В рамках лечения ряд ретроспективных, небольших исследований и наблюдений демонстрирует помимо гипоаллергенной диеты возможность применения нескольких групп препаратов: кортикостероидов, селективных H_1 -антигистаминных препаратов и стабилизаторов тучных клеток, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, иммунодепрессантов, биологических препаратов [3–5, 7].

Примером редкой и длительно не диагностируемой смешанной мышечно-серозной формы эозинофильного поражения тонкой кишки может служить представленное клиническое наблюдение.

Больной Л., 37 лет, обратился в ГАСТРОЦЕНТР (г. Пермь) в мае 2022 г. с жалобами на тупые боли в верхней половине живота, усиливающиеся при движении, изменении положения тела, на фоне давления поясом на переднюю брюшную стенку, выраженное урчание и вздутие живота после приема пищи, общую слабость, нарушение стула. Стул ежедневный до двух раз в день, кашицеобразный, обильный, периодически с зеленоватым оттенком, без патологических примесей. Отмечает снижение массы тела на 7 кг за две недели, что связывает с ограничением в питании.

Из анамнеза заболевания известно, что с подросткового возраста страдает дискинезией желчевыво-

дящих путей (ДЖВП), более 10 лет – без обострений. Настоящее ухудшение с 27 апреля 2022 г., когда через несколько недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции появились интенсивные ноющие и/или схваткообразные боли в верхней половине живота до 8 баллов по визуальной аналоговой шкале боли. В связи с высокой интенсивностью болевого синдрома пациент был госпитализирован в хирургическое отделение, где находился в течение семи дней с диагнозом «острый панкреатит». При этом в клиническом и биохимическом анализе крови, а также по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отклонений от нормы выявлено не было. Уточняющие обследования не проводились. На фоне инфузионной терапии с анальгетиками выраженность болевого синдрома уменьшилась, пациент выписан на амбулаторное лечение, где наблюдался с последовательными диагнозами: обострение хронического панкреатита, ДЖВП, синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия. В течение месяца безуспешно получал следующее лечение: тримебутин, ребамипид, *Saccharomyces boulardii*, даларгин, орнитин, полиферментные препараты, пиколинат цинка, селанк, папаверин. Единственное, что купировало абдоминальные боли, – применение нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид). В связи с сохранением симптоматики пациент самостоятельно прошел мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости, где были выявлены признаки асцита и утолщения стенки тонкой кишки до 19 мм, на протяжении 100 мм от связки Трейца (рис. 1). Для верификации диагноза и лечения пациент обратился в ГАСТРОЦЕНТР.



Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (ультравист) от 19.05.2022 г.: в перигепатическом и периленальном пространстве, между петлями тонкой кишки, над тазовой брюшиной визуализируется свободный экссудат в небольшом количестве. Обращает на себя внимание равномерно утолщенная до 19,0 мм (стрелка), гипervasкулярная в артериальную и портальную фазы стенка тонкой кишки (на протяжении 100 мм от связки Трейца). Мезентериальные лимфоузлы – до 5 мм



Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (ультравист) от 03.04.2023: резорбция ранее описанного малого асцита. В динамике от 2022 г. сохраняется циркулярное утолщение стенки тонкой кишки дистальнее связки Трейца меньшей толщины (11 мм) (стрелка). Сохраняются мезентериальные лимфоузлы до 5 мм

Из анамнеза жизни известно, что пациент страдает витилиго и псориазом в легкой форме. Аллергологический анамнез – без особенностей. Много лет не употребляет молочные продукты в связи с развитием диареи на фоне их употребления. Наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта не отягощена. Лекарственные препараты и биологически активные добавки на регулярной основе не употребляет. Профессиональную вредность, злоупотребление алкоголем отрицает. Операций не было.

Объективно: состояние удовлетворительное; кожные покровы физиологической окраски, единичные пятна витилиго и псориазические бляшки без активного воспаления; отеков нет; периферические лимфатические узлы не увеличены; температура тела – 36,7 °С, рост – 186 см; масса тела – 96 кг; индекс массы тела – 27,7 кг/м²; язык влажный с беловатым налетом; живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в верхнем отделе; печень по краю реберной дуги, край ровный, безболезненный; симптомы Менделя, I–III группы холецистита и панкреатита отрицательные; селезенка не увеличена.

Предварительный диагноз включал в себя энтерит неуточненной этиологии, постковидный синдром с перивисцеритом, болезнь Крона, лимфому. При дальнейшем обследовании были исключены кишечные инфекции: посев кала на острые кишечные инфекции, комплексное молекулярно-генетическое исследование возбудителей острых кишечных инфекций в кале, иммуноферментный анализ кала на токсины А и В *Clostridioides difficile*, исследование кала на паразитов и яйца глист – результаты отрицательные. Биохимический анализ крови, форез белков, С-реактивного белка, уровень тиреотропного гормона, общий IgA и IgE, антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе IgA

и IgG – в пределах нормы. В клиническом анализе крови обращает на себя внимание выраженная эозинофилия до 24%; эозинофильный катионный белок (ЕСР) при этом без подсчета – более 200 нг/мл. В рамках диагностики эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки (СО) постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, тела и антрального отдела желудка, а также видеоилеоколоноскопия с биопсией СО терминального отдела подвздошной кишки, правого и левого отделов толстой кишки, по результатам которых эозинофильная инфильтрация или признаки другого органического заболевания СО желудка и кишечника исключены.

Таким образом, с учетом стойкой абдоминальной боли с признаками утолщения стенки тонкой кишки и асцитом по данным визуализирующих методов обследования, а также выраженной эозинофилии в клиническом анализе крови с увеличением ЕСР был предположен диагноз мышечно-серозной формы эозинофильного энтерита (ЭЭ). Оценив состояние пациента как удовлетворительное, от применения системных глюкокортикоидов решили воздержаться. Рекомендована гипоаллергенная диета. Лекарственная терапия включала терапию второй линии, а именно комбинацию антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста 10 мг, стабилизатора мембран тучных клеток кетотифена 1 мг два раза в день и блокатора гистаминовых H₁-рецепторов левоцетиризина 5 мг на протяжении трех месяцев. На фоне лечения состояние быстро улучшилось, болевой синдром был купирован в течение первой недели, в течение месяца нормализовался стул, стабилизировалось общее самочувствие. При контрольном обследовании через месяц наблюдалась выраженная положительная динамика в виде снижения эозинофилии крови до 8,3% и ЕСР до 85,4 нг/мл, через три месяца уровень эозинофилов крови и ЕСР нормализовался (4,2% и 23,4 нг/мл соответственно). Пациенту рекомендовано продолжить соблюдать гипоаллергенную диету, а также в рамках исключения развития ЭоЭ на фоне болезни Крона или лимфомы кишечника выполнить обследование кишечника в динамике через шесть месяцев. Однако МСКТ-контроль органов брюшной полости пациент выполнил лишь через год по причине рецидива заболевания с абдоминальной болью, эозинофилией крови до 18% и увеличением ЕСР до уровня более 200 нг/мл, возникшего после перенесенной вирусной инфекции и погрешности в диете. При визуализации наблюдалась резорбция ранее описанного малого асцита, сохранялось или рецидивировало менее выраженное циркулярное утолщение стенки тонкой кишки дистальнее связки Трейца (11 мм) (рис. 2).

Пациент самостоятельно повторил курс терапии с достижением в течение месяца регресса всех наблюдаемых изменений. В настоящее время в течение двух лет данные о рецидиве ЭЭ отсутствуют.



Контрольные анализы и КТ органов брюшной полости в норме (рис. 3).

Заключение

ЭГИЗ являются растущими по частоте заболеваниями пищеварительной системы, нуждающимися в разработке клинических рекомендаций. В связи с отсутствием специфической симптоматики и низкой настороженностью врачей диагноз ЭГИЗ нередко ставится с большим опозданием и приводит к несвоевременному лечению. Представленное клиническое наблюдение пациента с ЭоЭт иллюстрирует связь дебюта заболевания с перенесенной вирусной инфекцией, длительный диагностический поиск и хорошую эффективность терапии с применением гипоаллергенной диеты и нестероидной лекарственной терапии. ☉

От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.



Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (ультравист) от 13.05.25 (контроль): стенка тонкой (тощей) кишки на фоне проведенного лечения «потеряла» гипervasкулярность. Толщина стенки тонкой кишки уменьшилась относительно базисных КТ-исследований и находится пределах нормальных значений. Лимфоузлы брюшной полости не увеличены

Литература

1. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P., et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20 (11): 2474–2484.e3.
2. Licari A., Votto M., Scudeller L., et al. Epidemiology of non-esophageal eosinophilic gastrointestinal diseases in symptomatic patients: a systematic review and meta-analysis. J. All. Clin. Immunol. 2020; 8 (6): 1994–2003.e2.
3. Dellon E.S., Spergel J.M. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2023; 130 (1): 21–27.
4. Chen P.H., Anderson L., Zhang K., Weiss G.A. Eosinophilic gastritis/gastroenteritis. Curr. Gastroenterol. Rep. 2021; 23 (8): 13.
5. Li K., Ruan G., Liu S., et al. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Chin. Med. J. 2023; 136 (8): 899–909.
6. Klein N.C., Hargrove R.L., Slesinger M.H., Jeffries G.H. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine (Baltimore). 1970; 49 (4): 299–319.
7. Kinoshita Y., Ishihara S. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis, and treatment. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2020; 20 (3): 311–315.
8. Talley N.J., Shorter R.G., Phillips S.F., Zinsmeister A.R. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut. 1990; 31 (1): 54–58.

Eosinophilic Enteritis: a Clinical Case

L.G. Vologzhanina, PhD, I.P. Petukhova, PhD, A.L. Leonidov

E.A. Vagner Perm State Medical University

Contact person: Lyudmila G. Vologzhanina, ludovica@mail.ru

No guidelines exist at present for diagnosis or treatment of the non eosinophilic esophagitis eosinophilic gastrointestinal diseases (non-EoE EGID), what makes management of patients with this rare pathology difficult. The aim of study is to demonstrate features of diagnosis and a possible of treatment option of the muscular – serosal subtype of eosinophilic enteritis (EoEt).

The patient with complaints of abdominal pain, bowel disturbances, and weight loss was examined to rule out other diseases which might cause such symptoms, including digestive system infections, celiac disease, and pancreatitis. At the same time, thickening of the small intestinal wall, ascites, eosinophilia, and increased eosinophil cationic protein were detected, which lead to the diagnosis of EoEt, muscular – serosal subtype; we prescribed treatment with leukotriene receptor antagonists, histamine H1 receptor antagonists, mast cell stabilizers to the patient and our therapy was successful. This medical case demonstrates the difficulties of diagnosing and, consequently, delay of treatment with EoEt, which requires the development of the guidelines and raise the awareness of doctors regarding non-EoE EGID.

Keywords: eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic enteritis, muscular/serosal subtype, eosinophilia



Научно-практическая конференция

МОСКОВСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНСИЛИУМ

ИТОГИ ГОДА

3 2025
декабря ●

МОСКВА

Вознесенский пер., д. 7
отель «Арткорт Москва Центр»

Смешанный формат



umedp.ru

Алгоритм диагностики и терапии панкреатической недостаточности^{1,2}

Симптомы мальдигестии/мальабсорбции

- Диарея
- Вздутие, метеоризм
- Боль, тяжесть в животе
- Стеаторея («жирный стул»)
- Снижение веса

Можно назначить ФЭТ эмпирически на 4-6 недель

2 из 3-х составляющих

- Симптомы мальдигестии/мальабсорбции
- Маркеры мальнутриции
- ФЭ-1 < 200 мкг/г

ФЭТ для коррекции панкреатической недостаточности

40 000 – 50 000 ЕД

на основной прием пищи

10 000 – 25 000 ЕД

на перекус

КРЕОН® С МИНИМИКРОСФЕРАМИ МЕНЕЕ 2-Х ММ – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА, СОГЛАСНО СОВРЕМЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ^{2-5,8}



Обеспечивает **большой охват пищи** в желудке для лучшего устранения симптомов⁶



На **25% эффективнее** капсул с более крупными частицами⁷



Имеет **высокий профиль безопасности** и не угнетает работу собственной поджелудочной железы⁸



ФЭТ — ферментозаместительная терапия; ФЭ — фекальная эластаза.

1. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Sep; 34(5): 349-354. 2. Dominguez-Muñoz, J Enrique et al.; European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2025 Feb;13(1):125-172. 3. Клинические рекомендации «Хронический панкреатит», 2024 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером 273. 4. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная группа- взрослые и дети), 2021 г. в подразделе официального сайта Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций» под уникальным идентификационным номером КР372. 5. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В. с соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭНПЖ. РЭГК, 2018; 28(2): 72-100. 6. Lohr Johannes-Matthias, et. al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9): 1024-31. 7. По данным дыхательного теста с холестерол-14С-октаноатом. Исследование in-vivo Adler G et al., New Methods for Assessment of Enzyme Activity. Digestion 1993, 54 p: 3-9. 8. Общая характеристика лекарственного препарата Креон® 25 000, капсулы кишечнорастворимые, 25 000 ЕД, ЛП-№(005828)-(PF-RU).

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»



RUS2349194 (v1.0)

Abbott

ИЗЖОГА
ОТРЫЖКА
БОЛЬ
ТЯЖЕСТЬ
ВЗДУТИЕ
ДИАРЕЯ
ЗАПОР

РЕБАГИТ®

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



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

PRO.MED.CS
Praha a.s.
www.rebagit.ru



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. 5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирина-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. 6. Клинические рекомендации РГА «гастрит и дуоденит», одобренные Министерством здравоохранения, 2021. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru.

РЕКЛАМА

ЛП-001831