

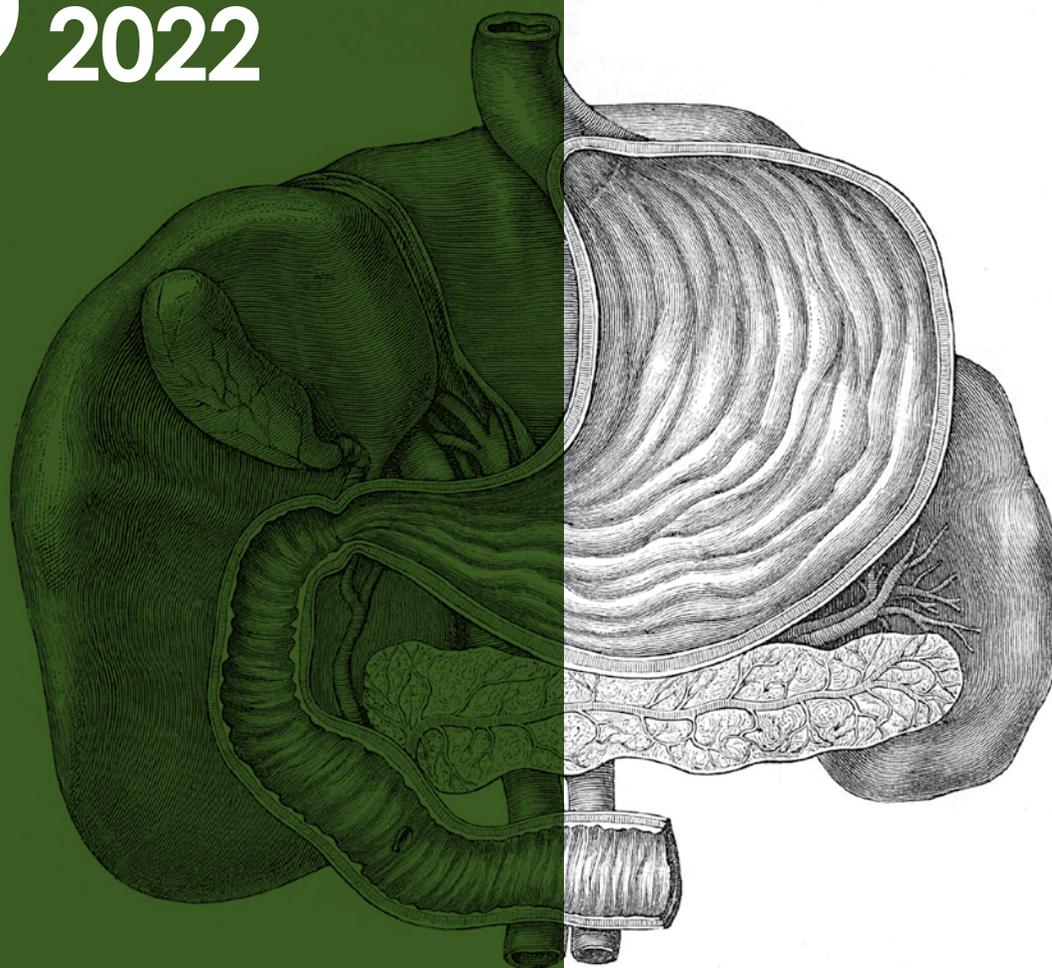
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

22

ТОМ 18
2022



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 2–3

Эксперты
о ключевых аспектах
ведения пациента
с функциональными
заболеваниями органов
пищеварения

6

Основные положения
консенсуса
Маастрихт VI

72

Клинический случай
осложненного
течения болезни
Крона: особенности
диагностики и тактики
консервативного
лечения

100



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ-12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА¹.

- ▶ **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии при болезни Крона² и уменьшение частоты дефекаций крови в стуле уже на 2-й неделе терапии при язвенном колите³
- ▶ **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4 пациентов сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵
- ▶ **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия⁶
- ▶ **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии — более 70% пациентов за 22 года наблюдения остаются на терапии⁷

1. Brand S. Gut. 2009; 58: 1152–67; Neurath M.F. Nat. Med. 2007; 13: 26–8; Benson, et al. mAbs 2011; 3: 535–45.
2. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG poster abstract P2145.
3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019; 114: S404.
4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. January 2020; 14 (1): 23–32.
5. Sands B.E., et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension, TU188.
6. Click B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease, 2019; 1: 1–11.
7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА, ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

Торговое наименование препарата – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** Болезнь Крона. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для инфузий предназначен для: *индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бесостройной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни.* У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, активная туберкулез), детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Болезнь Крона и язвенный колит. **Дозы.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, иницирующее лечение внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения иницирующей дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствор для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

ТАБЛИЦА 1: ИНИЦИИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)^a

Масса тела пациента на момент введения препарата	Доза	Количество флаконов препарата Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг
≤ 55 кг	260 мг	2
> 55 кг – ≤ 85 кг	390 мг	3
> 85 кг	520 мг	4

^a Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

ТАБЛИЦА 2: ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Побочное действие	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Инфекции и инвазии	
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Орфарингеальная боль, заложенность носа
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд, акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе, кровотечение, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения

Опыт пострегистрационного применения.

Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отёк)
Инфекции и инвазии	Инфекции нижних отделов дыхательных путей
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Пустулезный псориаз, эритродермический псориаз, лейкоцитокластический васкулит

Особые указания. **Инфекции.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (6-меркаптопурином, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. **Иммунотерапия.** Безопасности и эффективности применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена.

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 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)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. 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)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, 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. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, 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, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Нюансы коммуникации с больным функциональными заболеваниями органов пищеварения 6
- Итоги Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц» 10

Клинические исследования

- К.Г. АБСАНДЗЕ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Ю.Г. САНДЛЕР, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Д.С. ФИЛИНА, К.Г. САЛИЕВ
Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолиевой кислотой: кто виноват и что делать? 14
- А.В. ШАБУНИН, С.В. СМЕТАНИНА, П.А. ДРОЗДОВ, О.Н. ЛЕВИНА, Е.А. НУРМУХАМЕТОВА, Д.А. МАКЕЕВ, О.С. ЖУРАВЕЛЬ, Д.А. СОЛОМАТИН
Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов 20
- А.Ф. БАБАЯН, Л.Д. ФИРСОВА, О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, В.В. ОГАРЕВ, Н.А. БОДУНОВА, А.И. ПАРФЕНОВ
Приверженность лечению и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом 26
- С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Д.А. ДЕГТЕРЕВ, Л.Д. ФИРСОВА, А.И. ПАРФЕНОВ
Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с глютенчувствительной целиакией 34

Обзор

- С.Н. БАЦКИХ
Перенесенный гепатит В как фактор риска рака поджелудочной железы 40
- И.В. МАЕВ, В.И. РЕШЕТНЯК
Патофизиология трофологических нарушений при первичном билиарном холангите 46
- Т.Н. СВИРИДОВА, Т.А. ИЛЬЧИШИНА, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ
Роль гастроэнтеролога при планировании бариатрического хирургического вмешательства: некоторые важные аспекты 62

Лекции для врачей

- Д.С. БОРДИН, М.А. ЛИВЗАН
Консенсус Мaaстрихт VI опубликован: что нового? 72
- С.Н. МЕХТИЕВ, О.А. МЕХТИЕВА, О.М. БЕРКО
Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение 86
- Э.Р. ВАЛИТОВА, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, О.И. БЕРЕЗИНА, Д.С. БОРДИН
Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: анализ современных рекомендаций 94

Клиническая практика

- Н.А. ФАДЕЕВА, Э.И. АЛИЕВ, О.В. КНЯЗЕВ, Д.С. БОРДИН, К.А. НИКОЛЬСКАЯ
Теоретические и практические аспекты выбора генно-инженерных биологических препаратов для терапии пациентов с болезнью Крона 100
- М.А. КИРЮКОВА, Е.А. ДУБЦОВА, Л.В. ВИНОКУРОВА, И.В. САВИНА, М.В. МАЛЫХ, К.К. НОСКОВА, Е.В. ПАРФЕНЧИКОВА, Р.В. ВОРОБЬЕВ, М.Э. БАЙЧОРОВ, Д.С. БОРДИН
Трудный случай дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы 106
- Н.А. ФАДЕЕВА, А.М. ОСАДЧУК, Е.О. КУКОЛЕВА, Г.Б. АРТЫКОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, А.И. ПАРФЕНОВ
Проблемы диагностики и лечения сочетания целиакии и микроскопического колита 112

Contents

People. Events. Dates

- Details of Communication with a Patient with Functional Diseases of the Digestive System
- Results of the Scientific and Practical Conference "Gastroenterology of Two Capitals"

Clinical Studies

- K.G. ABSANDZE, E.V. VINNITSKAYA, Yu.G. SANDLER, T.Yu. KHAIMENOVA, D.S. FILINA, K.G. SALIYEV
Primary Biliary Cholangitis and Incomplete Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy: Who is Guilty and What to Do?
- A.V. SHABUNIN, S.V. SMETANINA, P.A. DROZDOV, O.N. LEVINA, E.A. NURMUKHAMETOVA, D.A. MAKEEV, O.S. ZHURAVEL, D.A. SOLOMATIN
Results of the Application of a Multidisciplinary Approach in the Treatment of Patients with Liver Cirrhosis as a Result of Chronic Viral Hepatitis
- A.F. BABAYAN, L.D. FIRSOVA, O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, V.V. OGAREV, N.A. BODUNOVA, A.I. PARFENOV
Adherence to Treatment and Psychoemotional Disorders in Patients with Ulcerative Colitis
- S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, D.A. DEGTYAREV, L.D. FIRSOVA, A.I. PARFENOV
Features of emotional disturbance in patients with celiac disease

Review

- S.N. BATSKIKH
Previous Hepatitis B as a Risk Factor for Pancreatic Cancer
- I.V. MAYEV, V.I. RESHETNYAK
Pathophysiology of Trophic Disorders in Primary Biliary Cholangitis
- T.N. SVIRIDOVA, T.A. ILCHISHINA, Yu.A. KUCHERYAVY
The Role of a Gastroenterologist in Bariatric Surgery Planning: A Number of Important Aspects

Clinical Lectures

- D.S. BORDIN, M.A. LIVZAN
The Consensus Maastricht VI Is Published: What's New?
- S.N. MEKHTIEV, O.A. MEKHTIEVA, O.M. BERKO
Liver Damage in COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment
- E.R. VALITOVA, M.V. CHEBOTARYOVA, O.I. BEREZINA, D.S. BORDIN
Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Analysis of Current Recommendations

Clinical Practice

- N.A. FADEEVA, E.I. ALIEV, O.V. KNYAZEV, D.S. BORDIN, K.A. NIKOLSKAYA
Theoretical and Practical aspects of Genetically Engineered Biological Drug Selection for the Treatment of Patients with Crohn's Disease
- M.A. KIRYUKOVA, E.A. DUBTSOVA, L.V. VINOKUROVA, I.V. SAVINA, M.V. MALYKH, K.K. NOSKOVA, E.V. PARFENCHIKOVA, R.V. VOROBYOV, M.E. BAICHOROV, D.S. BORDIN
Difficult differential diagnosis of pancreatic cancer: a case report
- N.A. FADEEVA, A.M. OSADCHUK, E.O. KUKOLEVA, G.B. ARTYKOVA, S.G. KHOMERIKI, I.D. LORANSKAYA, A.I. PARFENOV
The Problems of Diagnosis and Treatment the Comorbidity of Celiac Disease and Microscopic Colitis



**БОЛЬШЕ НЕ НАДО ПОДКЛАДЫВАТЬ
КИРПИЧИ И КНИГИ ПОД НОЖКИ КРОВАТИ**

**Клиновидные подушки VITADREAM созданы
для сна под углом.**

**Наши специалисты помогут подобрать оптимальную модель,
в зависимости от веса и роста человека.**

Произведено в России.

www.vitadream.ru
8-495-201-32-71
info@vitadream.ru

Наведите камеру
мобильного
телефона, чтобы
посетить наш
интернет-
магазин




VITADREAM

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ИНН 771576353105 ОГРНИП 319774600009272 Индивидуальный предприниматель Попова Алиса Константиновна



Нюансы коммуникации с больным функциональными заболеваниями органов пищеварения

Функциональная патология желудочно-кишечного тракта по-прежнему занимает существенное место в практике врача-гастроэнтеролога и требует особых профессиональных навыков. Современным возможностям ведения этой сложной категории больных была посвящена беседа главного редактора журнала «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология», заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логина, профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессора кафедры общей врачебной практики и семейной медицины Тверского государственного медицинского университета, д.м.н. Дмитрия Станиславовича БОРДИНА с заведующим гастроэнтерологическим отделением Ильинской больницы (Красногорск), доцентом, к.м.н. Юрием Александровичем КУЧЕРЯВЫМ.



Дмитрий Станиславович БОРДИН



Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ



Беседа экспертов

Д.С. Бордин: Не секрет, что в клинической практике функциональные заболевания органов пищеварения являются одной из наиболее частых причин визита пациента к терапевту или гастроэнтерологу. Между тем для врача ведение пациента с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) зачастую сопряжено с большими временными затратами и проблемой выбора эффективной помощи, зато рационально подобранное лечение на основе правильной оценки состояния больного позволяет существенно улучшить качество его жизни. Каковы, на ваш взгляд, общие представления о функциональных заболеваниях органов пищеварения?

Ю.А. Кучерявый: В целом следует отметить отсутствие признаков органических заболеваний, способных объяснить имеющиеся симптомы, значимых изменений в лабораторных тестах, каких-либо специфических диагностических критериев. Прогноз при функциональных нарушениях ЖКТ, как правило, благоприятный, но влияние на качество жизни весьма негативное. Многообразие жалоб, значительное снижение качества жизни практически всегда сопровождаются развитием тревоги, иногда тревожно-депрессивных нарушений.

Д.Б.: Вариабельность симптомов характерна для пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения. Каковы причины такого многообразия жалоб?

Ю.К.: Дело в том, что ЖКТ представляет собой единую систему. Сбой в одном органе может негативно сказаться на работе сопряженных и тесно функционально связанных с ним соседних органов. Не случайно у каждого второго

пациента с функциональной патологией ЖКТ наблюдаются два и более функциональных расстройства, например, сочетание синдрома раздраженного кишечника (СРК) и функциональной диспепсии или билиарной дисфункции.

Д.Б.: Как показывает собственный клинический опыт и данные литературы, каждая вновь возникающая сопутствующая патология отягощает и изменяет течение первичного заболевания. Когда мы можем заподозрить смену фенотипа заболевания, наличие сочетанных расстройств? На что необходимо обращать внимание?

Ю.К.: Действительно, в гастроэнтерологической практике присоединение очередного функционального расстройства к длительно протекающему функциональному заболеванию ЖКТ – характерное явление. Предположим, пациент с сформировавшейся постинфекционной формой СРК на протяжении нескольких лет получает терапию, которая не купирует, но смягчает клинические симптомы заболевания, такие как боли в животе, вздутие, запор или диарея. Позже может произойти контакт с инфекционным агентом, что проявится острым гастроэнтеритом, после разрешения которого останутся тяжесть или боли в эпигастрии. Одновременно с этим усугубляются и симптомы СРК. Спустя несколько месяцев пациент предъявляет жалобы уже на целый микст симптомов кишечных и желудочных расстройств. В качестве провоцирующего механизма также может выступать острый или хронический стресс. Например, у пациентов с СРК на фоне определенного жизненного потрясения часто отмечаются клинические проявления функциональной диспепсии.

Иногда наблюдается не синхронное, а метасинхронное чередование подобных симптомов. Триггерами могут выступать пищевые аллергены, инфекционные агенты, стресс или их комбинация.

Д.Б.: Необходимо также учитывать, что наличие клинических симптомов функциональных нарушений ЖКТ само по себе является источником стресса и причиной изменений в психоэмоциональной сфере пациента. Эти изменения через механизмы гиперсенситивности и моторные нарушения ведут к формированию клинических проявлений, замыкая патологический круг. Задача врача – разорвать этот круг. Крайне важны доверительная беседа и адекватное информирование врачом пациента о его состоянии, обсуждение механизмов формирования симптомов. В противном случае их наличие становится дополнительным источником тревоги, что закрепляет рецидивирующее течение, а возможно, и запустит функциональные расстройства на новый виток развития.

Ю.К.: Совершенно верно. Я добавил бы, что дополнительным стрессорным агентом можно считать развитие псевдосимптомов тревоги. Пациент в таком состоянии начинает коренным образом менять рацион и образ жизни, что приводит к редукции веса. Прогрессирующее снижение веса, в частности на 5–7 кг в течение полугода, или развитие железодефицитной анемии на фоне жесткой диеты только усиливает чувство тревоги.

Д.Б.: Следовательно, огромное значение в изменении восприятия пациентом подобных расстройств при функциональном заболевании имеет



Беседа экспертов

эффективная коммуникация с врачом. Существуют ли, на ваш взгляд, простые пути решения такой сложной задачи?

Ю.К.: Решение кроется в плоскости доверительных отношений врача с пациентом. Во время первичного приема важно внимательно выслушать жалобы пациента, спокойно обсудить с ним план обследования, особенно при наличии симптомов тревоги, который четко регламентирован клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации. Если это невозможно выполнить в течение одного приема, следует назначить повторный визит. Двигаться стоит от простых, неопределенных диагностических тестов к сложным. Пациенту назначают минимальный скрининг, включающий физикальное обследование с тщательным сбором жалоб и построением последовательности событий в рамках единой системы, лабораторное исследование крови, эндоскопию, УЗИ. Отсутствие по результатам скрининга какой-либо патологии позволяет начать терапевтическое лечение, отвечая на которое, пациент также делает первый шаг на пути продуктивной коммуникации с врачом и вкладывает свою лепту в процесс формирования доверительных отношений.

Д.Б.: В определенной степени диагностический тест нередко становится не только этапом диагностики, но и лечебной процедурой, помогающей успокоить больного и разорвать описанный выше патологический круг, когда нарушение на оси «мозг – кишечник» вызывает симптомы, симптомы – тревогу, а тревога соответствует поддерживающему симптому. Поэтому без определенных диагностических процедур, позволяющих

убедить пациента в отсутствии у него органической патологии, не обойтись. В этом случае диагностическая процедура способна оказать психотерапевтический эффект, который также станет дополнительным кирпичиком в создании доверительных отношений с пациентом. Тем не менее процесс дифференциальной диагностики требует хорошей клинической оценки с учетом риска, связанного с избыточным объемом исследований.

Ю.К.: В этом вопросе я на стороне экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации. К тому же в последнее время в нашей стране возможности выполнения эндоскопии существенно расширились, а в мегаполисах уже запущены программы ОМС по эндоскопии с использованием седации, что делает проведение процедуры более комфортным для пациентов. Поэтому, если без эндоскопии не обойтись и пациент к ней готов, выбор целесообразно сделать в пользу исследования. Опытные специалисты могут определить, какие пациенты нуждаются в таком обследовании. Например, для юноши, впервые обратившегося за помощью к специалисту по поводу эпизодов спазма в животе и диареи, достаточно минимального обследования, без колоноскопии, ведь вероятность обнаружить у него колоректальный рак ничтожно мала. Безусловно, не следует спешить с назначением повторной колоноскопии пациенту с СРК в течение нескольких месяцев после успешно проведенного эндоскопического исследования, предъявляющему жалобы на прежние симптомы. Как показывает собственный клинический опыт, даже пациент с гематохезией, развившейся через полгода после проведенной

колоноскопии, и отягощенным анамнезом нуждается прежде всего в консультации проктолога для оценки состояния прямой кишки. Такой подход будет разумным, поскольку вторая колоноскопия за месяц-два и более – это уже избыточная диагностика.

Д.Б.: По мнению ведущих экспертов в области функциональных заболеваний органов пищеварения, конструктивный диалог между врачом и пациентом повышает приверженность пациента лечению и улучшает клинические исходы. Каковы основные правила такого диалога?

Ю.К.: Одним из элементов конструктивного диалога является правдивое информирование пациента о болезни. Уже к концу первого визита врач должен проинформировать пациента о хроническом течении заболевания, которое характеризуется невысокими шансами на полное излечение, в зависимости от различных провоцирующих факторов. При этом врач должен быть доброжелательно настроен по отношению к пациенту, проявлять эмпатию. Он должен дать возможность пациенту выговориться и почувствовать равнодушное отношение специалиста к его проблемам. Необходимо постараться ободрить пациента, используя определенные формулировки, например: «У Вас нет жизнеугрожающих симптомов» или «Обследование показывает достаточно оптимистичные результаты». В случае если не удалось уточнить причину, важно убедить больного в том, что механизм болезни вполне понятен и нет необходимости использовать дополнительные тесты. Уменьшить опасения поможет утверждение: «Мы не видим долгосрочного эф-



Беседа экспертов

фекта от различных неизученных вмешательств и технологий, поэтому мы с Вами будем идти по тому пути, который прошли с другими пациентами с аналогичными проблемами и достигли хороших результатов». Таким образом, налаживание доверительных отношений с пациентом не позволит ему в дальнейшем обратиться к неквалифицированным источникам и некомпетентным специалистам.

Д.Б.: Безусловно, пациенты должны быть правильно информированы о механизмах развития заболевания и о своем состоянии. Им следует знать, что функциональные заболевания органов пищеварения не обусловлены какими-либо органическими причинами, не несут риска жизни и имеют благоприятный прогноз. При этом функциональные нарушения могут протекать как хронические заболевания с переменными симптомами, которые снижают качество жизни и которые при неблагоприятных обстоятельствах рецидивируют. К этому пациентам тоже нужно быть готовыми, что позволяет им не реагировать излишне эмоционально. Важно, исходя из индивидуальных особенностей пациентов, подобрать такую фармакотерапию, которая способна быстро и надежно взять под контроль симптомы и обеспечить приемлемое качество жизни. Для этого нужен конструктивный диалог между врачом и пациентом. Насколько он достижим в условиях амбулаторного приема?

Ю.К.: Все зависит от того, каким лимитом времени располагает врач. Так, пациенты с СРК обычно попадают на прием к специалистам, у которых лимитировано время 30 минутами, а то и меньше, на каждого

пациента. За это время можно многое решить, но не все, особенно при наличии у пациента сочетанных, перекрестных расстройств. Прежде всего пациенту нужно дать время, чтобы немного выговориться, а затем, проявляя эмпатию, перевести его монолог в форму диалога, задав ряд ключевых вопросов, касающихся семейного анамнеза, наиболее частых сочетанных симптомов, качества сна, применения психотропных препаратов и др. Доверительный характер беседы позволит спланировать определенные действия. Врач должен объяснить пациенту, зачем назначается то или иное исследование, лекарственный препарат, какие результаты ожидаются, какие возможны побочные эффекты. Только тогда пациент покинет кабинет удовлетворенным и будет соблюдать рекомендации врача. Бесспорно, лечить пациентов с функциональными нарушениями органов пищеварения трудно, необходим постоянный контроль за симптомами, что предполагает частые посещения и последующее наблюдение. Важно запастись терпением.

Д.Б.: Итак, доверительные отношения между врачом и пациентом, информированность последнего о заболевании, симптомах, их функциональном происхождении, связанном с психоэмоциональным статусом, благоприятно сказываются на эффективности лечения. Давайте обсудим роль медикаментов. Сегодня мы понимаем, что при лечении функциональных заболеваний может быть высокая роль и плацебо-эффекта. Как вы подходите к выбору препаратов?

Ю.К.: Я руководствуюсь клиническими рекомендациями и личным опытом. Важно определить, какие симптомы

доминируют и какая фармакотерапия с наибольшей вероятностью приведет к улучшению. Чтобы купировать боль и спазмы, используются спазмолитики. Современные спазмолитики можно применять длительно, они безопасны. Для улучшения состояния микрофлоры кишечника можно назначить хорошо изученный пробиотик или пребиотик. Соответственно, если есть основания для назначения антимикробной терапии, выбор лучше остановить на антимикробном средстве широкого спектра действия с высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Для регуляции стула применяются лаксативы. Всегда обсуждается план Б, то есть резервный препарат по требованию на случай, когда симптомы плохо контролируются. При этом следует учитывать и схему приема препарата, делая акцент на том лекарственном средстве, которое принимают один или два раза в сутки. Не следует одновременно с основной фармакотерапией назначать второстепенные препараты, а также рассчитывать стоимость лечения. Наша задача – назначить средства с доказанными эффективностью и безопасностью. Отсутствие побочных эффектов, удобная схема приема, хорошая эффективность назначенного препарата, возможно с элементами плацебо, позволят быстрее достигнуть желаемого эффекта.

Д.Б.: Важно, что перечисленные правила, основу которых составляют доверительные отношения между пациентом и врачом, помогают уменьшить выраженность и воздействие симптомов функциональных нарушений на самочувствие и качество жизни и повысить удовлетворенность обеих сторон проведенным лечением. ●



Итоги Научно-практической конференции «Гастроэнтерология двух столиц»

В июне 2022 г. в смешанном формате состоялась Научно-практическая конференция «Гастроэнтерология двух столиц». Основной целью конференции является объединение ресурсов ведущих профильных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга и создание единого информационного пространства для обмена знаниями в области гастроэнтерологии

Мероприятие открылось 7 июня конференцией «Белые ночи гастроэнтерологии», которая прошла в Санкт-Петербурге. В рамках научной программы рассмотрены клинические случаи, проведены интерактивные дискуссии, научные сессии, мастер-классы, баттлы специалистов и представлены доклады ведущих ученых. 9 и 10 июня на московской конференции в присутствии почти 200 человек и еще более полутора тысяч участников из России, Казахстана, Азербайджана, Беларуси, Украины и других стран СНГ в онлайн-трансляции также были освещены актуальные вопросы и задачи гастроэнтерологии.

Научными организаторами выступили Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ).

Конференция открылась приветственным словом главного внештатного онколога Департамента здравоохранения г. Москвы, директора МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н., профессора, академика РАН Игоря Евгеньевича ХАТЬКОВА: «Это уже

четвертая конференция, ставшая традиционным ежегодным местом встречи гастроэнтерологов. Хочу заметить, что любое общество или структура хорошо развивается, если правильно налажены коммуникации. Благодаря конференции мы улучшаем коммуникации между специалистами двух столиц и масштабируем это не только на всю Россию, но и на многие страны СНГ». Затем с приветственным словом выступил проректор Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор, академик РАН Игорь Вениаминович МАЕВ: «Программа нашей конференции составлена таким образом, чтобы ознакомить участников со всеми современными достижениями гастроэнтерологии. Практическая направленность программы, ведущие специалисты в качестве лекторов – залог успеха нашего чрезвычайно важного мероприятия».

Профессор, д.м.н. Дмитрий Станиславович БОРДИН добавил: «Очень важно выстраивать мосты между нашими городами на благо пациентов. “Гастроэнтерология двух столиц” стала уже традиционной встречей ведущих специалистов нашей страны, которые готовы делиться своими знаниями и компетенциями с коллегами не только из Москвы и Санкт-Петербурга, но и из других городов».

В рамках мероприятия были затронуты актуальные для врачей гастроэнтерологического профиля темы: *Helicobacter pylori*, диспепсический синдром после эрадикации, ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и многое другое. За два дня конференции 21 лектор представил 28 докладов. Д.С. Бордин представил доклад на тему «Диагностика и лечение инфекции *H. pylori*: что в новых рекомендациях Маастрихт VI?». Свое выступление профессор начал с актуализации проблемы своевременной диагностики хеликобактерной инфекции. По словам Дмитрия Станиславовича, «инфекция *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка во всех локализациях, включая рак проксимального отдела желудка». В связи с этим неинвазивное тестирование на инфекцию *H. pylori* рекомендуется у молодых пациентов с диспепсией без факторов риска и симптомов тревоги. В настоящее время доступно несколько неинвазивных тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью: дыхательный тест с ¹³C-мочевьиной, тесты на антиген кала и серологические тесты на антитела IgG к *H. pylori*. При этом тесты на антитела IgG

Здравоохранение сегодня



не различают активную и предшествующую инфекцию и поэтому не подходят для оценки успеха эрадикационной терапии. Профессор также выделил основные пути повышения эффективности эрадикационной терапии, среди которых обеспечение высокой приверженности пациентов лечению, использование рекомендованных схем, продолжительность лечения 14 дней, применение современных ингибиторов протонной помпы (ИПП) – эзомепразола или рабепразола – в высоких дозах, добавление в схему терапии висмута трикалия дицитрата, ребамипида и пробиотиков.

Продолжил тему повышения эффективности лечения *H. pylori* профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России, д.м.н. Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК. Профессор отметил усиление антихеликобактерного эффекта пре- или пробиотической терапией. По словам Леонида Борисовича, «наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне терапии пре- и пробиотиками. Особенно хочется отметить эффект пробиотиков, содержащих комбинацию ди-, олиго- и полисахаридов (фруктоолигосахариды, гуммиарабик,

лактитол), в стандартных дозах в течение одного месяца».

В первый день конференции состоялся симпозиум «Актуальные вопросы ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника». Первым выступлением симпозиума стал доклад «Место и возможности биологической терапии у пациентов с болезнью Крона», представленный заведующим кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главным внештатным специалистом-терапевтом СЗФО РФ, президентом Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», д.м.н., профессором Игорем Геннадьевичем БАКУЛИНЫМ. Эксперт осветил статистические данные по заболеваемости, выделил актуальные проблемы диагностики и представил разбор нескольких клинических случаев.

Продолжила тему главный внештатный гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, старший научный сотрудник отделения лечения воспалительных заболеваний кишечника, заведующая отделением гастроэнтерологии филиала МКНЦ им. А.С. Логинова, ведущий специалист организационно-методического отдела по гастроэнтерологии НИИОЗММ ДЗМ

Нина Александровна ФАДЕЕВА. Нина Александровна рассказала об основных факторах неблагоприятного прогноза при язвенном колите. «Возраст установления заболевания старше 40 лет чаще всего свидетельствует о более тяжелом течении заболевания, коротких ремиссиях и высоком риске колэктомии», – пояснила специалист. Докладчик также выделила распространенное поражение кишечника, наличие внекишечных проявлений, раннюю потребность в системных глюкокортикоидах, повышенный уровень маркеров воспаления и патогистологические признаки.

В следующем докладе Д.С. Бордин рассказал о важности данных реальной клинической практики в терапии болезни Крона и язвенного колита.

Симпозиум завершился выступлением к.м.н., заведующей организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии НИИОЗММ ДЗМ, старшего научного сотрудника, врача-гастроэнтеролога высшей категории Карине Аксельевны НИКОЛЬСКОЙ, которое было посвящено маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Карине Аксельевна рассказала о возможных способах улучшения маршрутизации.

Сразу несколько докладов были посвящены актуальной в гастроэнтерологии теме – гастроэзофа-



Здравоохранение сегодня

геальному рефлюксу, который, согласно статистике, диагностирован у 8–33% жителей Земли, в зависимости от страны. ГЭРБ считают болезнью современной цивилизации или, как ее иногда называют, «болезнью западного образа жизни», подразумевающего неправильное питание, злоупотребление фастфудом и, как следствие, появление избыточного веса.

Профессор Д.С. Бордин также выступил с докладом «Проблемы дифференциальной диагностики и лечения ГЭРБ», в котором рассказал об особенностях обследования пациентов с подозрением на данную патологию: «При проведении дифдиагностики и выявлении во время проведения эндоскопического исследования признаков, характерных для пищевода Барретта, показано выполнение восьми эндоскопических биопсий. Если участок поражения более 4 см в длину, показана биопсия в соответствии с Сизтлским протоколом. Согласно ему, эндоскопистам следует внимательно осмотреть сегмент пищевода Барретта и взять биопсию из всех видимых очагов, а затем из четырех точек по окружности с интервалом 2 см». Также Дмитрий Станиславович рассказал, что позитивный тест с ИПП не приравнивается к диагнозу ГЭРБ, у пациентов с изжогой этот тест имеет чувствительность 71% и специфичность 44% по сравнению с данными рН-метрии или эндоскопии пищевода.

Профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Елена Владимировна ГОЛОВАНОВА рассказала об особенностях коррекции дисбиоза при синдроме раздраженного кишечника (СРК). Профессор привела данные метаанализа исследований, показывающих, что перенесенные кишечные инфекции повышают риск развития СРК в семь раз и вероятность формирования патологии сохраняется в течение полутора лет после перенесенного гастроэнтерита.

Заведующая лабораторией клинической психологии МКНЦ

им. А.С. Логинова, д.м.н. Людмила Дмитриевна ФИРСОВА в своем выступлении раскрыла интересную тему: как врачу разобраться в ситуации, что перед ним – внепищеводные симптомы ГЭРБ или соматические проявления пограничных психических расстройств? Второй день конференции проходил полностью в онлайн-формате, что не стало препятствием для «живых» дискуссий и обсуждений прозвучавшей информации.

Большой интерес вызвало выступление академика РАН Игоря Вениаминовича МАЕВА «НАЖБП как мультидисциплинарная проблема». Выбор темы обусловлен распространенностью проблемы в России. По словам академика, «...доля лиц с выявленным диагнозом “неалкогольная жировая болезнь печени”, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения, вне зависимости от причины обращения составила 37,3%». Среди основных задач в терапии таких пациентов Игорь Вениаминович назвал коррекцию массы тела и инсулинорезистентности, а также коррекцию оксидативного стресса, ассоциированных заболеваний и рисков.

Очень сложную тему подняла младший научный сотрудник Центра персонализированной медицины МКНЦ им. А.С. Логинова Вера Васильевна ПОЛЯКОВА. Специалист рассказала о важности развития молекулярной диагностики аутоиммунного гастрита. Высокий риск формирования злокачественных новообразований при данной патологии создает необходимость в разработке стратегий скрининга для выявления пациентов с предрасположенностью к аутоиммунному гастриту. По словам Веры Васильевны, «...применение генетического тестирования позволит определять данные риски не только пациентам, но и их родственникам, формируя группы наблюдения с целью персонализированного ведения».

К.м.н., доцент Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ рассказал о биомар-

керах «сложного пациента» с СРК. К ним относятся сочетанные ЖКТ-расстройства, множественные жалобы, вовлеченность не только органов пищеварения, но и других органов и систем, длительный и/или семейный анамнез, отсутствие грубой органики и болезненность. Юрий Александрович видит решение в таргетном обследовании и формировании доверительных отношений «врач – пациент».

Второй день конференции завершили доклады экспертов МКНЦ им. А.С. Логинова. Научные сотрудники центра осветили актуальные вопросы, связанные с аутоиммунными процессами, затрагивающими заболевания печени на фоне менопаузы или в ответ на вакцинацию от коронавирусной инфекции, а также представили клинические случаи рака поджелудочной железы, ассоциированные с мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*.

В рамках конференции была организована выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Присутствующие на мероприятии могли задать вопросы представителям 12 компаний-участников.

Для онлайн-участников была организована 3D-выставка, где врачи имели возможность посмотреть видео, скачать брошюру и другие информационные материалы, представленные на виртуальных стендах компаний.

Терапия пациентов в любой сфере медицины, в том числе в гастроэнтерологии, базируется на постоянном обмене опытом и повышении компетенций специалистов. Конференция «Гастроэнтерология двух столиц» уже четыре года выполняет эту задачу благодаря выступлениям ведущих специалистов, которые освещают актуальные для практикующих гастроэнтерологов вопросы. Научная программа конференции охватила практически все аспекты фундаментальной и клинической гастроэнтерологии и ознакомила слушателей с последними научными достижениями. ●



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



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

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

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД
В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

9-10 сентября 2022 года

**Санкт-Петербург
Отель «Ривер Палас»,
2-я линия В.О., д. 61/30**

формат: очный с онлайн трансляцией
<https://ogig.mediator.loud/2022-09-09>

Единое складывается из деталей





Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолиевой кислотой: кто виноват и что делать?

К.Г. Абсандзе, Е.В. Винницкая, д.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н.,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Д.С. Филина, К.Г. Салиев

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Абсандзе К.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г. и др. Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолиевой кислотой: кто виноват и что делать? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-14-18

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является препаратом первой линии для лечения всех пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ). Биохимический ответ на терапию УДХК рекомендуется оценивать через 12 месяцев после начала лечения, чтобы определить ответ пациента на терапию. В клинической практике нередко встречаются пациенты, которые недостаточно отвечают на терапию препаратами УДХК. Известно, что неполный ответ в конечном итоге коррелирует с прогрессированием заболевания. В статье приведены результаты собственного исследования, в котором изучены факторы, приводящие к неполному ответу пациентов на терапию УДХК. Анализ возможных причин неполного ответа позволил выделить две группы факторов, ассоциированных с неоптимальным ответом на лечение УДХК, которые условно были разделены на модифицируемые и немодифицируемые. Определены значимые прогностические факторы недостаточного/неполного ответа на терапию, а также категории «трудных» пациентов с немодифицируемыми факторами неполного ответа. Полученные результаты позволяют персонализировать подходы к терапии пациентов с ПБХ, уменьшать риски их неполного ответа и оптимизировать лечение.

Ключевые слова: *первичный билиарный холангит, антимитохондриальные антитела, урсодезоксихолиевая кислота*

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – редкое хроническое холестатическое заболевание печени аутоиммунного характера, для которого характерно наличие специфических антимитохондриальных антител (АМА-M2) [1–3]. Гистологически ПБХ представлен деструктивным холангитом с поражением внутريدольковых и септальных желчных протоков [4, 5]. Распространенность ПБХ колеблется в пределах от 19 до 35 на 100 тыс. населения. Как и большинство заболеваний аутоиммунной природы, ПБХ наиболее распространен среди пациентов женского пола в постменопаузальном периоде [6]. В 30% случаев ПБХ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, аутоиммунным

тиреоидитом, системной склеродермией, синдромом Рейно, синдромом Шегрена, фиброзирующим альвеолитом, системной красной волчанкой. Точный механизм развития заболевания неизвестен. Есть предположение, что под действием факторов внешней среды (курение, инфекционные агенты, гормональные препараты, ксенобиотики) у генетически предрасположенных пациентов развивается аутоиммунная атака, направленная на билиарные эпителиальные клетки в процессе нарушения толерантности [4, 5, 7]. ПБХ отличается вялотекущим и длительным бессимптомным течением. При наличии уже существенных изменений структуры печени у 50–60% пациентов не наблюдается выраженных симптомов заболевания на момент постановки диагноза [7, 8].



Наиболее распространенным симптомом при ПБХ (50%) является астенический (повышенная усталость, утомляемость, выраженная слабость). Зуд, особенно выраженный в ночное время или после контакта с шерстью, местного или генерализованного характера проявляется у четверти больных с ПБХ. Желтуха является поздним маркером ПБХ и возникает, как правило, через шесть месяцев – два года с момента появления кожного зуда [7, 9, 10].

Внедрение в практику урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) значительно повлияло на продолжительность жизни больных с ПБХ. УДХК на сегодняшний день является препаратом первой линии для лечения пациентов с ПБХ с доказанным клиническим эффектом. Препарат назначается в дозе 13–15 мг/кг в сутки (уровень доказательств – I, сила рекомендаций – 1) на длительный период. Разработан целый ряд критериев оптимального ответа на терапию УДХК [11]. Наиболее широко используются Барселонские и Парижские критерии I и II, а также ряд других, но в меньшей степени [12]. Если активность щелочной фосфатазы снижается более чем на 40% или нормализуется в течение года (Барселонские критерии), вероятность выживаемости без трансплантации печени в течение 14 лет составляет 95%. На ранних стадиях болезни на фоне приема УДХК необходимость в трансплантации печени возникает у 6% пациентов, а через 20 лет – у 22%. У лиц с третьей-четвертой стадиями ПБХ относительный риск развития декомпенсации печени составляет 2,2 [11].

В реальной клинической практике нередко наблюдается неполный ответ на проводимую терапию препаратами УДХК, около 1/3 пациентов не отвечают на терапию адекватно. По данным современного анализа международных регистров, 10-летняя выживаемость у получавших УДХК больных близка к 80% [12]. Согласно результатам статистических исследований, около 45% пациентов оказываются резистентными к терапии УДХК [11]. До сих пор не выявлено точных причин резистентности, но известно, что значимыми прогностическими факторами недостаточного биохимического ответа на терапию являются относительно молодой возраст (< 45 лет) и далеко зашедшая стадия заболевания к моменту постановки диагноза. Однако единого алгоритма и понимания развития резистентности к УДХК не разработано.

Цель – оценка распространенности неполного ответа на УДХК и определение ассоциированных с ним факторов риска.

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный когортно-ретроперспективный характер. Было проанализировано 250 историй болезни пациентов (n = 59 – ретроспективно и n = 191 – проспектив-

но) с вероятным диагнозом ПБХ, окончательно в исследование было включено 167 пациентов с верифицированным диагнозом ПБХ, находившихся на лечении в отделении заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова с 2017 по 2019 г. В данное исследование были включены только взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет). Извлечение данных включало пациентов, зарегистрированных в период с момента создания базы данных (октябрь 2018 – март 2019 г.).

Собранные данные включали диагноз, историю болезни, стадию заболевания печени, сопутствующие, в том числе иммуноассоциированные, заболевания.

Пациентам были проведены лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, МРТ-холангиография (по показаниям), эластометрия печени, пункционная биопсия печени (по показаниям). Помимо стандартных лабораторных исследований, было проведено иммунологическое обследование на аутоантитела (AMA-M2, ANA-HEP2, gp210, sp100).

Основные конечные точки включали в себя оценку ответа на лечение УДХК и оценку исходных характеристик пациентов, связанных с неполным ответом на терапию. Ответ на терапию УДХК оценивали через 12 месяцев после начала лечения в соответствии с Парижскими критериями II: уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) не должны превышать 1,5 верхней границы нормы и уровень общего билирубина > 1 мг/дл.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на включение в базу данных.

На первом этапе пациенты были поделены на две группы: ответивших на терапию и группу с неполным ответом на лечение УДХК. Оценка неэффективности терапии УДХК проводили по Парижским критериям II.

На втором этапе выявляли факторы риска неоптимального ответа у пациентов с ПБХ. Эти факторы были условно поделены на два вида: модифицируемые (поздняя диагностика, низкая комплаентность, неадекватная дозировка) и немодифицируемые, к которым относились пациенты с ПБХ и признаками аутоиммунного гепатита и пациенты, у которых, несмотря на своевременную диагностику и правильный прием УДХК, не был получен полный ответ на терапию. В рамках исследования была определена часть пациентов с недостаточной дозой УДХК согласно весу (13–15 мг/кг/сут), которая впоследствии была изменена.

Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллеса. Для описания количествен-



Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с первичным билиарным холангитом (n = 167)

Характеристика	Пациенты, n (%)
Женщины, n (%)	154 (92,8)
Мужчины, n (%)	13 (7,2)
Средний возраст, лет	62,96 (± 10,37)
Младше 60 лет, n (%)	59 (35,3)
Старше 60 лет, n (%)	108 (64,7)
ПБХ, n (%)	130 (77,8)
ПБХ с признаками АИГ, n (%)	37 (21,2)
АМА-М2-позитивные, n (%)	127 (76,0)
АМА-М2-негативные, n (%)	40 (24,0)
Сопутствующие аутоиммунные заболевания, n (%)	46 (27,3)
Кожный зуд, n (%)	85 (50,9)
Стадия фиброза F0–F2 по шкале METAVIR, n (%)	98 (58,7)
Стадия фиброза F3–F4 по шкале METAVIR, n (%)	69 (41,3)

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит; ПБХ – первичный билиарный холангит; АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; F – стадия фиброза; METAVIR – международная шкала фиброза.

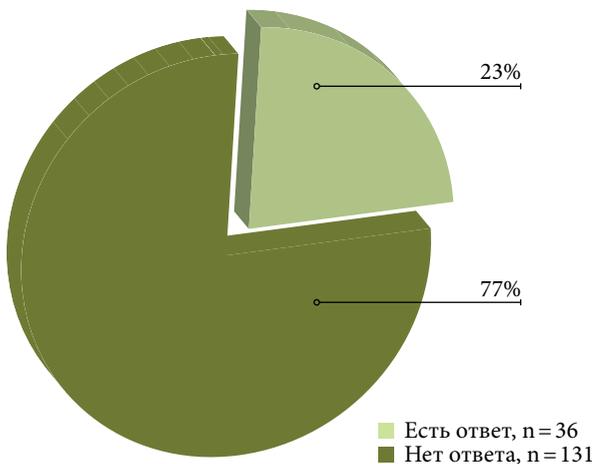
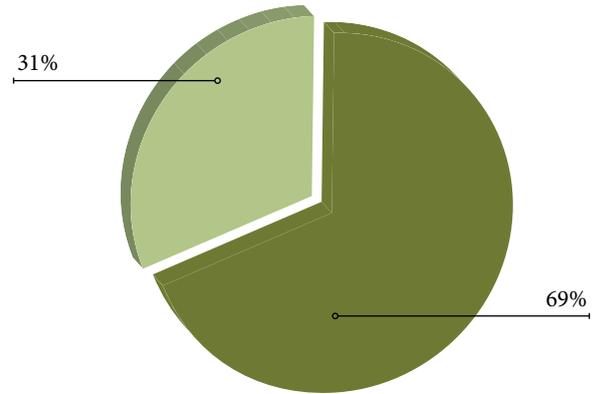


Рис. 1. Соотношение оптимального и неоптимального ответа на лечение УДХК среди пациентов с ПБХ

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных первичным билиарным холангитом с оптимальным и неоптимальным ответом на терапию УДХК

Параметр	Пациенты с неоптимальным ответом на УДХК	Пациенты с оптимальным ответом на УДХК	P
Общее количество, n (%)	131 (78,45)	36 (21,55)	–
Женщины, n (%)	119 (92,3)	35 (92,73)	
Мужчины, n (%)	12 (7,7)	1 (2,77)	0,016
Возраст, Ме лет	62,58	65,78	0,605
Лабораторные показатели, Ме:			
▪ ЩФ, Ед/л	364,8	173,0	0,026
▪ ГГТП, Ед/л	253,5	44,2	0,036
▪ общий билирубин, мкмоль/л	33,14	14,2	0,042
Сопутствующие заболевания, n (%)	35 (26,9)	11 (30,6)	0,238
АМА-М2-позитивный, n (%)	100 (76,2)	27 (75)	0,673
АМА-М2-негативный, n (%)	31 (23,8)	9 (25)	0,456

Примечание. УДХК – урсодезоксихолиевая кислота; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; Ме – медиана; p – коэффициент корреляции.



■ Модифицируемые факторы, n = 104
 ■ Немодифицируемые факторы, n = 46

Рис. 2. Соотношение модифицируемых и немодифицируемых факторов неоптимального ответа на терапию УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом

ных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение $M \pm S$, 95%-ный доверительный интервал для отношения (95% ДИ), достоверными считались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование было включено 167 человек, средний возраст которых составлял $63,57 \pm 10,39$ года, в основном женщины (n = 154, 92%). Клинические и лабораторные характеристики пациентов с ПБХ представлены в табл. 1.

Анализ данных ответа на терапию пациентов показал, что оптимальный ответ отмечается лишь у 23% (n = 36) пациентов, в 77% случаев (n = 131) ответа на терапию не было (рис. 1 и табл. 2).

Анализ возможных причин неоптимального ответа на лечение УДХК позволил выделить две группы факторов, ассоциированных с неоптимальным ответом на лечение УДХК, которые условно были разделены на модифицируемые

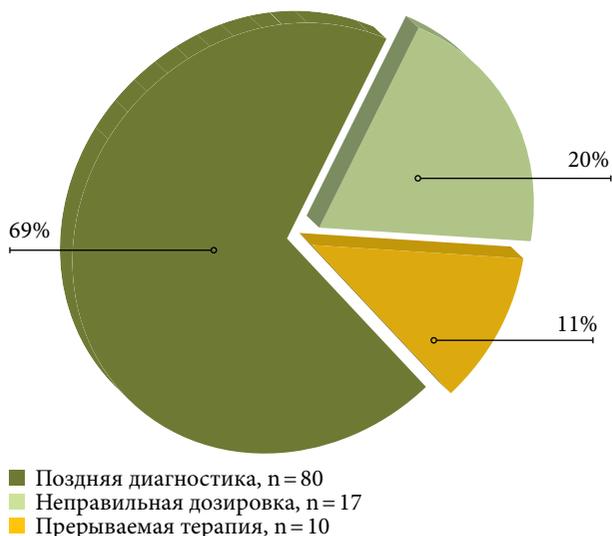


Рис. 3. Модифицируемые факторы неоптимального ответа на терапию УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом

и немодифицируемые (рис. 2). Среди модифицируемых факторов поздняя диагностика составила 69% ($n = 80$), в 20% ($n = 17$) случаев пациенты получали дозировку без учета массы тела. Также была отмечена низкая приверженность к лечению – в 11% случаев ($n = 10$) (рис. 3).

Истинные неответчики (пациенты со своевременно установленным диагнозом, адекватной дозой УДХК, высокой комплаентностью и тем не менее с сохранением устойчивой резистентности к УДХК) составили 30% случаев ($n = 11$). В группе пациентов с неоптимальным ответом отмечено, что среди мужчин ($n = 13$) неадекватный ответ на терапию УДХК отмечается в 93,3% ($n = 12$), у женщин данный показатель ниже – 67,3% ($n = 105$). Ввиду длительного бессимптомного течения у мужчин отмечены очень высокая частота поздней диагностики ($n = 11$, 81,2%) и высокая распространенность неблагоприятного течения ($n = 10$, 80,1%). Подавляющее число пациентов с неполным ответом на лечение УДХК отмечено в группе лиц до 60 лет – 74% ($n = 78$), что привело, соответственно, к высокой частоте неблагоприятного течения (88%).

Особого внимания среди исследуемых пациентов заслуживают пациенты с ПБХ и признаками аутоиммунного гепатита, которые в данном исследовании составили 11,2% ($n = 16$) от общей группы обследуемых: женщины – 87,5% ($n = 14$), мужчины – 12,5% ($n = 2$). Это категории «трудных» пациентов, с немодифицируемыми факторами неоптимального ответа на комбинированную терапию.

Согласно клиническим данным, частичный ответ на терапию УДХК является независимым предиктором неблагоприятного течения заболевания [13]. Пациент, не отвечающий полностью

Таблица 3. Динамика уровня щелочной фосфатазы у пациентов с неадекватной дозой УДХК после коррекции

Начальная доза, мг/кг/сут	ЩФ на исходном уровне, Ед/л	Измененная доза, мг/кг/сут	ЩФ после повышения дозы, Ед/л
500	187	750	153
750	189,6	1000	146
750	210	1000	157
500	175	1000	142
750	196	1000	155
750	192	1000	162
500	200	750	168
750	189	1000	154
500	194	750	139
750	190	1000	166
750	180	1000	157
750	196	1000	144
500	183	1000	151

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза.

хотя бы на один показатель по Парижским критериям II, может считаться частичным ответчиком. В результате исследования выявлено 14 пациентов с неоптимальным ответом на терапию, составивших отдельную подгруппу (13 женщины и один мужчина). Большинство пациентов были младше 60 лет ($n = 10$), средний показатель ЩФ в этой группе больных составлял 193 ед/ммоль/л. В 86% случаев это были АМА-М2-позитивные пациенты. Все пациенты этой группы получали УДХК в стандартной дозе 750 мг без учета массы тела. Всем пациентам этой подгруппы была скорректирована суточная доза УДХК из расчета 15 мг/кг/сут. В течение 6–12 месяцев был отмечен полный ответ на терапию (табл. 3).

Заключение

Первичный билиарный холангит еще в 90-х годах прошлого века представлял для клиницистов неразрешимую задачу. Продолжительность жизни составляла около восьми лет с момента постановки диагноза. Внедрение в практику УДХК кардинально изменило ситуацию – возросла продолжительность и улучшилось качество жизни пациентов с ПБХ. Однако было показано, в том числе и в нашем исследовании, что неоптимальный ответ среди пациентов с ПБХ, вынужденных длительно принимать этот препарат, встречается достаточно часто. Десятилетняя выживаемость у пациентов с неоптимальным ответом на УДХК, по данным ряда авторов, составляет 20% [12]. При неполном ответе на терапию УДХК отмечается более высокая частота осложнений в течение 10 лет: 37,4% по сравнению с 3,2% в группе полного ответа [13].



Наше исследование демонстрирует, что при неоптимальном ответе на лечение УДХК в 69% случаев ситуацию можно изменить благодаря прежде всего адекватному подбору дозы УДХК с учетом массы тела, работе с пациентами, направленной на достижение полной комплаентности, недопу-

стимости прерывания терапии при нормализации биохимических и клинических показателей. ☉

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой поддержки, грантов и благодарностей.

Литература

1. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56 (5): 1181–1188.
2. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39 (5): e57–e59.
3. Carbone M., Sharp S.J., Flack S., et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2016; 63 (3): 930–950.
4. Подымова С.Д. Первичный билиарный цирроз. *Российский медицинский журнал.* 2002; 4 (2): 57.
5. Подымова С.Д. *Болезни печени: руководство для врачей.* Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
6. Широкова Е.Н. Стенограмма лекции: Современный консенсус по диагностике и лечению первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита. Материалы XXVI Всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей. 2012.
7. Laurin J.M., DeSotel C.K., Jorgensen R.A., et al. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89 (10): 1840–1843.
8. Каплан М.М., Гершвин М.Е. Первичный билиарный цирроз. *Российский медицинский журнал.* 2007; 23: 1747–1752.
9. Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2009; 19 (3): 4–12.
10. Talwalkar J.A., Souto E., Jorgensen R.A., Lindor K.D. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1 (4): 297–302.
11. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67 (1): 145–172.
12. Lammers W.J., Hirschfield G.M., Corpechot C., et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 2015; 149 (7): 1804–1812.
13. Chapman R.W. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *Br. J. Hosp. Med.* 2018; 79 (8): 460–464.

Primary Biliary Cholangitis and Incomplete Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy: Who is Guilty and What to Do?

K.G. Absandze, E.V. Vinnitskaya, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD, D.S. Filina, K.G. Saliyev

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Julia G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a first-line drug for the treatment of all patients with primary biliary cholangitis (PBC). The biochemical response to UDCA therapy is recommended to be evaluated 12 months after the start of treatment to determine the patient's response to therapy. In clinical practice, patients who do not respond sufficiently to therapy with UDCA drugs are often observed. It is known that an incomplete response ultimately correlates with the progression of the disease. The article presents the results of our own research, which studied the factors leading to an incomplete response of patients to UDCA therapy. Analysis of possible causes of incomplete response allowed us to identify two groups of factors associated with a suboptimal response to treatment of UDCA, which were conditionally divided into modifiable and unmodifiable. Significant prognostic factors of insufficient/incomplete response to therapy were identified, as well as categories of “difficult” patients with unmodifiable incomplete response factors. The results obtained make it possible to personalize approaches to the therapy of patients with PBC, reduce the risks of their incomplete response and optimize treatment.

Key words: *primary biliary cholangitis, antimitochondrial antibodies, ursodeoxycholic acid*



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

II Научно-практическая конференция

Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

10 ОКТЯБРЯ 2022

МОСКВА, Новый Арбат, 36

сайт трансляции:

<https://umedp.ru/gastro-10>





¹ Городская клиническая
больница им.
С.П. Боткина, Москва

² Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального
образования, Москва

³ Инфекционная
клиническая больница
№ 1 Департамента
здравоохранения города
Москвы

⁴ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов

А.В. Шабунин, д.м.н., проф., акад. РАН^{1, 2}, С.В. Сметанина, к.м.н.³,
П.А. Дроздов, к.м.н.¹, О.Н. Левина, к.м.н.¹, Е.А. Нурмухаметова, к.м.н.³,
Д.А. Макеев, к.м.н.¹, О.С. Журавель^{1, 2}, Д.А. Соломатин⁴

Адрес для переписки: Павел Алексеевич Дроздов, dc.drozдов@gmail.com

Для цитирования: Шабунин А.В., Сметанина С.В., Дроздов П.А. и др. Результаты применения мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-20-24

Цель – оценить результаты применения мультидисциплинарного подхода к лечению больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов.

Материал и методы. С июля 2018 г. по сентябрь 2021 г. в хирургической клинике Боткинской больницы выполнены 94 ортотопические трансплантации печени (ОТП) от посмертного донора. Из 94 реципиентов у 48 (51,1%) показанием к операции явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГ С), у 8 (8,5%) – цирроз в исходе хронического вирусного гепатита В (ХВГ В). В случае цирроза в исходе ХВГ В наличие репликации вируса являлось противопоказанием к трансплантации, пациенты с ее наличием на этапе постановки в лист ожидания направлялись к инфекционисту для получения противовирусной терапии (ПВТ). Профилактика рецидива ХВГ В в трансплантате заключалась в интраоперационном, а также раннем и позднем послеоперационном введении 400–800 МЕ иммуноглобулина против гепатита В. Среди реципиентов печеночного трансплантата с циррозом печени в исходе ХВГ С менее половины (43,75%) не имели РНК HCV на фоне пройденной или получаемой ПВТ к моменту операции. У остальных больных имелись противопоказания к ПВТ и эрадикация HCV выполнялась после трансплантации.

Результаты. Средний срок наблюдения за реципиентами печеночного трансплантата с циррозом печени в исходе ХВГ В составил $12,28 \pm 4,11$ (7–23) месяца. Удовлетворительная функция трансплантата на фоне постоянной противовирусной терапии наблюдалась у всех пациентов. Летальных исходов не зафиксировано. Среднее время наблюдения за пациентами с циррозом печени в исходе ХВГ С после ОТП составило $21,67 \pm 4,85$ (1–38) месяцев. Противовирусная терапия была назначена 24 больным через $2,7 \pm 0,34$ (2–4) месяца после операции. Трое пациентов не получили ПВТ после операции ввиду своей низкой приверженности к лечению. Удовлетворительная функция трансплантата наблюдалась у всех больных, устойчивый вирусологический ответ на фоне ПВТ – у 17 (70,8%) пациентов. 7 (29,2%) больных в настоящее время проходят противовирусную терапию. Из троих больных, не получавших ПВТ в послеоперационном периоде по собственному желанию, у 1 (33,3%) больного развился цирроз трансплантата и летальный исход вследствие декомпенсации печеночной недостаточности на 23-й месяц после трансплантации.

Заключение. Применение мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов позволяет добиться уверенного вирусологического ответа, радикально вылечить цирроз печени, тем самым профилактировать связанные с ним осложнения, улучшить качество жизни пациентов и восстановить их трудоспособность.

Ключевые слова: трансплантация печени, цирроз печени, хронический вирусный гепатит



Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. в мире насчитывалось 296 млн человек с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ В), в том же году от данного заболевания погибли 820 000 человек, главным образом в связи с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, количество первично инфицированных в 2019 г. составило 1,5 млн человек. По оценкам ВОЗ, на 2019 г. хронический вирусный гепатит С (ХВГ С) зарегистрирован у 58 млн человек, в том же году от данного заболевания умерли 290 000 человек. Противовирусные препараты позволяют полностью излечить гепатит С в более чем 95% случаев, однако доступность лекарственных препаратов остается низкой. Эффективной вакцины против гепатита С в настоящее время не разработано.

При развитии цирроза печени в исходе ХВГ В и С трансплантация печени является наиболее эффективным методом лечения [1, 2]. Однако трансплантация печени у реципиентов, инфицированных HBV, ассоциируется с инфицированием трансплантата в 75–80% случаев, что приводит к быстрому формированию цирроза трансплантата и его потере [3]. В последние десятилетия при внедрении иммуноглобулинов против гепатита В и нуклеозидных аналогов изменился прогноз для данной группы пациентов: пятилетняя выживаемость достигает 80% и выше [4]. Важным аспектом является совместное применение обеих групп препаратов, так как монотерапия иммуноглобулинами против гепатита В у реципиентов с определяемым уровнем ДНК HBV на момент операции дает неприемлемую частоту рецидивов [5]. Комбинация же препаратов обеспечивает снижение частоты рецидивов в 10 раз, до 6,6% [6].

Важным недостатком предлагаемой стратегии лечения является высокая стоимость препаратов, что ограничивает трансплантационные центры в использовании трансплантации печени у данной категории больных [7]. Снижение дозы иммуноглобулинов против гепатита В позволит уменьшить экономическое бремя для оперативного вмешательства у пациентов и увеличить количество трансплантаций печени у данной категории больных [8].

Эрадикация HCV по возможности должна проводиться до трансплантации печени, в противном случае инфекция всегда передается трансплантату [9]. Гепатит С после трансплантации характеризуется усиленным прогрессированием фиброза до развития хронического гепатита и цирроза, поэтому противовирусная терапия должна начинаться уже на ранней послеоперационной стадии [10].

Таким образом, лечение больных циррозом печени в исходе ХВГ В и С должно проводиться

мультидисциплинарной командой с обязательным привлечением инфекциониста, гастроэнтеролога и трансплантолога, для чего целесообразно организовывать замкнутые циклы оказания медицинской помощи в условиях одного учреждения или коллаборацию нескольких медицинских организаций.

Материал и методы

С июля 2018 г. по сентябрь 2021 г. в хирургической клинике Боткинской больницы выполнены 94 ортотопические трансплантации печени (ОТТП) от посмертного донора: 53 (56,3%) мужчинам и 41 (43,7%) женщине. Средний возраст составил $48,74 \pm 8,3$ (24–66) лет. У 48 (51,1%) пациентов показанием к операции явился цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита С, у 16 (17,1%) пациентов – цирроз в исходе аутоиммунного поражения печени, у 13 (13,8%) пациентов – алиментарный цирроз печени, у 8 (8,5%) пациентов – цирроз в исходе ХВГ В, у 9 (9,5%) пациентов – другие причины. Таким образом, количество больных циррозом печени в исходе ХВГ В и С составило 56 (59%) пациентов. Средний MELD (Model for End Stage Liver Disease – модель оценки терминальной стадии заболевания печени) реципиентов печеночного трансплантата составил $19,56 \pm 2,45$ (15–34), средний возраст доноров – $51,92 \pm 10,33$ (23–58) лет, среднее время холодовой ишемии – $333,36 \pm 74,59$ (210–431) минут.

Пациентам, страдающим циррозом печени в исходе ХВГ В, перед постановкой в лист ожидания проводили обязательное обследование на наличие ДНК HBV. Наличие репликации вируса являлось противопоказанием к постановке в лист ожидания, эти пациенты направлялись к инфекционисту для проведения противовирусной терапии. Непосредственно перед оперативным вмешательством больным повторно определяли ДНК HBV (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика реципиентов печеночного трансплантата, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ В

№ п/п	Возраст	Пол	ПВТ до ОТТП	ДНК HBV до ОТТП	MELD до ОТТП
1	45	М	Энтекавир	Отрицат.	21
2	38	М	Тенофовир	Отрицат.	19
3	51	Ж	Тенофовир	Отрицат.	20
4	47	Ж	Энтекавир	Отрицат.	24
5	49	М	Тенофовир	Отрицат.	19
6	44	М	Энтекавир	Отрицат.	19
7	39	Ж	Энтекавир	Отрицат.	20
8	36	Ж	Энтекавир	Отрицат.	22

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия; ОТТП – ортотопическая трансплантация печени.



Таблица 2. Результаты динамического наблюдения за реципиентами печеночного трансплантата, страдающими циррозом печени в исходе ХВГ В

№ п/п	Возраст	Пол	ПВТ до ОТТП	ДНК HBV до ОТТП	MELD до ОТТП	Койко-день	ПВТ после ОТТП	ДНК HBV после ОТТП	Срок наблюдения, месяцев
1	45	М	Энтекавир	Отрицат.	21	11	Энтекавир	Отрицат.	23
2	38	М	Тенофовир	Отрицат.	19	13	Тенофовир	Отрицат.	17
3	51	Ж	Тенофовир	Отрицат.	20	11	Тенофовир	Отрицат.	15
4	47	Ж	Энтекавир	Отрицат.	24	12	Энтекавир	Отрицат.	14
5	49	М	Тенофовир	Отрицат.	19	9	Тенофовир	Отрицат.	13
6	44	М	Энтекавир	Отрицат.	19	9	Энтекавир	Отрицат.	11
7	39	Ж	Энтекавир	Отрицат.	20	10	Энтекавир	Отрицат.	7
8	36	Ж	Энтекавир	Отрицат.	22	8	Энтекавир	Отрицат.	7

Примечание. ПВТ – противовирусная терапия; ОТТП – ортотопическая трансплантация печени.

Применяемый протокол профилактики рецидива ХВГ В: иммуноглобулины против гепатита В в дозе 400–800 МЕ интраоперационно до реперфузии трансплантата и в той же дозировке в последующие семь дней послеоперационного периода. Далее по 400–800 МЕ ежемесячно до шести месяцев; применение противовирусных препаратов со вторых суток послеоперационного периода.

Из 48 пациентов, перенесших ОТТП по поводу цирроза печени в исходе ХВГ С, 21 (43,75%) пациент на момент операции не имел РНК HCV на фоне получаемой противовирусной терапии (ПВТ), у остальных больных имелись противопоказания к ПВТ.

Пациентам назначали стандартную иммуносупрессивную терапию согласно национальным клиническим рекомендациям. Предпочтение отдавали монотерапии такролимусом при отсутствии противопоказаний. Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли ежемесячно на протяжении шести месяцев, далее каждые три месяца. При динамическом наблюдении оценивали функцию трансплантата, наличие РНК HBV.

Результаты

Из 56 пациентов, оперированных по поводу цирроза печени в исходе ХВГ В и С, послеоперационные осложнения зафиксированы у 3 (5,3%) больных, послеоперационных летальных исходов не было. Побочных и аллергических реакций на введение иммуноглобулинов против гепатита В не выявлено. Средний срок нахождения больных в стационаре составил $13,1 \pm 3,12$ (8–21) дней.

Реципиенты печеночного трансплантата, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ В

Средний срок наблюдения за пациентами составил $12,28 \pm 4,11$ (7–23) месяца. В процессе ди-

намического наблюдения удовлетворительная функция трансплантата на фоне постоянной противовирусной терапии наблюдалась у всех пациентов. Летальных исходов не зафиксировано. Результаты динамического наблюдения представлены в табл. 2.

Реципиенты печеночного трансплантата, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ С

27 реципиентов печеночного трансплантата, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ С, оперированы на фоне наличия РНК HCV. После выписки из отделения трансплантации печени 24 больным назначали ПВТ в среднем через $2,7 \pm 0,34$ (2–4) месяца. Среднее время наблюдения за пациентами составило $21,67 \pm 4,85$ (1–38) месяцев. Трое пациентов не получили ПВТ после операции ввиду своей низкой приверженности к лечению.

21 пациент с циррозом печени в исходе ХВГ С оперирован на фоне отсутствия репликации HCV, удовлетворительная функция трансплантата и отсутствие репликации HCV наблюдались у всех больных, летальных исходов не зафиксировано.

Среди 24 пациентов, страдающих циррозом печени в исходе ХВГ С, оперированных на фоне репликации HCV и получающих противовирусную терапию в послеоперационном периоде, удовлетворительная функция трансплантата наблюдалась у всех больных, летальных исходов не зафиксировано. Устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 17 (70,8%) пациентов, 7 (29,2%) больных в настоящее время проходят противовирусную терапию.

Из троих больных, не получавших ПВТ в послеоперационном периоде по собственному желанию, у 1 (33,3%) больного развился цирроз трансплантата, что привело в дальнейшем к летальному исходу вследствие декомпенсации пе-



ченочной недостаточности на 23-й месяц после трансплантации.

Обсуждение

Пациенты, страдающие циррозом печени в исходе ХВГ, имеют четыре основные проблемы: репликация вируса гепатита в крови, клиническое проявление цирроза печени (энцефалопатия, асцит, гидроторакс, гипокоагуляция, гипоальбуминемия), риск развития хирургических осложнений цирроза (кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода желудка и/или желудка, гиперспленизм, цитопения), риск развития онкологических осложнений (развитие первичного рака печени). По данным Боткинской больницы, при обследовании 363 больных циррозом печени вирусной этиологии гиперспленизм наблюдался у 320 (88%) пациентов, варикозное расширение вен пищевода и/или желудка – у 316 (87%), развитие первичного рака печени – у 68 (18%) пациентов.

Представленные данные диктуют необходимость применения мультидисциплинарного и персонализированного подходов в лечении таких пациентов. Наибольшей эффективности можно добиться при концентрации всех необходимых лечебных опций в стенах одного лечебного учреждения, это минимизирует время принятия решения о лечебной тактике, проведения специализированного лечения и не позволяет пациентам выходить из-под наблюдения. Коллаборация многопрофильной клиники Боткинской больницы является примером успешного создания замкнутого цикла лечения данной группы больных благодаря слаженной работе отделения гастроэнтерологии для проведения консервативного лечения цирроза печени; отделения эндоскопии, специалисты которого владеют всеми методиками эндоскопической коррекции варикозно расширенных вен пищевода и желудка; отделения рентгенэндоваскулярных методов лечения, где проводят трансъюлярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) и частичную эмболизацию селезенки; отделения хирургии печени для проведения резекционных вмешательств различного объема при развитии онкологических осложнений; отделения трансплантации печени, где выполня-

ются операции по ортотопической трансплантации печени, и центра по лечению хронических вирусных гепатитов.

Совместными усилиями двух центров в настоящее время удалось добиться полного выздоровления у 46 из 56 (82%) больных, эти пациенты не имеют основных факторов риска ХВГ, описанных выше. Еще 7 из 56 (12,5%) больных проходят противовирусную терапию и имеют все шансы на выздоровление. Больные, не получающие ПВТ, имеют высокий риск инфицирования трансплантата, быстрое прогрессирование цирроза с неблагоприятным прогнозом.

Длительное время значительным ограничением к широкому применению трансплантации у больных циррозом печени в исходе ХВГ являлся высокий уровень инфицирования трансплантата. В настоящее время эта проблема решена путем внедрения в клиническую практику иммуноглобулинов против гепатита В и современных противовирусных препаратов. Важной проблемой является значительная стоимость применяемого протокола лечения, что делает недоступным оказание помощи этим больным во многих трансплантологических центрах. Наши данные показали эффективность применения редуцированных доз иммуноглобулинов против гепатита В у больных без репликации HBV в комбинации с аналогами нуклеозидов. Внедрение данного протокола в других трансплантологических центрах будет способствовать улучшению результатов лечения больных циррозом печени в исходе ХВГ В в Российской Федерации.

Заключение

Применение мультидисциплинарного подхода в лечении больных циррозом печени в исходе ХВГ позволяет добиться уверенного вирусологического ответа, радикально вылечить цирроз печени, тем самым способствовать профилактике связанных с ним возможных хирургических и онкологических осложнений, улучшению качества жизни пациентов и восстановлению их трудоспособности. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Готье С., Мойсюк Я., Попцов В. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 14 (1): 6–14.
2. Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Гуляев В.А. и др. Трансплантация печени у пациента с транспозицией внутренних органов и тромбозом воротной вены (первый опыт в Российской Федерации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30 (4): 60–64.
3. Samuel D., Muller R., Alexander G., et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1842–1847.



4. Samuel D. Liver transplantation and hepatitis B virus infection: the situation seems to be under control, but the virus is still there. *J. Hepatol.* 2001; 34: 943–945.
5. Cholongitas E., Goulis J., Akriviadis E., Papatheodoridis G.V. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1176–1190.
6. Markowitz J.S., Martin P., Conrad A.J., et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology.* 1998; 28: 585–589.
7. Congly S.E., Burak K.W., Coffin C.S. Hepatitis B immunoglobulin for prevention of hepatitis B virus infection and recurrence after liver transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7 (4): 429–436.
8. Park J.S., Gayam V., Pan C.Q. Review article: preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs anti-virals. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52 (6): 944–954.
9. Van Pilsum Rasmussen S.E., Seaman S., Brown D., et al. Patient's perspectives of experimental HCV-positive to HCV-negative renal transplantation: report from a single site. *AJOB Empir. Bioeth.* 2020; 11 (1): 40–52.
10. Terrault N.A. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 58–66.

Results of the Application of a Multidisciplinary Approach in the Treatment of Patients with Liver Cirrhosis as a Result of Chronic Viral Hepatitis

A.V. Shabunin, PhD, Prof., Academician of the RAS^{1,2}, S.V. Smetanina, PhD³, P.A. Drozdov, PhD¹, O.N. Levina, PhD¹, E.A. Nurmukhametova, PhD³, D.A. Makeev, PhD¹, O.S. Zhuravel^{1,2}, D.A. Solomatin⁴

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow City Health Department

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Pavel A. Drozdov, dc.drozdov@gmail.com

Aim – to evaluate the results of applying a multidisciplinary approach to the treatment of patients with liver cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis.

Material and methods. From July 2018 to September 2021, 94 orthotopic liver transplants (OTLT) from a posthumous donor were performed at the surgical clinic of the Botkin Hospital. Of 94 recipients, 48 (51.1%) indicated for surgery as liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis C (CVHC), in 8 (8.5%) cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis B (CVHB). In the case of cirrhosis as a result of CVHB, the presence of viral replication was a contraindication for transplantation; patients with its presence at the stage of placing on the waiting list were sent to an infectious disease specialist to receive antiviral therapy (AVT). Prevention of recurrence of CVHB in the graft consisted of intraoperative, as well as early and late postoperative administration of 400–800 IU of immunoglobulin against hepatitis B. Among liver transplant recipients with liver cirrhosis in the outcome of CVHC, less than half (43.75%) did not have HCV RNA against the background of passed or the OEM received by the time of the operation. The rest of the patients had contraindications to AVT, and HCV eradication was performed after transplantation.

Results. The average follow-up period for hepatic transplant recipients with liver cirrhosis as a result of CVHB was 12.28 ± 4.11 (7–23) months. Satisfactory graft function against the background of constant antiviral therapy was observed in all patients. No deaths were recorded. The average follow-up time for patients with cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C after OTTP was 21.67 ± 4.85 (1–38) months. Antiviral therapy was prescribed to 24 patients 2.7 ± 0.34 (2–4) months after surgery. Three patients did not receive AVT after surgery due to their low adherence to treatment. Satisfactory graft function was observed in all patients, confident virological response against the background of AVT – in 17 patients (70.8%). 7 patients (29.2%) are currently undergoing antiviral therapy. Of the three patients who did not receive AVT in the postoperative period of their own free will, 1 patient (33.3%) developed graft cirrhosis and death from decompensation of liver failure at 23 months after transplantation.

Conclusion. The use of a multidisciplinary approach in the treatment of patients with liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis allows achieving a confident virological response, radically curing liver cirrhosis, thereby preventing associated complications, improving the quality of life of patients and restoring their ability to work.

Key words: liver transplantation, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis



**МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
ОСЕННИЙ СЕЗОН**



**23–24
НОЯБРЯ
2022**



Формат
смешанный
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru





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

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

³ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения
города Москвы

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

Приверженность лечению и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом

А.Ф. Бабаян¹, Л.Д. Фирсова, д.м.н.¹, О.В. Князев, д.м.н.^{1,2},
А.В. Каграманова, к.м.н.^{1,3}, В.В. Огарев, к.п.н.^{1,4}, Н.А. Бодунова, к.м.н.¹,
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Олег Владимирович Князев, oleg7@bk.ru

Для цитирования: Бабаян А.Ф., Фирсова Л.Д., Князев О.В. и др. Приверженность лечению и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-26-32

Цель – проанализировать приверженность лечению в сопоставлении с частотой и особенностями проявлений тревоги и депрессии у больных язвенным колитом.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 370 пациентов с язвенным колитом (158 мужчин и 212 женщин в возрасте старше 18 лет) в период их госпитализации в отделение воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова по поводу обострения заболевания. Для диагностики приверженности лечению применен модифицированный тест Мориски – Грина, для диагностики тревожно-депрессивных нарушений и оценки степени их выраженности – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Результаты и обсуждение. Признаки тревоги и/или депрессии выявлены у абсолютного большинства (76,5%) пациентов обследуемой группы. При этом тревога присутствовала вдвое чаще, чем депрессия (соответственно 53,0 и 23,5%), различия достоверны при $p < 0,01$.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено, что психоэмоциональные нарушения более вероятны у женщин, что, в свою очередь, является общепризнанным фактом. В качестве одной из предположительных причин более значимой частоты тревоги и депрессий у больных старше 45 лет и не имеющих высшего образования в сравнении с более молодыми и имеющими высшее образование пациентами можно назвать наличие у больных второй подгруппы возможностей для более адекватного функционирования в условиях социальной напряженности. Это подтверждается и клиническими наблюдениями – пациенты этой подгруппы гораздо чаще имели в анамнезе предшествующий опыт индивидуальных консультаций у психолога или участия в психотерапевтических группах.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, депрессия, приверженность терапии, тревога, язвенный колит

Введение

Вопросы приверженности больных лечению принадлежат к одному из наиболее значимых в практическом отношении направлений научных исследований. Это

в полной мере относится к актуальным проблемам современного подхода к лечению больных язвенным колитом (ЯК) [1, 2], поскольку низкая приверженность больных лечению обесценивает результаты исследований,



направленных на повышение его эффективности. Разработка новых лекарственных средств, алгоритмов лечения и программ профилактики обострений заболевания не может привести к практически значимому результату, когда больные не выполняют рекомендации врача.

Не менее актуальным является интерес исследователей к различным аспектам психоэмоциональных нарушений у больных соматического профиля [3, 4]. Одной из предпосылок практической значимости данной тенденции является возрастание частоты психической патологии как в популяции в целом, так и среди больных соматическими заболеваниями. По данным E.F. Bennebroek и соавт. [5], распространенность тревожного расстройства и депрессии у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) существенно выше в сравнении с популяционными показателями (от 13 до 44,4% по результатам разных исследователей у больных ВЗК и 4,4% в популяции). Отсутствие однозначных ответов на коморбидность тревожных и депрессивных расстройств и ЯК отмечается во многих научных работах [6].

Целесообразность продолжения исследований в данном направлении не вызывает сомнений. Необходимость всестороннего изучения обозначенных проблем основана на том, что длительно существующие психоэмоциональные нарушения и соматические заболевания имеют двусторонние влияния – взаимно провоцируют обострения, утяжеляют их течение и исход [7]. В исследованиях, посвященных изучению ЯК, эмоциональный стресс рассматривается как один из возможных триггерных факторов развития заболевания [8]. Не вызывают сомнения и факт усиления восприятия физического дискомфорта и болей в животе у больных ЯК с выраженными психоэмоциональными нарушениями [9], и данные о влиянии возраста, пола и семейного положения на психический статус больных [10].

Особое внимание в научной литературе уделяется рассмотрению психоэмоциональных нарушений в их взаимосвязи с приверженностью лечению. Ряд авторов [11, 12] пришли к заключению, что наличие тревоги или депрессии связано с низкой приверженностью лечению. Однако существует мнение, отрицающее такой вариант взаимодействия этих факторов. Как следствие, обозначенный вопрос соотношения приверженности и психоэмоциональных нарушений не нашел однозначного ответа и нуждается в уточнении.

Можно обозначить несколько малоизученных вопросов данного исследовательского направления. К их числу стоит отнести отсутствие рассмотрения в научной литературе частоты и особенностей проявлений субклинических форм тревоги и депрессии. Этот вопрос крайне важен, поскольку логично предположить, что в соматической практике превалирует именно данная степень психоэмоциональных нарушений. Недостаточно разработанной можно назвать тактику ведения врачами соматических специальностей (в том числе гастроэнтерологами) пациентов с психоэмоциональными нарушениями как с позиций определения степени выраженности имеющихся нарушений, так и в вопросах уточнения показаний для направления больных на консультацию психолога или психиатра.

Цель – проанализировать приверженность лечению в сопоставлении с частотой и особенностями проявления тревоги и депрессии у больных ЯК.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования 370 пациентов с ЯК (158 мужчин и 212 женщин в возрасте старше 18 лет) в период их госпитализации в отделение воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова по поводу обострения заболевания. Для диагностики приверженности лечению применен модифицированный тест Мориски – Грина. По результатам тестирования все пациенты были разделены на две группы: больные с низкой приверженностью лечению (НПЛ) и больные с высокой приверженностью лечению (ВПЛ).

Для диагностики тревожно-депрессивных нарушений и оценки степени их выраженности была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Результат считался нормальным при значении до семи баллов включительно, от восьми до десяти расценивался как субсиндромальная тревога/депрессия, 11 и более – клинически выраженная тревога/депрессия. На основании полученных результатов больные разделены на две группы в соответствии с наличием субсиндромальных или клинически выраженных нарушений или их отсутствием.

При анализе данных, полученных по шкале Мориски – Грина, и результатов HADS сравниваемые подгруппы разделяли по следующим критериям:

- степени тяжести обострения заболевания – две подгруппы: легкая атака ЯК с индексом Мейо с учетом оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder меньше семи баллов и среднетяжелая или тяжелая атака с показателем семь и более баллов;
- распространенности поражения слизистой оболочки толстой кишки в соответствии с Монреальской классификацией – две подгруппы: локальные изменения в виде проктита и/или левостороннего колита и тотальное поражение слизистой оболочки толстой кишки;
- длительности заболевания – две подгруппы: до пяти лет в сравнении с длительностью пять и более лет;
- наличию или отсутствию инвалидности;
- полу и возрасту (первая подгруппа – до 45 лет в соответствии с критериями, предложенными ВОЗ (молодой возраст), вторая подгруппа – 45 лет и больше);
- социальному статусу: образование (высшее, среднее), наличие или отсутствие работы (учебы) в настоящее время, семейное положение (жизнь в семье или вне семьи).

Количественные данные, полученные в исследовании, были преобразованы в соответствии с использованием предложенных градаций к номинальному формату; все номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проверки гипотезы использовался критерий χ^2 Пирсона. В качестве уровня значимости проверки гипотезы использовалась величина 0,05.



Результаты

Клинические наблюдения свидетельствовали о наличии преходящих или стойких изменений эмоционального состояния больных в период их пребывания в стационаре. При этом было отмечено, что больные редко предъявляли жалобы такого плана, а при целенаправленных вопросах обозначали свое состояние как беспокойство, постоянное эмоциональное напряжение, невозможность расслабиться, мысли негативного содержания, нарушение концентрации внимания; несколько реже отмечали постоянное ощущение подавленности, снижение настроения, нарушения сна. Стоит подчеркнуть и тот факт, что в большинстве случаев подобные нарушения эмоционального плана больные воспринимали как само собой разумеющиеся в ситуации стационарного лечения по поводу тяжелого соматического заболевания или в связи с имеющимися в их жизни стрессовыми ситуациями, не связанными с болезнью. Для уточнения характера и степени психоэмоциональных нарушений проводили психодиагностику с помощью рекомендуемой для применения в соматической практике госпитальной шкалы тревоги и депрессии (табл. 1, 2).

Признаки тревоги и/или депрессии выявлены у абсолютного большинства (76,5%) пациентов обследо-

мой группы. При этом тревога присутствовала вдвое чаще, чем депрессия (соответственно 53,0 и 23,5%), различия достоверны при $p < 0,01$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что и при тревоге, и при депрессии преобладала субклиническая степень их выраженности; различия достоверны при $p < 0,01$. Следует добавить, что во всех 11 случаях клинически выраженной депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии одновременно был повышен балл по субшкале тревоги. В этих случаях проводили более углубленное психодиагностическое обследование и назначали по его результатам консультацию психолога или психиатра. На следующем этапе исследования выявляли характеристики текущего обострения ЯК и особенности анамнеза, влияющие на психоэмоциональное состояние больных (табл. 3).

В исследуемой группе преобладали больные с высоким индексом Мейо (определяющим клинические проявления и степень выраженности изменений слизистой оболочки по шкале Schroeder), со среднетяжелой и тяжелой атакой ЯК и тотальным поражением слизистой оболочки толстой кишки по Монреальской классификации ЯК по протяженности поражения. Предполагалось, что частота эмоциональных нарушений у данной категории больных выше, чем у больных с менее яркими проявлениями заболевания. Однако это предположение не подтвердилось, более того, сравнение продемонстрировало практически полное отсутствие различий в частоте тревожных и депрессивных реакций в данных подгруппах больных.

Единственным достоверно значимым фактором ($p < 0,01$) явился показатель длительности заболевания, подтвердив увеличение частоты психоэмоциональных нарушений у больных с длительностью анамнеза более пяти лет в сравнении с больными при более коротком анамнезе. В сопоставлении с влиянием на эмоциональную сферу тяжести текущего обострения можно сказать, что тревогу/депрессию вызывает сам факт наличия тяжелого хронического заболевания, а не тяжесть текущего обострения. Возможно, данное обстоятельство объясняется тем, что больные обследованы во время их пребывания

Таблица 1. Результаты оценки психоэмоционального состояния больных ЯК по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS

Показатели по шкале HADS	n (%)
Тревога	196 (53,0)
Депрессия	87 (23,5)
Отсутствие эмоциональных нарушений	87 (23,5)
Всего	370 (100)

Таблица 2. Степень выраженности психоэмоциональных нарушений по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии у больных ЯК

Показатели по шкале HADS	Степень выраженности нарушений	n (%)
Тревога (n = 196)	Субклиническая	172 (88,8)
	Клинически выраженная	24 (11,2)
Депрессия (n = 87)	Субклиническая	76 (87,4)
	Клинически выраженная	11 (12,6)

Таблица 3. Частота психоэмоциональных нарушений в сопоставлении с особенностями проявлений ЯК

Показатель	Количество больных	Тревога/депрессия (n = 283)	Отсутствие эмоциональных нарушений (n = 87)	Уровень значимости
По шкале Мейо	до семи баллов	113 (75,8%)	36 (24,2%)	> 0,05
	семь баллов и больше	170 (76,9%)	51 (23,1%)	
Протяженность поражения (по данным колоноскопии)	проктит и/или левосторонний колит	54 (75,0%)	18 (25,0%)	> 0,05
	тотальный колит	229 (76,8%)	69 (23,2%)	
Длительность анамнеза	до пяти лет	117 (69,2%)	52 (30,8%)	< 0,01
	пять лет и больше	166 (82,6%)	35 (17,4%)	
Наличие инвалидности	есть	93 (72,7%)	35 (27,3%)	> 0,05
	нет	190 (78,5%)	52 (21,5%)	



в стационаре и, соответственно, активно проводимого лечения. Многие из них были госпитализированы по поводу повторных обострений, когда диагноз не вызывал сомнений и предшествующее лечение позволяло достигнуть ремиссии заболевания несмотря на тяжесть его обострения. Таким образом, отсутствовали два момента, обычно вызывающие патологические психоэмоциональные реакции: неопределенность диагноза и сомнение в эффективности проводимого лечения.

На психоэмоциональное состояние больных кроме заболевания предположительно влияет еще ряд факторов, анализ которых представлен в табл. 4.

При анализе представленных в таблице характеристик значимыми ($p < 0,01$) оказались результаты сравнения по трем рассматриваемым показателям. Более высокая частота эмоциональных нарушений была характерна для женщин, лиц более старшего возраста и лиц, не имеющих высшего образования.

Рассмотрение полученных данных с точки зрения различных вариантов социального статуса (наличие работы в настоящее время, семейное положение) подтвердило высокий уровень психоэмоциональных нарушений во всех случаях, однако достоверных различий между подгруппами, отличающимися характеристиками социального положения, не выявлено.

Резюмируя полученные результаты, стоит еще раз подчеркнуть большую частоту (76,5%) психоэмоциональных нарушений у больных ЯК в период обострения заболевания. Оценка и коррекция выявленных нарушений проводятся в совместной работе гастроэнтерологов и специалистов службы психического здоровья. С точки зрения гастроэнтерологической практики, важное значение имеет вопрос, влияют ли психоэмоциональные нарушения на приверженность лечению. Для решения этого вопроса больные исследуемой группы с учетом данных шкалы Мориски – Грина разделены на две группы: низкая приверженность лечению – 103 (27,8%) больных и высокая приверженность лечению – 267 (72,2%) больных. Сравнение данных показателей свидетельствует в пользу более часто встречающейся высокой приверженности лечению. Тем не менее нельзя не подчеркнуть, что практически каждый четвертый больной не выполняет рекомендации врача должным образом. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости более углубленного изучения различных факторов, влияющих на формирование приверженности лечению.

Результаты сопоставления данных о приверженности лечению с параметрами, характеризующими особенности заболевания, приведены в табл. 5.

Таблица 4. Частота психоэмоциональных нарушений в сопоставлении с полом, возрастом и социальным статусом больных ЯК

Показатель	Количество больных	Тревога/депрессия (n = 283)	Отсутствие эмоциональных нарушений (n = 87)	Уровень значимости
Пол				
▪ мужчины	158	85 (53,8%)	73 (46,2%)	
▪ женщины	212	198 (93,4%)	14 (6,6%)	< 0,01
Возраст				
▪ до 45 лет	272	198 (72,8%)	74 (27,2%)	
▪ 45 лет и старше	98	85 (86,7%)	13 (13,3%)	< 0,01
Образование				
▪ среднее	171	146 (85,4%)	25 (14,6%)	
▪ высшее	199	137 (68,8%)	62 (31,2%)	< 0,01
Работа (учеба) в настоящее время				
▪ да	259	198 (76,5%)	61 (23,5%)	
▪ нет	111	85 (76,6%)	26 (23,4%)	> 0,05
Семейное положение				
▪ в семье	305	230 (75,4%)	75 (24,6%)	
▪ одинокие	65	53 (81,5%)	12 (18,5%)	> 0,05

Таблица 5. Приверженность лечению у пациентов с ЯК в сопоставлении с особенностями проявлений заболевания

Показатель	Количество больных	ВПЛ (n = 267)	НПЛ (n = 103)	Уровень значимости
По шкале Мейо				
▪ до семи баллов	149	84 (56,4%)	65 (43,6%)	
▪ семь баллов и больше	221	183 (82,8%)	38 (17,2%)	< 0,01
Протяженность поражения (по данным колоноскопии)				
▪ проктит и/или левосторонний колит	72	33 (45,8%)	39 (54,2%)	
▪ тотальный колит	298	234 (78,5%)	64 (21,5%)	< 0,01
Длительность анамнеза				
▪ до пяти лет	169	154 (91,1%)	15 (8,9%)	
▪ пять лет и больше	201	113 (42,3%)	88 (85,4%)	< 0,01
Наличие инвалидности				
▪ есть	128	79 (61,7%)	49 (38,3%)	
▪ нет	242	188 (77,7%)	54 (22,3%)	< 0,05



Таблица 6. Приверженность лечению у пациентов с ЯК в сопоставлении с полом, возрастом и социальным статусом

Показатель	Количество больных	ВПЛ (n = 267)	НПЛ (n = 103)	Уровень значимости
Пол				
▪ мужчины	158	100 (63,3%)	58 (36,7%)	< 0,01
▪ женщины	212	167 (78,8%)	45 (21,2%)	
Возраст				
▪ до 45 лет	272	224 (82,4%)	48 (17,6%)	< 0,01
▪ 45 лет и старше	98	43 (43,9%)	55 (56,1%)	
Образование				
▪ среднее	171	99 (57,9%)	72 (42,1%)	< 0,01
▪ высшее	199	168 (84,4%)	31 (15,6%)	
Работа (учеба) в настоящее время				
▪ есть	259	186 (71,8%)	73 (28,2%)	> 0,05
▪ нет	111	81 (73,0%)	30 (27,0%)	
Семейное положение				
▪ в семье	305	238 (78,0%)	67 (22,0%)	< 0,01
▪ одинокие	65	29 (44,6%)	36 (55,4%)	

Данные, представленные в табл. 5, свидетельствуют о том, что приверженность лечению напрямую зависит от тяжести текущего обострения, что подтверждают достоверные различия между подгруппами как по тяжести клинических проявлений текущего обострения, так и в отношении больных к распространенности патологического процесса в толстой кишке. В то же время по мере увеличения длительности заболевания частота пациентов, строго соблюдающих рекомендации врача, снижается. Более того, наличие инвалидности для достаточно большого процента больных данной подгруппы (38,3%) не входит в число факторов, мотивирующих на строгое соблюдение рекомендаций врача по лечению.

Логично предположить, что на отношение к лечению кроме особенностей самого заболевания могут влиять и другие факторы, характеризующие больного и его функционирование в социуме. Это предположение подтвердилось анализом данных, представленных в табл. 6.

Оказалось, что высокая приверженность лечению достоверно чаще свойственна следующим категориям больных: женщинам; больным молодого возраста; лицам, имеющим высшее образование и проживающим в семье. Соответственно, прогнозируя возможность низкой приверженности лечению, гастроэнтерологу стоит обращать внимание на следующие характеристики пациентов: мужской пол, возраст старше 45 лет, отсутствие высшего образования и неустроенность в семейной жизни.

Таблица 7. Анализ влияния психоэмоциональных нарушений на приверженность лечению у больных ЯК

Психоэмоциональные нарушения	ВПЛ (n = 267)	НПЛ (n = 103)	Всего (n = 370)
Есть	204 (72,1%)	79 (27,9%)	283 (100%)
Нет	63 (72,4%)	24 (27,6%)	87 (100%)

Представленное выше разделение общего количества больных на группы по оценке психоэмоционального состояния (наличие или отсутствие психоэмоциональных нарушений) и характеру приверженности лечению (низкая и высокая приверженность лечению) позволило провести сопоставление между данными параметрами (табл. 7) с целью выяснения вопроса о влиянии психоэмоциональных нарушений на приверженность лечению.

Результат проведенного сопоставления частоты психоэмоциональных нарушений и характера приверженности лечению продемонстрировал отсутствие системной закономерности в реализации возможной связи между данными факторами ($p > 0,05$). Другими словами, психоэмоциональные нарушения у больных в своей основе имеют гораздо больше причин, чем тревожная или тревожно-депрессивная психологическая реакция на болезнь.

По эмоциональному состоянию больные с низкой приверженностью лечению дифференцировались на две категории. К первой принадлежало большинство больных этой подгруппы (79 из 103; 76,7%). Эмоциональное состояние этих больных характеризовалось наличием нарушений, однако это не мотивировало их к соблюдению рекомендаций врача. Во второй категории (24 из 103 больных; 23,3%) больные не придерживались врачебных рекомендаций и не имели при этом эмоциональных нарушений.

Обсуждение

Результат лечения такого тяжелого хронического заболевания, как ЯК, зависит от многих факторов. В качестве лидирующего среди них стоит выделить приверженность больных лечению, при этом особое внимание в лечебном процессе должно уделяться больным с низкой приверженностью лечению. Литературные данные по этому вопросу крайне противоречивы, по результатам проведенного исследования, частота низкой приверженности лечению у больных ЯК составила 27,8%.



Полученные в ходе исследования данные позволяют прогнозировать возможность низкой приверженности лечению у следующих больных: по параметрам, касающимся заболевания, – при обострении, характеризующем на основании индекса Мейо как легкая атака ЯК, и длительности анамнеза более пяти лет; по общим характеристикам больных – мужской пол, возраст старше 45 лет, отсутствие высшего образования и неустроенность в семейной жизни.

В начале исследования предполагалось, что больные с тревогой/депрессией более строго соблюдают рекомендации врача. Клинические наблюдения свидетельствовали о том, что во многих случаях это соответствовало действительности. Однако статистическая обработка данных, полученных при обследовании 370 больных, не подтвердила данное предположение. Объяснить этот вывод можно двумя обстоятельствами. Во-первых, патологическая тревога или депрессия охватывает более широкий круг вопросов, нежели тревожная или тревожно-депрессивная реакция на болезнь. Многообразие тревожных состояний может оказаться повышенной тревожностью как чертой характера, нарушением психической адаптации вследствие стресса, предшествовавшего обострению, или коморбидным тревожным расстройством / депрессией. Во-вторых, влияние тревоги на прием лекарств у ряда пациентов может быть прямо противоположным. В качестве доказательства можно привести такие известные факты, как снижение когнитивных функций и концентрации внимания из-за эмоциональной фиксации на тревожащих жизненных ситуациях, вследствие чего больные могут просто забывать принимать лекарства или отменять их (иногда самостоятельно снижать рекомендуемые врачом дозы) сразу после наступления первых признаков улучшения состояния из-за тревоги по поводу предполагаемых ими отрицательных побочных действий лекарств.

Отсутствие прямого влияния психоэмоциональных нарушений на приверженность лечению отнюдь не означает отрицания необходимости исследования эмоциональной сферы больных. Общеизвестным фактом является то, что тревога может быть триггером обострения и поддерживать более тяжелое развитие болезни. Приобретенный опыт свидетельствует о целесообразности применения соматическими врачами госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Данная методика позволяет не только выявить эмоциональные нарушения, но и определить степень их выраженности. К ее достоинствам можно отнести и минимальные затраты времени, необходимые для ответов на поставленные вопросы, а также возможность трактовки полученного результата гастроэнтерологом, не имеющим психологического образования.

По результатам проведенного исследования, частота психоэмоциональных нарушений у больных обследованной группы составила 76,5%, что превышает данные иностранных авторов. Тревога выяв-

лялась вдвое чаще, чем депрессия; в обоих случаях субклиническая степень выраженности психоэмоциональных нарушений присутствовала достоверно чаще, чем клинически выраженная тревога или депрессия.

В соответствии с полученными результатами психоэмоциональные нарушения более вероятны у женщин, что является общепризнанным фактом. В качестве одной из предположительных причин более значимой частоты тревоги/депрессии у больных старше 45 лет и не имеющих высшего образования в сравнении с более молодыми и имеющими высшее образование пациентами можно назвать наличие у больных второй подгруппы возможностей для более адекватного функционирования в условиях социальной напряженности. Это подтверждается и клиническими наблюдениями – пациенты этой подгруппы гораздо чаще имели в анамнезе предшествующий опыт психологической работы в виде индивидуальных консультаций или участия в психотерапевтических группах.

Отсутствие различий эмоционального реагирования, совпадающих с тяжестью текущей атаки ЯК, можно объяснить особенностями индивидуального восприятия болезни. Это подтверждает наблюдения многих авторов о том, что субъективная картина болезни далеко не всегда соответствует ее тяжести по объективным критериям.

Важность изучения эмоциональных реакций особенно актуальна у больных с низкой приверженностью лечению. Анализ эмоционального состояния больных с низкой приверженностью лечению в сопоставлении с их эмоциональным состоянием позволил выделить два варианта. К первому варианту принадлежало большинство больных этой подгруппы (79 из 103; 76,7%). В трактовке этого факта можно рассматривать несколько причин, в частности отсутствие адекватной когнитивной оценки ситуации на фоне эмоциональной нестабильности. Во втором варианте (24 из 103 больных; 23,3%) больные не придерживались врачебных рекомендаций, не имея при этом эмоциональных нарушений. Это, скорее всего, вариант типичного анозогнозического отношения к болезни. Данные вопросы индивидуального психологического реагирования на болезнь могут быть решены только с помощью соответствующих специалистов.

На основании клинических наблюдений больных обследуемой группы в виде многообразия вариантов соотношения психоэмоциональных нарушений и различных аспектов приверженности лечению, а также анализа результатов, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод не только о целесообразности, но и о необходимости психологического консультирования больных ЯК. Совместное ведение больных данной категории гастроэнтерологом и клиническим психологом (при необходимости дополненное консультацией психиатра) является залогом повышения эффективности лечения данной категории больных. ●



Литература

1. Lopez A., Billioud V., Peyrin-Biroulet C., et al. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19 (7): 1528–1533.
2. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Бабаян А.Ф., Князев О.В. Приверженность терапии больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (12): 4–11.
3. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: руководство для врачей. М: Медицинское информационное агентство, 2007.
4. Тревожные расстройства в общей врачебной практике. Под редакцией Л.С. Чутко. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2010.
5. Bennebroek E.F., Thijssens N.A.M., Stokkers P.C.F., et al. Do Inflammatory Bowel Disease patients with anxiety and depressive symptoms receive the care they need? *J. Crohns Colitis.* 2012; 6 (1): 68–76.
6. Graff L.A., Walker J.R., Bernstein C.N. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15 (7): 1105–1118.
7. Психические расстройства у больных соматическими заболеваниями: сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). Под ред. В.Н. Краснова. Ч. 1. М.: Медпрактика-М, 2012.
8. Иванов В.С. Воспалительные заболевания кишечника и функциональные абдоминалии: лекции по психосоматике. Под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
9. Chen J., Winston J., Guptarak Yu., et al. Genesis of anxiety, depression, and ongoing abdominal discomfort in ulcerative colitis-like colon inflammation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015; 308 (1): R18–R27.
10. Fuller-Thomson E., Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: Findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12 (8): 697–707.
11. Dimatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (14): 2101–2107.
12. Nigro G., Angelini G., Grosso S.B., et al. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001; 32 (1): 66–68.

Adherence to Treatment and Psychoemotional Disorders in Patients with Ulcerative Colitis

A.F. Babayan¹, L.D. Firsova, PhD¹, O.V. Knyazev, PhD^{1,2}, A.V. Kagramanova, PhD^{1,3}, V.V. Ogarev, PhD^{1,4}, N.A. Bodunova, PhD¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

³ Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

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

Contact person: Oleg V. Knyazev, oleg7@bk.ru

The aim is to analyze the adherence to treatment in comparison with the frequency and features of anxiety and depression manifestations in patients with ulcerative colitis.

Material and methods. Analyzed the results of examination of 370 patients with ulcerative colitis (158 men and 212 women over the age of 18) during their hospitalization in the Department of Inflammatory Bowel Diseases of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center for exacerbation of the disease. The modified Morisky – Green test was used to diagnose adherence to treatment, and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to diagnose anxiety and depressive disorders and assess their severity.

Results and discussion. Signs of anxiety and/or depression were detected in the absolute majority (76.5%) of patients in the examined group. At the same time, anxiety was present twice as often as depression (53.0 and 23.5%, respectively), the differences were significant at $p < 0.01$.

Conclusion. As a result of the study, it was revealed that psychoemotional disorders are more likely in women, which, in turn, is a generally recognized fact. As one of the possible reasons for a more significant frequency of anxiety and depression in patients older than 45 years and without higher education in comparison with younger and higher-educated patients, it is possible to name the presence in patients of the second subgroup of opportunities for more adequate functioning in conditions of social tension. This is also confirmed by clinical observations – patients of this subgroup were much more likely to have a previous history of individual consultations with a psychologist or participation in psychotherapeutic groups.

Key words: inflammatory bowel diseases, depression, adherence to therapy, anxiety, ulcerative colitis

ДВАДЦАТЬ ВОСЬМАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Уважаемые коллеги!

**Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе
Двадцать восьмой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели**

Неделя состоится **с 26 по 28 сентября 2022 года** в онлайн-формате. Научные симпозиумы на гастронеделе будут проходить в нескольких виртуальных залах (онлайн-каналах). Планируется постерная сессия.

В рамках гастронедели будет проводиться виртуальная выставка.

Регистрация участников мероприятия, трансляция научных заседаний, экспонирование стендовых докладов (постеров), а также посещение виртуальных стендов на выставке будет производиться по адресу: **2022.gastro.ru**. Регистрация участников мероприятия начнется в сентябре.

Программа недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

**Актуальная информация о Двадцать восьмой Объединенной
Российской гастроэнтерологической неделе размещается на сайте www.gastro.ru**

 +7-926-213-25-52

 week@gastro.ru

 www.gastro.ru



Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с глютенчувствительной целиакией

С.В. Быкова, к.м.н., Е.А. Сабельникова, д.м.н., Д.А. Дегтерев, к.м.н.,
Л.Д. Фирсова, д.м.н., А.И. Парфенов, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Дегтерев Д.А., Фирсова Л.Д., Парфенов А.И. Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с глютенчувствительной целиакией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-34-39

Цель – оценить особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с глютенчувствительной целиакией.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов с глютенчувствительной целиакией (ГЦ); группу контроля составили 20 человек, не имеющих заболеваний желудочно-кишечного тракта. Психодиагностическое тестирование проводили с применением опросника качества жизни (MOS SF-36), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), оценки личностной и ситуативной тревожности (опросник Спилберга – Ханина). Для анализа результатов пациенты были разделены на две группы в зависимости от приверженности соблюдению аглютенной диеты (АГД): не придерживающиеся рекомендаций врача в отношении АГД и строго соблюдающие АГД.

Результаты. У пациентов с ГЦ в сравнении с группой контроля определялось снижение уровня физического и психического компонентов качества жизни (36,1 и 40,0 соответственно; $p < 0,01$). У большинства пациентов (72,8%) с глютенной целиакией отмечено наличие тревожных реакций, при этом у 43,7% (по данным HADS) тревога достигала клинически значимого уровня. В соответствии с результатом опросника Спилберга – Ханина повышенными в сравнении с контролем оказались показатели как в отношении личностной, так и ситуативной тревожности ($p < 0,01$).

Частота встречаемости депрессии была ниже в сравнении с аналогичным показателем в отношении тревоги (27,0 и 72,8%, $p < 0,05$); при этом средний балл выраженности депрессивных проявлений не отличался от такового у пациентов группы контроля.

Сравнение психоэмоционального состояния пациентов в группах, отличающихся приверженностью соблюдению АГД, показало отсутствие достоверных различий в частоте и выраженности тревоги. Проявления депрессии чаще встречались у пациентов, строго соблюдающих аглютенную диету, при этом средний балл выраженности депрессивных проявлений у них не достигал клинически значимого уровня.

Заключение. К особенностям психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЦ следует отнести преобладание частоты тревожных реакций над проявлениями депрессии, отсутствие связи тревоги с различиями в отношении соблюдения АГД и тенденцию к увеличению выраженности депрессивных проявлений у пациентов, строго соблюдающих АГД.

Ключевые слова: глютенчувствительная целиакия, аглютенная диета, психодиагностическое тестирование



Введение

Глютенчувствительная целиакия (ГЦ) является генетически детерминированным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся нарушением всасывания питательных веществ вследствие частичной или полной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки при воздействии глютена. Употребление в пищу глютенсодержащих продуктов вызывает серьезные повреждения энтероцитов, атрофию ворсинок тонкой кишки, что проявляется такими клиническими симптомами, как диарея, снижение массы тела, анемия и др. Основным этиотропным методом лечения ГЦ является пожизненное соблюдение аглютеновой диеты (АГД) [1]. Для ГЦ характерна ассоциация с различными психоэмоциональными нарушениями [2, 3], самыми распространенными из них являются тревога и депрессия [4]. Наличие психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЦ приводит к снижению качества их жизни [5]. Оценка влияния пожизненного соблюдения АГД на выраженность эмоциональных нарушений и качество жизни пациентов в исследованиях различных авторов [6, 7] неоднозначна.

Цель – оценить особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЦ.

Материалы и методы

Обследовано 48 пациентов с диагнозом ГЦ, установленным в соответствии с критериями, рекомендованными консенсусом по диагностике и лечению ГЦ (2016) [1]. Среди пациентов с ГЦ было 9 (18,8%) мужчин и 39 (81,2%) женщин. Медиана возраста обследованных пациентов составила 42 года (от 30 до 56 лет); у мужчин – 29 лет, у женщин – 45 лет.

У каждого пациента проведен сбор жалоб, оценена приверженность к АГД и выполнено психодиагностическое тестирование.

Диагностика психоэмоциональной сферы включала следующие методики.

1. Краткая форма опросника оценки качества жизни (Medical Outcomes Study-Short Form, MOS SF-36), оценивающего качество жизни и состоящего из 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное здоровье, психическое здоровье.

2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). При интерпретации результата его значение разделяли на три области: норма – 0–7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия – 8–10 баллов; клинически выраженная тревога/депрессия – 11 баллов и выше.

3. Шкала тревоги Спилбергера – Ханина (разработанная Ч. Спилбергером и адаптированная Ю.Л. Ханиным) для оценки уровня ситуативной тревожности и личностной тревожности. В зави-

симости от среднего значения выделены ориентировочные уровни тревоги: низкий – до 30 баллов, умеренный – 31–44 балла, высокий – 45 и более баллов.

Все пациенты с ГЦ были разделены на две группы по принципу приверженности к соблюдению АГД:

- группа 1 (n = 27) – пациенты с впервые выявленной ГЦ, а также пациенты с установленным диагнозом ГЦ, но не придерживающиеся АГД (АГД-);

- группа 2 (n = 21) – пациенты с ранее установленным диагнозом ГЦ, тщательно соблюдающие АГД в сроки от шести месяцев до 15 лет (АГД+). Контрольную группу составили 20 человек, не имеющих хронических заболеваний органов пищеварения, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Статистический анализ проведен по программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Совокупности количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, описывали при помощи значений медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й; 75-й перцентили (Q1–Q3)), качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ($p < 0,05$).

Результаты

При сборе анамнеза выяснилось, что все пациенты с ГЦ предъявляли две или более жалобы на нарушение своего психоэмоционального состояния (табл. 1). Для уточнения характера психоэмоциональных нарушений и определения их влияния на качество жизни пациентов с ГЦ использовали шкалы, входящие в опросник MOS SF-36 (табл. 2).

Установлено, что присутствие негативных переживаний в эмоциональной сфере и ощущение об-

Таблица 1. Жалобы, характеризующие психоэмоциональные нарушения у пациентов с ГЦ, %

Симптомы	Группа пациентов с ГЦ (n = 48)
Повышенное беспокойство	75
Постоянное внутреннее напряжение	58,3
Раздражительность	70,8
Тревога	60,4
Страх по поводу состояния здоровья	64,6
Навязчивые мысли негативного содержания	60,4
Снижение настроения	43,7
Нарушения сна	52,0
Слабость, быстрая утомляемость	87,5
Ощущение подавленности	35,4



Таблица 2. Оценка качества жизни у пациентов с ГЦ по опроснику MOS SF-36, средний балл

Параметры	Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	Контрольная группа (n = 20)
MOS SF-36 PF (физическое функционирование)	77,5**	95,0
MOS SF-36 RP (ролевое функционирование)	50,0	75,0
MOS SF-36 BP (телесная боль)	41,0**	100,0
MOS SF-36 GH (общее состояние здоровья)	44,6**	82,1
MOS SF-36 VT (жизненная активность)	40,0*	55,0
MOS SF-36 (социальное функционирование)	51,5*	75,0
MOS SF-36 RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	100,0	100,0
MOS SF-36 MH (психическое здоровье)	52,0*	40,0
MOS SF-36 ФККЖ (физический компонент качества жизни)	36,1**	58,6
MOS SF-36 ПККЖ (психический компонент качества жизни)	40,0**	82,0

* p < 0,05; ** p < 0,01.

Таблица 3. Частота встречаемости тревоги по шкале HADS, %

HADS – тревога	Норма (≤ 7 баллов)	Тревога (≥ 8 баллов)
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	27,0	72,8*
Контрольная группа (n = 20)	85	15

* p < 0,05.

Таблица 4. Частота встречаемости депрессии по шкале HADS, %

HADS – депрессия	Норма (≤ 7 баллов)	Депрессия (≥ 8 баллов)
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	73,0	27,0*
Контрольная группа (n = 20)	95	5

* p < 0,05.

Таблица 5. Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, средний балл

Показатель	HADS – тревога	HADS – депрессия
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	9,5*	5,0
Контрольная группа (n = 20)	4,0	4,0

* p < 0,01.

Таблица 6. Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS в зависимости от приверженности АДГ, средний балл

Показатель	Тревога	Депрессия
Группа 1 (АГД-) (n = 27)	9,0*	5,0
Группа 2 (АГД+) (n = 21)	10,0**	6,0*
Контрольная группа (n = 20)	4,0	4,0

* p < 0,05; ** p < 0,01.

шего физического неблагополучия вызвали значимое для пациентов с ГЦ снижение качественного уровня жизни (MOS SF-36; ФККЖ, ПККЖ). Общая оценка состояния своего здоровья рассматривалась большинством пациентов с ГЦ как низкая (MOS SF-36; GH).

Пациенты с ГЦ достоверно чаще, чем испытуемые контрольной группы, предъявляли жалобы на снижение витальной активности и ощущение бессилия (MOS SF-36; VT), повышенную физическую утомляемость и снижение толерантности к физическим нагрузкам (MOS SF-36; PF).

При ГЦ характерна повышенная чувствительность по отношению к болевым раздражителям и ощущению телесного дискомфорта (MOS SF-36; BP), которые могут выражаться кишечными (абдоминалгия, тенезмы) и внекишечными проявлениями (нейропатия, парестезии, боль в спине).

Изменение суммарного показателя психического здоровья (MOS SF-36; MH) свидетельствовало о высокой частоте встречаемости тревожных и депрессивных переживаний среди пациентов с ГЦ. Применение госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) позволило не только определить наличие у пациентов тревоги и/или депрессии, но и определить степень их выраженности.

Повышение уровня тревоги (≥ 8 баллов по шкале HADS) отмечено у 35 пациентов с ГЦ (72,8%), что достоверно выше по сравнению с группой контроля (3 (15,0%) пациента); p < 0,05. Данные о частоте проявлений тревоги у пациентов с ГЦ по шкале HADS представлены в табл. 3.

Клинически значимая тревога (≥ 11 баллов по шкале HADS) отмечена у 43,7% пациентов с ГЦ, в группе контроля клинически значимая тревога не была выявлена ни у одного из испытуемых. Распространенность субклинической тревоги (8–10 баллов по шкале HADS) среди пациентов с ГЦ не имела достоверных различий с группой контроля. Наличие признаков депрессии (≥ 8 баллов по шкале HADS) отмечено у 13 (27,0%) пациентов с ГЦ, тогда как в контрольной группе данный показатель был повышен только у одного испытуемого (p = 0,05). Данные о степени выраженности депрессивных нарушений по шкале HADS представлены в табл. 4.

На следующем этапе исследования проведено сравнение средних показателей тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с ГЦ и группы контроля. Результат представлен в табл. 5.

Средний балл выраженности тревоги по шкале HADS оказался достоверно выше в группе пациентов с ГЦ и составил 9,5 по сравнению с группой контроля – 4,0 (p < 0,01). Статистически значимых различий выраженности депрессии по шкале HADS у пациентов с ГЦ по сравнению с группой контроля не выявлено.

Сопоставление значений тревоги и депрессии по шкале HADS в группах пациентов, отличающихся приверженностью к лечению, представлено в табл. 6.



Статистически достоверного различия в уровне тревоги по шкале HADS между группами пациентов, соблюдающих и не соблюдающих АГД, не выявлено. Отмечалось повышение балла субтеста HADS – депрессия в группе пациентов, придерживающихся АГД, однако оно не достигало уровня клинической значимости (8 баллов и более).

Для уточнения характера тревожных нарушений была проведена оценка ситуативной и личностной тревожности с помощью шкалы Спилбергера – Ханина.

Повышение уровня ситуативной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (> 30 баллов) выявлено у 72,9% пациентов с ГЦ и у 25,0% испытуемых в группе контроля. Повышение уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (> 30 баллов) выявлено у 67,0% пациентов с ГЦ и у 30,0% испытуемых в группе контроля. Значения ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина представлены в табл. 7.

Среднее значение ситуативной (46,9) и личностной (53,0) тревожности было достоверно выше у пациентов с ГЦ, чем у испытуемых в группе контроля (22,0 и 27,5 соответственно; $p < 0,01$).

Результаты сравнения степени выраженности ситуативной и личностной тревожности у пациентов с ГЦ и испытуемых контрольной группы представлены в табл. 8 и 9.

Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера – Ханина умеренной (52,1%) и высокой (21,0%) степени выраженности встречалась достоверно чаще среди пациентов с ГЦ по сравнению с испытуемыми группы контроля (25,0% и 0 соответственно; $p < 0,05$).

Личностная тревожность по шкале Спилбергера – Ханина умеренной (23,0%) и высокой (44,0%) степени выраженности встречалась достоверно чаще среди пациентов с ГЦ по сравнению с испытуемыми группы контроля (20 и 10% соответственно; $p < 0,01$).

Проведена оценка уровня ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина в зависимости от приверженности АГД (табл. 10).

Уровень ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина был достоверно выше у пациентов с ГЦ, чем в группе контроля ($p < 0,01$). Статистически достоверного различия уровня ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина между группами пациентов, соблюдающих и не соблюдающих АГД, не выявлено.

Обсуждение

Принадлежность ГЦ к заболеваниям, приводящим к выраженным изменениям в психоэмоциональном состоянии пациентов, не вызывает сомнений. К факторам, негативно сказывающимся

Таблица 7. Оценка уровня ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина, средний балл

Показатель	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	46,9*	53,0*
Контрольная группа (n = 20)	22,0	27,5

* $p < 0,01$.

Таблица 8. Степень выраженности ситуативной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина, %

Ситуативная тревожность	Низкий уровень (до 30)	Умеренный уровень (31–44)	Высокий уровень (45 и более)
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	27,1	52,1*	20,8*
Контрольная группа (n = 20)	75,0	25,0	0

* $p < 0,05$.

Таблица 9. Степень выраженности личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина, %

Личностная тревожность	Низкий уровень (до 30)	Умеренный уровень (31–44)	Высокий уровень (45 и более)
Группа пациентов с ГЦ (n = 48)	33,3	23	43,7*
Контрольная группа (n = 20)	70,0	20,0	10,0

* $p < 0,05$.

Таблица 10. Оценка уровня ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина в зависимости от приверженности АГД, средний балл

Показатель	Ситуативная тревожность	Личностная тревожность
Группа 1 (АГД-) (n = 27)	46,9*	53,0*
Группа 2 (АГД+) (n = 21)	36,5*	38,9*
Контрольная группа (n = 20)	22,0	27,5

* $p < 0,05$.

на восприятии болезни, следует отнести особенности ее клинических проявлений – диарея, прогрессирующее снижение массы тела, слабость, быстрая утомляемость. Высокой степенью стрессогенности обладает еще одно обстоятельство, отличающее ГЦ от других заболеваний, – необходимость пожизненного соблюдения аглютенной диеты, суть которой состоит в полном исключении поступления в пищеварительный тракт глютена, что в реальной жизни означает категорический отказ от многих привычных продуктов питания. Это правило должно соблюдаться каждый день на протяжении всей жизни, что создает для пациентов массу ежедневных проблем. Да-



леко не все пациенты способны принять данные ограничения как должное.

Изучению различных аспектов психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЦ посвящено большое количество исследований, в частности доказаны снижение качества жизни [8, 9], появление тревоги и депрессии [5, 10, 11], неуверенности в себе [12]; подтверждена связь между клиническими проявлениями заболевания, характером его течения, приверженностью АГД и нарушениями в психоэмоциональной сфере [3, 4].

Однако по многим освещаемым в литературе аспектам проблемы данные противоречивы. В частности, в ряде исследований утверждается преобладание проявлений тревоги над частотой депрессии [13], в других приоритет отдается депрессивным нарушениям [14].

Согласно данным проведенного нами исследования, наиболее частым проявлением нарушенной психической адаптации являлась тревога (72,8% случаев), при этом почти в половине случаев (43,7%) ее проявления достигали уровня клинической значимости.

В соответствии с результатом шкалы Спилберга – Ханина повышенными в сравнении с контролем оказались показатели в отношении как личностной тревожности, являющейся особенностью личности, так и ситуативной тревожности, проявляющейся эмоциональным перенапряжением в ситуации болезни ($p < 0,01$).

Частота встречаемости депрессии была ниже в сравнении с аналогичным показателем в отношении тревоги (27,0 и 72,8%; $p < 0,05$). Проявления депрессии достигали значительной степени выраженности только в 8,3% случаев, что достоверно меньше частоты клинически значимых тревожных нарушений ($p < 0,01$).

Особое место в научной литературе принадлежит изучению психоэмоциональных нарушений в аспекте приверженности пациентов соблюдению аглютенной диеты. При этом большее внимание уделяется депрессии – снижению общего фона настроения. В частности, показано развитие депрессии при длительном соблюдении АГД [14]. Этот факт подтвержден результатом проведенного исследования, однако при этом отмечено, что средний балл выраженности депрессии не достигал клинически значимого уровня.

T. Thompson и соавт. [15] предположили, что симптомы депрессии исчезают после начала диеты, в то время как G. Addolorato и соавт. [16] отметили, что после года АГД у пациентов с ГЦ наблюдаются стойкие симптомы депрессии, возможно, связанные с необходимостью строгого следования АГД, воспринимаемой как выраженные ограничения. Кроме того, вследствие соблюдения АГД пациентам зачастую приходится избегать предприятий общественного питания, что в конечном итоге может привести к вынужден-

ной социальной изоляции, одиночеству и симптомам депрессии [17].

Достоверных различий в частоте и выраженности тревоги в группах пациентов, отличающихся приверженностью соблюдению аглютенной диеты, выявлено не было. Повышенный уровень тревоги у пациентов, не соблюдающих АГД, может быть обусловлен тем, что в эту группу входили пациенты с ГЦ, которые только начали лечение. Эти пациенты находились на стадии адаптации к болезни. Их тревожили не только ухудшение состояния здоровья и клинические проявления заболевания, но и осознание необходимости пересмотра рациона с исключением глютена, неизбежности изменения пищевых привычек. Часть пациентов этой группы с более длительным анамнезом испытывали тревогу в отношении своей болезни, но в то же время в силу недостаточной организации своей жизни не могли соблюдать необходимые ограничения в должной мере.

С другой стороны, проявления тревоги достаточно часто сохранялись и у пациентов, строго соблюдающих АГД. Хроническое заболевание и постоянно действующие ограничения накладывали отпечаток на все стороны жизни пациента – восприятие самого себя [17], изменение привычного образа жизни, отношения в семье, на работе, в социуме.

Сравнение показателей, характеризующих личностную и ситуационную тревожность в двух группах пациентов, еще раз подтвердило отсутствие зависимости между тревогой и приверженностью соблюдению АГД, на основании чего можно предположить, что причины усиления тревоги у пациентов могут быть не связаны с их болезнью.

Обобщающим показателем состояния здоровья является качество жизни. У пациентов с ГЦ в сравнении с группой контроля было отмечено снижение показателя не только физического, но и психического компонента качества жизни (36,1 и 40,0 соответственно; $p < 0,01$).

Заключение

На основании проведенного исследования можно утверждать, что психоэмоциональные нарушения у пациентов с ГЦ имеют ряд особенностей. В первую очередь следует отметить, что в целом частота тревожных реакций преобладает над проявлениями депрессии на общем фоне значительного снижения качества жизни. Частота тревоги не зависит от различий в соблюдении АГД; в то же время у пациентов, строго соблюдающих АГД, имеется склонность к развитию депрессии. Стоит особо подчеркнуть, что в ряде случаев тревога и депрессия присутствовали в клинически значимой степени, что требовало консультации клинического психолога или психиатра в рамках индивидуального подхода к лечению. ●



Литература

1. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению ГЦ у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (6): 661–688.
2. Roncoroni L., Bascuñán K., Doneda L., et al. A low FODMAP gluten-free diet improves functional gastrointestinal disorders and overall mental health of celiac disease patients: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2018; 10 (8): 1023.
3. Clappison E., Hadjivassiliou M., Zis P. Psychiatric manifestations of coeliac disease, a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 142.
4. 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.
5. Dorn S., Hernandez L., Minaya M., et al. The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 666–675.
6. Nachman F., Maurino E., Vázquez H., et al. Quality of life in celiac disease patients: Prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig. Liver Dis.* 2009; 41: 15–25.
7. Vilppula A., Kaukinen K., Luostarinen L., et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 136.
8. Tommasini A., Not T., Kiren V., et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89 (6): 512–515.
9. Burger J.P.W., de Brouwer B., Int'Hout J., et al. Systematic review with meta-analysis: dietary adherence influences normalization of health-related quality of life in coeliac disease. *Clin. Nutr.* 2017; 36 (2): 399–406.
10. Addolorato G., Mirijello A., D'Angelo C., et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62 (7): 1063–1069.
11. Carta M.G., Hardoy M.C., Boi M.F. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53 (3): 789–793.
12. Goldberg D. A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine. *Gut.* 1970; 11 (6): 459–465.
13. Jelsness-Jorgensen L.P., Bernklev T., Lundin K.E.A. Fatigue as an extra-intestinal manifestation of celiac disease: a systematic review. *Nutrients*. 2018; 10 (11): 1652.
14. Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006; 131 (6): 1981–2002.
15. Thompson T., Dennis M., Higgins L.A., et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J. Hum. Nutr. Diet.* 2005; 18 (3): 163–169.
16. Addolorato G., Leggio L., D'Angelo C., et al. Affective and psychiatric disorders in celiac disease. *Dig. Dis.* 2008; 26 (2): 140–148.
17. Hallert C., Aström J., Walan A. Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B₆). *Scand. J. Gastroenterol.* 1983; 18 (2): 299.

Features of emotional disturbance in patients with celiac disease

S.V. Bykova, PhD, E.A. Sabelnikova, PhD, D.A. Degtyarev, PhD, L.D. Firsova, PhD, A.I. Parfenov, PhD, Prof.

A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific Center*

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

Purpose. It has been evaluated the features of the emotional disturbance of the patients with celiac disease (CD).

Materials and methods. 48 patients with CD were examined. The control group was consisted of 20 people without gastrointestinal diseases. Psychodiagnostic testing was included the Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36 Health Survey (MOS SF-36), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). When the results were analyzing, the patients were divided into two groups depending on the adherence to a gluten-free diet (GFD). The first group's patients have not been adhered to a GFD, meanwhile the second group's patients have been strictly following a GFD.

Results. To decrease of the level physical and mental components of the quality of life was determined in patients with CD in comparison with the control group (36.1 and 40.0, respectively; $p < 0.01$). The most of the patients with CD (72.8%) had anxiety reactions. According to HADS anxiety has reached clinically significant level in 43.7% patients with CD. STAI score personal and situational anxieties have been elevated in patients with CD ($p < 0.01$). Its haven't been significant differences in the frequency and severity of anxiety in patients with CD without and with GFD. Symptoms of depression have been more frequently in patients with CD with GFD, however its haven't been reached a clinically significant level.

Conclusion. The features of emotional disturbances in patients with CD include the prevalence of the frequency of anxiety over the depression; not correlation between anxiety and adherence to GFD; and a tendency to increase the severity of depression in patients with GFD.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, psychodiagnostic testing

Перенесенный гепатит В как фактор риска рака поджелудочной железы

С.Н. Бацких, к.м.н.

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Бацких, zdoc@mail.ru

Для цитирования: Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В как фактор риска рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-40-45

Вирусный гепатит В вызывает рак печени и некоторые виды рака внепеченочной локализации. Однако его роль в развитии протоковой аденокарциномы поджелудочной железы остается неясной. В обзоре обсуждаются данные литературы, указывающие на наличие связи перенесенного гепатита В с развитием рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: гепатит В, латентная HBV-инфекция, anti-HBc, рак поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой агрессивное злокачественное новообразование желудочно-кишечного тракта с низкой частотой раннего выявления, плохой выживаемостью и ограниченными терапевтическими возможностями. Ежегодно в мире от него погибает более 466 тыс. человек. РПЖ является седьмой из ведущих причин смерти от рака [1].

Несмотря на активное изучение, этиология РПЖ на сегодняшний день остается неизвестной, что ограничивает возможности его профилактики, ранней диагностики и эффективного лечения. Для РПЖ выявлены многочисленные факторы риска (курение, чрезмерное употребление алкоголя, хронический панкреатит, ожирение и сахарный диабет и др.) [2]. При этом непосредственные причины его развития не определены.

Вирус гепатита В (HBV) считается одним из основных факторов, ответственных за развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3] и некоторых видов рака внепеченочной локализации [4], но его роль в этиологии и патогенезе РПЖ только обсуждается [5].

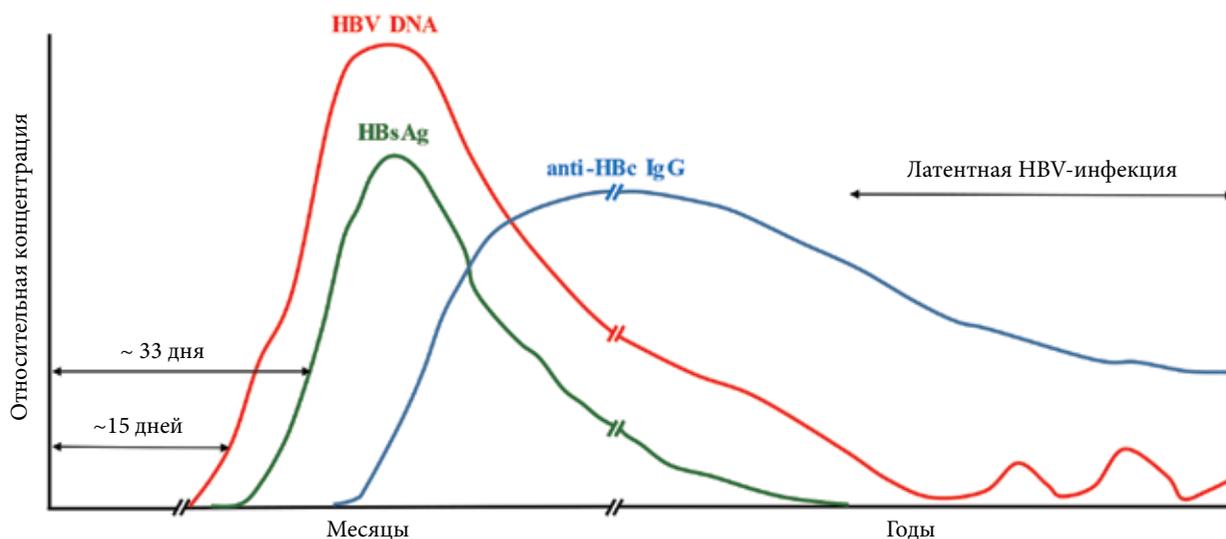
Естественное течение инфекции, вызываемой вирусом гепатита В

Несмотря на то что при острой HBV-инфекции ДНК вируса в крови больного может быть выявлена уже через две недели, а его поверхностный антиген (HBsAg) – примерно через месяц после заражения,

антитела к HBsAg (классов IgM и IgG) начинают определяться только к исходу второго месяца после инфицирования. В отличие от anti-HBc IgG, которые могут сохраняться десятилетиями, anti-HBc класса IgM исчезают примерно через 32 недели после проникновения HBV в организм. В случае быстрого клиренса HBsAg, не сопровождаемого появлением антител к нему, anti-HBc IgM могут являться единственным маркером острой HBV-инфекции. При разрешении острого гепатита В обычно наблюдается исчезновение anti-HBc IgM и HBsAg (с появлением anti-HBs). В случае хронизации процесса HBsAg длительно сохраняется в значительном количестве, а anti-HBc IgM в низком титре могут появляться в крови у некоторых пациентов в периоды обострения заболевания [6–8] (рисунок).

Хроническая HBV-инфекция – динамичный процесс, отражающий взаимодействие вируса с иммунной системой организма. В естественном течении этого процесса условно выделяют пять основных фаз, которые не всегда последовательно сменяют одна другую [9]: I – HBeAg-позитивная хроническая инфекция; II – HBeAg-позитивный хронический гепатит; III – HBeAg-негативная хроническая инфекция; IV – HBeAg-негативный хронический гепатит; V – HBsAg-негативная фаза.

Выраженная активность воспалительного процесса в печени, сопровождающаяся прогрессированием фиброза, отмечается в фазах II и IV хронической HBV-инфекции. В ее заключительную фазу (V), помимо разрешения воспалительных изменений в пе-



Динамика вирусных маркеров при хронической HBV-инфекции (адаптировано из [8])

чени, наблюдается клиренс поверхностного антигена вируса, в связи с чем она обозначается как «HBsAg-негативная».

Однако, несмотря на разрешение хронического гепатита и отсутствие в крови HBsAg, в организме пациента может сохраняться скрыто протекающая (латентная, «occult») HBV-инфекция (рисунок). Ее основу составляет персистенция в гепатоцитах особой вирусной структуры – кольцевидной ковалентно-замкнутой ДНК (ккзДНК), которая поддерживает репликацию вируса, являясь матрицей для синтеза новых вирионов.

В эту фазу HBV-инфекции пациенты обычно имеют нормальные показатели АЛТ и очень низкую вирусную нагрузку в крови (как правило, не превышающую 200 МЕ/мл). При этом вследствие гепатотропности HBV его ДНК чаще можно выявить не в сыворотке крови, а в ткани печени (при исследовании свежемороженых, не фиксированных формалином образцов адекватного размера) [10]. Несмотря на то что активность гепатита минимальна или отсутствует, а фиброз не прогрессирует, у благополучных (на первый взгляд) пациентов могут выявляться тяжелые фиброзные изменения в печени, сформировавшиеся на более ранних этапах заболевания.

Номенклатура и молекулярные формы перенесенного гепатита В

Как известно, со временем у части больных спонтанно или в результате противовирусной терапии (ПВТ) происходит разрешение острого или хронического гепатита, вызванного HBV. При этом, как описано ранее, соответственно меняется серологический профиль. На сегодняшний день не существует единого общепринятого термина для обозначения состояния, возникающего после разрешения острого или хронического гепатита В и характеризующегося особым набором серологических маркеров вируса: отсутствием HBsAg, наличием anti-

HBc класса IgG (в сочетании с anti-HBs или без них). При обнаружении такого серологического профиля и отсутствии у пациента в анамнезе точных данных о характере перенесенного ранее гепатита В в англоязычной литературе используются термины «previous HBV infection» [11], «past exposure to hepatitis B» [12, 13], «past HBV infection» [14, 15], «resolved HBV infection» [16, 17] и даже просто «anti-HBc alone» [18–20]. Если известно, что устойчивая потеря HBsAg и неопределяемый уровень ДНК HBV в сочетании с отсутствием клинических или гистологических признаков активной вирусной инфекции наблюдаются у субъекта, ранее являвшегося HBsAg-положительным, предлагается использовать термин «resolved chronic hepatitis B» [14].

В русскоязычной литературе в сочетании с терминами «гепатит» или «инфекция» часто используется прилагательное «оккультный» [21–24], являющееся грубой калькой с английского «occult», которое, по мнению автора, не только не отражает суть состояния, но и имеет большее отношение к мистике или философии, чем к медицине и науке в целом.

Учитывая многообразие используемых терминов, очевидно, что ни один из них не является оптимальным. В связи с этим весьма актуальным представляется внедрение нового термина, наиболее точно отражающего суть состояния, характеризующегося наличием anti-HBc (с или без anti-HBs) в крови HBsAg-негативных лиц.

Существительным «инфекция» (от латинского *infectio* – загрязнение, заражение) принято обозначать процесс проникновения и развития патогенного возбудителя в другом (более высокоорганизованном) организме с их последующими антагонистическими взаимодействиями [25, 26].

Учитывая тот факт, что после клиренса HBsAg в организме обычно сохраняется ккзДНК, обеспечивающая синтез новых вирионов, а также интегрированные в геном клеток организма фрагменты вирусной

ДНК, часть из которых может экспрессировать вирусные белки, говорить в этом случае об инфекции в прошедшем времени, очевидно, некорректно.

Вместе с тем гепатит, вызываемый HBV, под которым обычно подразумеваются воспалительные изменения в печени, имеет разную активность на определенных этапах заболевания. При остром гепатите В наблюдается наиболее высокая активность воспалительного процесса в печени, которая уменьшается по мере его разрешения. При хронической HBV-инфекции воспалительная активность более выражена в фазах II и IV, а в заключительную фазу V (HBsAg-негативную) практически сходит на нет.

Поэтому для обозначения состояния, характеризующегося наличием anti-HBc (с или без anti-HBs) в крови HBsAg-негативных лиц мы предлагаем использовать термин «перенесенный гепатит В», который, по нашему мнению, наиболее точно отражает его суть.

При этом инфекция, сохранившаяся после перенесенного гепатита В, может существовать в организме в двух основных формах: в виде интеграций ДНК HBV в геном клеток организма хозяина и в виде низкоуровневой репликации вируса, обозначаемой как латентная HBV-инфекция [10, 27].

По-видимому, как латентная HBV-инфекция, так и интеграции вирусной ДНК в геном организма имеют важное клиническое значение.

Основные канцерогенные механизмы HBV

Особым аспектом клинического значения перенесенного гепатита В является его ассоциация с развитием рака. У больных хроническим гепатитом В даже после спонтанного или индуцированного ПВТ клиренса HBsAg может сохраняться повышенный риск развития ГЦК [28–30]. В случае диагностики ГЦК на поздних этапах HBV-инфекции (из-за неочевидности причины развития рака у HBsAg-негативных пациентов) такое заболевание печени нередко относят к «криптогенным». При этом примерно у 70% больных с ГЦК, негативных по HBsAg и anti-HCV, может быть обнаружена ДНК HBV, свидетельствующая о наличии у них латентной HBV-инфекции [31, 32].

Несмотря на то что наличие ЦП у HBV-инфицированных больных способствует повышению риска рака печени, цирроз не является обязательным условием для развития ГЦК. Вместе с тем у подавляющего большинства больных ГЦК (в отличие от пациентов без рака) выявляются интеграции ДНК HBV в геном гепатоцитов. Относительная распространенность вирусных интеграций в тканях опухоли обычно значительно выше, чем в окружающих тканях печени. У HBsAg-негативных пациентов с ГЦК от 70 до 86% опухолевых клеток печени могут содержать интегрированные в геном фрагменты ДНК HBV, что почти в три раза чаще, чем в прилежащих к опухоли гепатоцитах [32–34].

Интегрированная в геном клеток организма-хозяина вирусная ДНК не может кодировать полноразмерную прегеномную РНК и поэтому не способна генериро-

вать новые вирионы. Однако при неповрежденной открытой рамке считывания она может служить шаблоном для производства отдельных вирусных белков. Сохраненная в процессе интеграции вирусной ДНК экспрессия X-гена обуславливает возможность транскрипции белка HBx, что способствует развитию ГЦК даже при отсутствии цирроза и активной репликации HBV [35–38].

Очевидно, значимым фактором для развития HBV-ассоциированной опухоли является продолжительность интегративной инфекции и экспрессии вирусных белков, поскольку рак обычно развивается спустя несколько десятилетий после инфицирования [39].

Возможно, именно интеграции вируса в определенных областях генома клетки-хозяина могут индуцировать развитие рака путем генерации инсерционного мутагенеза в ключевых генах, индукции хромосомной нестабильности, транскрипции нижестоящих раковых клеточных генов и/или образования постоянного источника экспрессии вирусных белков (особенно белка HBx) [27, 35].

Все канцерогенные механизмы HBV реализуются при непосредственном участии X-гена и высококонсервативного белка HBx, который модулирует экспрессию и активность многих генов [40]. Предположительно, формированию злокачественного новообразования способствуют накопление точечных мутаций в области гена X HBV и С-концевые усеечения HBx [41–44]. В связи с тем что в структуре генома HBV X-ген перекрывает С-конец гена полимеразы и N-конец гена Core, появление мутации и/или делеции в X-гене может нарушать регуляцию и транскрипцию в обоих этих генах одновременно [36, 45]. Многочисленные факты указывают на активную роль HBx в иммунном ответе организма, многочисленных онкогенных сигнальных путях, пролиферации, апоптозе, воспалении, фибро- и ангиогенезе [46].

Давно известно, что HBV-инфекция является системным процессом, а ДНК вируса и его антигены могут выявляться не только в клетках печени, но также в других органах и тканях [47–50]. Установлено, что HBV-инфекция связана не только с повышенным риском развития ГЦК, но также с развитием рака других органов желудочно-кишечного тракта [4, 51–54].

Роль перенесенного гепатита В в генезе рака поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия поджелудочной железы, характеризующаяся агрессивным характером течения, сложностями раннего выявления, ограниченными терапевтическими возможностями и высокой смертностью. РПЖ является третьей ведущей причиной смерти от рака в США и четвертой в странах Европы [55, 56]. Заболеваемость РПЖ растет, а показатели выживаемости меняются незначительно [57]. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – наиболее распространенный тип РПЖ, встречающийся в 85% случаев [58].

Этиология РПЖ остается невыясненной, что ограничивает возможности профилактики и эффективного лечения. Раннее выявление РПЖ остается сложной задачей. В связи с этим изучение этиологических факторов РПЖ и выявление субъектов с повышенным риском заболевания весьма актуальны. Для РПЖ выявлены многочисленные факторы риска (курение, чрезмерное употребление алкоголя, хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет и др.) [2]. Различные вирусы (в том числе HBV) признаны ответственными за развитие некоторых видов рака, но их роль в этиологии РПЖ является предметом обсуждения [5].

В эндемичных регионах, таких как Юго-Восточная Азия, маркеры HBV-инфекции в крови часто обнаруживаются у пациентов с РПЖ [5]. И хотя некоторые авторы из эндемичных регионов не находят связи гепатита В с риском развития РПЖ (после поправки на основные факторы риска) [59], данные метаанализов подтверждают ассоциацию РПЖ не только с текущей HBV-инфекцией, но и с перенесенным гепатитом В [5, 60].

Когортные исследования, проведенные в странах Северной Европы, где HBV-инфекция не так широко распространена, показали противоречивые результаты и поставили под сомнение ее связь с РПЖ [61–63]. Следует отметить, что в большинстве этих исследований связь РПЖ с перенесенным гепатитом В не рассматривалась, хотя это может быть очень важно, учитывая, что риск развития рака печени, например, сохраняется после потери HBsAg. Вероятно, не только активная HBV-инфекция, но и перенесенный ранее гепатит В могут способствовать развитию РПЖ [60]. Данные о распространенности перенесенного гепатита В у пациентов с РПЖ, а также выявление ДНК

HBV и вирусных антигенов в тканях опухоли поджелудочной железы могут подтвердить эпидемиологическую связь и предоставить прямые доказательства участия вируса в этиологии этого рака.

В ряде исследований показано, что не только у больных с хронической HBV-инфекцией, но и у лиц, перенесших гепатит В (с клиренсом HBsAg), сохраняется повышенный риск РПЖ, однако лишь в нескольких исследованиях продемонстрировано выявление ДНК HBV и/или вирусных антигенов в ткани опухоли поджелудочной железы [4, 60, 64, 65]. Обнаружение экспрессии белка HBx в опухолевых тканях при раке желудка и поджелудочной железы указывает на его возможное непосредственное участие в канцерогенных механизмах при внепеченочной локализации опухоли у лиц, перенесших гепатит В [4].

Очевидно, для окончательного подтверждения важной роли перенесенного гепатита В в этиологии РПЖ и прояснения патогенетических механизмов развития опухоли необходимы новые, специально спланированные исследования.

Заключение

На сегодняшний день этиология РПЖ остается неизвестной. Появляется все больше данных, указывающих на наличие связи между перенесенным гепатитом В и развитием аденокарциномы поджелудочной железы. Серьезным аргументом в пользу этого служит выявление нуклеиновых кислот и экспрессии белков HBV в тканях опухоли поджелудочной железы. К сожалению, лишь несколько исследований смогли продемонстрировать подобные прямые молекулярные доказательства. Очевидно, роль HBV в этиологии РПЖ еще только предстоит окончательно выяснить. ●

Литература

1. WHO. Globocan 2020, Pancreas-Fact-Sheet. <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., et al. Pancreatic adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2021; 19 (4): 439–457.
3. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res.* 2021; 149: 1–61.
4. Song C., Lv J., Liu Y., et al. Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2 (6): e195718.
5. Liu X., Zhang Z.H., Jiang F. Hepatitis B virus infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2021; 56 (3): 252–258.
6. Trépo C., Chan H.L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014; 384 (9959): 2053–2063.
7. Villar L.M., Cruz H.M., Barbosa J.R., et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World J. Virol.* 2015; 4 (4): 323–342.
8. Candotti D., Laperche S. Hepatitis B virus blood screening: need for reappraisal of blood safety measures? *Front. Med.* 2018; 5: 29.
9. Lampertico P., Agarwal K., Berg T., et al. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017; 67 (2): 370–398.
10. Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T., et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2019; 71 (2): 397–408.
11. Lok A.S., Everhart J.E., di Bisceglie A.M., et al. Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2011; 54 (2): 434–442.
12. Yeo D., Hossain I., Lim S.T., et al. Management of hepatitis B reactivation in lymphoma patients on rituximab with past hepatitis B exposure: an observational study. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019; 25 (5): 1042–1052.

13. Jinjuvadia R., Liangpunsakul S., Antaki F. Past exposure to hepatitis B: a risk factor for increase in mortality? *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48 (3): 267–271.
14. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560–1599.
15. Iossa D., Vitrone M., Liotti A., et al. Hepatitis B core-related antigen to detect hepatitis B virus (HBV) reactivation in heart transplant recipients with past HBV infection: a pilot study. *Clin. Transplant.* 2019; 33 (6): e13574.
16. Kotake T., Satake H., Okita Y., et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2019; 15 (1): 63–68.
17. Yeh M., Liang P., Huang C., et al. Seroreversion of hepatitis B surface antigen among subjects with resolved hepatitis B virus infection: a community-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36 (11): 3239–3246.
18. Wang Q., Klenerman P., Semmo N. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (2): 123–134.
19. Pondé R.A.A., Cardoso D.D.P., Ferro M.O. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch. Virol.* 2010; 155 (2): 149–158.
20. Kim M.H., Kang S.Y., Lee W.I. Occult HBV among Anti-HBc alone: mutation analysis of an HBV surface gene and Pre-S gene. *Yonsei Med. J.* 2017; 58 (3): 557–563.
21. Алешкин В.А., Зубкин М.Л., Селькова Е.П. и др. Эпидемиологическое и клиническое значение «оккультной» HBV-инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2015; 4: 55–64.
22. Рахманова А.Г., Александров П.А., Шаройко В.В. Оккультный гепатит В, его роль в распространении инфекции и развитии гепатоцеллюлярной карциномы. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2015; 3: 78–87.
23. Агаева С.Ч., Гидаяттов А.А. Оккультная инфекция вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом С при лечении противовирусными препаратами прямого действия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2018; 154 (3): 36–39.
24. Семенов А.В., Останкова Ю.В. Оккультный (скрытый) гепатит В: проблемы лабораторной диагностики. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8 (3): 61–69.
25. Barreto M.L., Teixeira M.G., Carmo E.H. Infectious diseases epidemiology. *J. Epidemiol. Community Health.* 2006; 60 (3): 192–195.
26. Лобзин Ю.В., Казанцев А.П. *Руководство по инфекционным болезням.* СПб.: ТИТ Комета, 1997.
27. Budzinska M.A., Shackel N.A., Urban S., Tu T. Cellular genomic sites of hepatitis B virus DNA integration. *Genes (Basel).* 2018; 9 (7): 365.
28. Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., et al. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease. *Medicine.* 2016; 95 (30): e4311.
29. Shi Y., Wu Y.H., Wu W., et al. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2012; 32 (2): 231–240.
30. Yip T.C., Chan H.L., Wong V.W., et al. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J. Hepatol.* 2017; 67 (5): 902–908.
31. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients and healthy people in China. *J. Infect.* 2009; 58 (5): 383–388.
32. Wong D.K., Cheng S.C.Y., Mak L.L., et al. Among patients with undetectable hepatitis B surface antigen and hepatocellular carcinoma, a high proportion has integration of HBV DNA into hepatocyte DNA and no cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (2): 449–456.
33. Saitta C., Tripodi G., Barbera A., et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2015; 35 (10): 2311–2317.
34. Sung W.K., Zheng H., Li S., et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.* 2012; 44 (7): 765–769.
35. Tu T., Budzinska M., Shackel N., Urban S. HBV DNA integration: molecular mechanisms and clinical implications. *Viruses.* 2017; 9 (4): 75.
36. Pollicino T., Vegetti A., Saitta C., et al. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic HFE-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013; 58 (1): 190–193.
37. Hwang G.Y., Lin C.Y., Huang L.M., et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (12): 5598–5603.
38. Peng Z., Zhang Y., Gu W., et al. Integration of the hepatitis B virus X fragment in hepatocellular carcinoma and its effects on the expression of multiple molecules: a key to the cell cycle and apoptosis. *Int. J. Oncol.* 2005; 26 (2): 467–473.
39. zur Hausen H., de Villiers E.M. Cancer “causation” by infections – individual contributions and synergistic networks. *Semin. Oncol.* 2014; 41 (6): 860–875.
40. Liu S., Koh S.S., Lee C.G. Hepatitis B virus X protein and hepatocarcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17 (6): 940.
41. Wang D., Cai H., Yu W.B., Yu L. Identification of hepatitis B virus X gene variants between hepatocellular carcinoma tissues and pericarcinoma liver tissues in Eastern China. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (9): 5988–5996.

42. Wang Y., Zeng L., Chen W. HBV X gene point mutations are associated with the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Clin. Oncol.* 2016; 4 (6): 1045–1051.
43. Tu H., Bonura C., Giannini C., et al. Biological impact of natural COOH-terminal deletions of hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma tissues. *Cancer Res.* 2001; 61 (21): 7803–7810.
44. Ng K.Y., Chai S., Tong M., et al. C-terminal truncated hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinogenesis through induction of cancer and stem cell-like properties. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24005–24017.
45. Levrero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2009; 51 (3): 581–592.
46. Tarocchi M., Polvani S., Marroncini G., Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (33): 11630–11640.
47. Dejean A., Lugassy C., Zafrani S., et al. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J. Gen. Virol.* 1984; 65 (3): 651–655.
48. Mason A., Wick M., White H., Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 1993; 18 (4): 781–789.
49. Umeda M., Marusawa H., Seno H., et al. Hepatitis B virus infection in lymphatic tissues in inactive hepatitis B carriers. *J. Hepatol.* 2005; 42 (6): 806–812.
50. Mason A., Theal J., Bain V., et al. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (4): 972–976.
51. Iloeje U.H., Yang H.I., Jen C.L., et al. Risk of pancreatic cancer in chronic hepatitis B virus infection: data from the REVEAL-HBV cohort study. *Liver Int.* 2010; 30 (3): 423–429.
52. Desai R., Patel U., Sharma S., et al. Association between hepatitis B infection and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2018; 47 (7): 849–855.
53. Jung Y.S., Kim N.H., Park J.H., et al. Correlation between hepatitis B virus infection and colorectal neoplasia. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (12): 2085.
54. Su F.H., Le T.N., Muo C.H., et al. Chronic Hepatitis B virus infection associated with increased colorectal cancer risk in Taiwanese population. *Viruses.* 2020; 12 (1): 97.
55. European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
56. NIH. National Cancer Institute. Cancer Stats Facts: Pancreatic Cancer. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
57. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *La Presse Médicale.* 2019; 48 (3 Pt. 2): e113–e123.
58. Mostafa M.E., Erbarut-Seven I., Pehlivanoglu B., Adsay V. Pathologic classification of “pancreatic cancers”: current concepts and challenges. *Chinese Clin. Oncol.* 2017; 6 (6): 59.
59. Chang M.C., Chen C.H., Liang J.D., et al. Hepatitis B and C viruses are not risks for pancreatic adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (17): 5060–5065.
60. Luo G., Hao N.B., Hu C.J., et al. HBV infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2013; 24 (3): 529–537.
61. Andersen E.S., Omland L.H., Jepsen P., et al. Risk of all-type cancer, hepatocellular carcinoma, non-Hodgkin lymphoma and pancreatic cancer in patients infected with hepatitis B virus. *J. Viral Hepat.* 2015; 22 (10): 828–834.
62. Huang J., Magnusson M., Törner A., et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br. J. Cancer.* 2013; 109 (11): 2917–2923.
63. Sundquist K., Sundquist J., Ji J. Risk of hepatocellular carcinoma and cancers at other sites among patients diagnosed with chronic hepatitis B virus infection in Sweden. *J. Med. Virol.* 2014; 86 (1): 18–22.
64. Wang Y., Yang S., Song F., et al. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013; 22 (4): 328–334.
65. Jin Y., Gao H., Chen H., et al. Identification and impact of hepatitis B virus DNA and antigens in pancreatic cancer tissues and adjacent non-cancerous tissues. *Cancer Lett.* 2013; 335 (2): 447–454.

Previous Hepatitis B as a Risk Factor for Pancreatic Cancer

S.N. Batskikh, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Sergey N. Batskikh, zdoc@mail.ru

Viral hepatitis B causes liver cancer and some extrahepatic cancers. However, its role in the development of pancreatic ductal adenocarcinoma remains unclear. The review discusses literature data indicating the existence of a link between previous hepatitis B and the pancreatic cancer development.

Key words: *hepatitis B, occult HBV infection, anti-HBc, pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma*

Патофизиология трофологических нарушений при первичном билиарном холангите

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

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

Для цитирования: Маев И.В., Решетняк В.И. Патофизиология трофологических нарушений при первичном билиарном холангите. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 46–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-46-61

Обзор посвящен развитию недостаточности питания при первичном билиарном холангите. Представлены факторы, способствующие постепенному прогрессированию признаков недостаточности питания пациентов с первичным билиарным холангитом на различных стадиях заболевания. Рассматривается патогенез энергетической, белково-энергетической (форма «маразм») и белковой (форма «квашиоркор») недостаточности питания по мере прогрессирования заболевания. С учетом механизмов развития различных признаков и форм недостаточности питания представлены принципы диетотерапии при первичном билиарном холангите.

Ключевые слова: недостаточность питания; первичный билиарный холангит; трофологические нарушения

1. Введение

Состояние недостаточного питания часто наблюдается у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ). Недостаточность питания (НП), сопутствующая этому заболеванию, ухудшает его течение, прогноз и качество жизни больного, отрицательно влияет на исход заболевания и чаще всего распознается только на поздних стадиях [1]. Этиология и патофизиология НП при ПБХ многофакторна [2]. Нарушение процессов желчевыделения при ПБХ, сопровождающееся холестазом и снижением функции гепатоцитов, влияет на метаболизм как макронутриентов, так и микронутриентов и зависит от стадии заболевания. Для своевременной диагностики и коррекции нарушений трофологического статуса важно понимание, когда, на какой стадии заболевания и с помощью каких механизмов развивается энергетическая, белковая, витаминная и минеральная НП у пациентов с ПБХ. Для улучшения результатов лечения пациентов с ПБХ необходимо уделять внимание проблеме развития у них НП и вопросам ее профилактики, лечения уже на ранних стадиях заболевания. Поздние, терминальные стадии ПБХ сопровождаются дисбалансом между процессами катаболизма и анаболизма с преобладанием первых над вторыми. Целями нутриционной терапии пациентов с холестатическими заболеваниями печени являются поддержка регенерации печени, профилактика или коррекция НП, а также профилактика

и/или лечение возникающих при этом осложнений заболевания печени. Очень важно уже при первичном осмотре пациентов акцентировать внимание не только на специфических признаках заболевания, но и на оценке статуса питания. При этом должны учитываться особенности и механизмы нарушения метаболических процессов на разных стадиях ПБХ, чтобы своевременно распознать НП и учесть известные научные данные при проведении базисного лечения у этих пациентов.

2. Определение НП

В отечественной литературе нет общепринятого термина для определения статуса питания [3]. НП (синонимы: белково-энергетическая, нутритивная, трофологическая недостаточность, гипотрофия) – патологическое состояние, обусловленное несоответствием (дисбалансом) поступления и расхода органических питательных веществ, энергии, макро- и микронутриентов, приводящим к снижению массы тела, измеримому отрицательному изменению компонентного состава организма, сопровождающемуся нарушением его функционирования и ухудшением клинического исхода [4, 5]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, недостаточность питания (malnutrition) является результатом недостаточного потребления или усвоения питательных веществ, необходимых для стимулирования роста и предотвращения хронических или острых

заболеваний, и часто характеризуется задержкой роста, истощением, недостаточным весом и дефицитом питательных микроэлементов [6]. НП сопровождается потерей массы тела, снижением физической работоспособности, ухудшением самочувствия, а также вызывает серьезные нарушения в обмене веществ, ослабление иммунной защиты и эндокринные дисфункции [7, 8].

3. Распространенность недостаточности питания при заболеваниях печени

Истинную распространенность НП оценить очень сложно по следующим причинам [5]:

- крайне низкое внимание врачей к состоянию трофологического статуса;
- трудности в оценке НП, маскирование потерь мышечной ткани на фоне избытка жировой массы и задержки жидкости.

Около двух миллиардов человек в мире страдают от различных форм НП [9]. У пациентов с различными заболеваниями отмечается вторичная (эндогенная) НП. Исследования показывают, что НП наблюдается у 20–80% пациентов с заболеваниями печени в зависимости от клинической стадии заболевания [10]. Практически любое хроническое заболевание может привести к прогрессирующей потере массы тела. Исследование, проведенное Carvalho и Parise, показало, что до 75% пациентов с хроническими заболеваниями печени имеют различную степень НП [11]. Недостаточное питание и саркопения часто встречаются у пациентов с хроническими заболеваниями печени и связаны с повышенным риском декомпенсации, инфекций, а также зачастую являются независимым фактором риска смертности этих пациентов и ухудшения результатов лечения после трансплантации печени [2, 12]. Важно отметить, что частота трофологической недостаточности у этих пациентов увеличивается по мере прогрессирования заболевания. В исследованиях 90-х годов прошлого столетия оценка статуса питания пациентов с циррозом печени различной этиологии и различной степенью печеночной недостаточности [13, 14] позволила прийти к консенсусу о том, что НП распознается при всех формах цирроза [15] и, по оценкам различных авторов, составляет от 40 до 100% [16–19]. Отмечается высокая распространенность недостаточного питания у лиц с декомпенсированным циррозом печени. У пациентов с циррозом печени и тяжестью состояния, оцениваемой по шкале Чайлд-Пью А, уровень НП составляет 46% по сравнению с 84 и 95% пациентов с Чайлд-Пью В и Чайлд-Пью С соответственно [11]. У пациентов, включенных в список на трансплантацию печени, НП может достигать 100% случаев [20, 21].

4. Первичный билиарный холангит и недостаточность питания

НП развивается у пациентов с ПБХ как с установленным циррозом, так и без него [22, 23]. По данным Wicks и соавт., НП обнаруживается у 33% пациентов с раз-

личными стадиями ПБХ [22]. Первичный билиарный холангит (Primary Biliary Cholangitis – PBC; МКБ-10: K.74.3; МКБ-11 (бета-версия): DB37.2) – заболевание, которое ранее (до 2015 г.) было известно как первичный билиарный цирроз (ПБЦ, Primary Biliary Cirrhosis – PBC) [24], – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени аутоиммунного генеза, протекающее с деструкцией, некрозом и апоптозом эпителия преимущественно внутридольковых и септальных желчных протоков, в терминальной стадии которого развивается цирроз печени [25, 26]. ПБХ характеризуется Т-клеточным опосредованным разрушением эпителиальных клеток, выстилающих мелкие внутрипеченочные желчные протоки [27]. Это ведет к дуктулопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии цирроза с печеночно-клеточной недостаточностью [26].

Заболевание на ранней стадии может протекать бессимптомно или с неспецифическими симптомами, такими как слабость, утомляемость, снижение работоспособности, анорексия/гипорексия и недомогание, которые легко спутать с другими заболеваниями. И в этот период НП, обусловленная самим заболеванием, как правило, практически незаметна, так как нет значительных повреждений печеночных клеток, участвующих в обменных процессах. На ранних стадиях ПБХ происходит незначительное снижение потребления энергии, не приводящее к клинически выраженной белково-энергетической недостаточности, но потенциально поддающаяся изменению НП в этот период уже имеется [28–30].

По мере прогрессирования холестаза избыточные желчные кислоты оказывают хроническое (непрерывное) агрессивное воздействие на паренхиму печени, что проявляется развитием постепенно нарастающей печеночно-клеточной недостаточности. Также снижается и трофологический статус пациентов с ПБХ по мере прогрессирования заболевания, что отчасти связано со значительным уменьшением потребления энергии [22]. У пациентов с ПБХ на поздних стадиях развивается цирроз печени, который может сопровождаться асцитом, портальной гипертензией, кровоизлиянием из варикозно расширенных вен пищевода/желудка и печеночной энцефалопатией (ПЭ) [31]. Портальная гипертензия может развиваться у пациентов с холестатическими заболеваниями печени до установления цирроза [32, 33]. Существует почти прямая взаимосвязь между тяжестью заболевания печени и степенью НП [30]. Состояние питания при этом нарушено вторично по отношению к симптомам заболевания [33]. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность чаще развивается и наблюдается при далеко зашедших и терминальных стадиях ПБХ, как правило, у пациентов, страдающих этим заболеванием более одного десятилетия [29], и при снижении общего количества функционирующих гепатоцитов до 25% и менее [34]. Трофологическая недостаточность становится более легко выявляемой при развитии у пациентов с ПБХ тяжелого цирроза с асцитом.

5. Патогенез недостаточности питания при первичном билиарном холангите

Причины и механизмы, приводящие к НП и потере массы тела у пациентов с ПБХ, многофакторны и могут быть разделены на три группы:

- недостаточное поступление нутриентов;
- нарушения переваривания и всасывания (синдромы мальдигестии и мальабсорбции);
- повышенная скорость метаболизма (ускоренный катаболизм).

5.1. Недостаточное поступление нутриентов у пациентов с первичным билиарным холангитом

На ранних стадиях ПБХ изменения трофологического статуса связаны с повышенным содержанием желчных кислот в плазме крови этих пациентов, что приводит к появлению раннего и чаще всего единственного в течение нескольких месяцев и даже лет патогномичного симптома болезни – локального или диффузного (распространенность), умеренного или резко выраженного (выраженность), постоянного или волнообразного (продолжительность) кожного зуда [26, 35]. Причиной возникновения кожного зуда считается отложение в эпидермисе желчных кислот, содержащихся в повышенном количестве в крови пациентов с ПБХ уже в асимптоматической и начальной стадии заболевания, задолго до развития у них желтухи. При этом в крови увеличиваются все фракции конъюгированных желчных кислот.

В ответ на избыточное содержание желчных кислот в плазме крови пациентов с ПБХ организм больного пытается вывести из общего кровотока токсичные, обладающие детергентными свойствами желчные кислоты через почки и кожу. В коже при этом обнаруживают 50–85% желчных кислот, неконъюгированных с глицином или таурином, и менее 20% желчных кислот находят в виде сульфоэфиров [25, 26, 36]. Кожный зуд более выражен в ночное время и часто усиливается при соприкосновении с тканями, а также в тепле. Зуд не снимается симптоматическими (антигистаминными, седативными) препаратами, часто вызывает мучительную бессонницу, изменение эмоционального состояния, тревогу, депрессию [24]. Все это приводит к снижению аппетита и недостаточному поступлению пищевых ингредиентов, сопровождающимся повышением гликогенолиза и снижением гликогеногенеза.

Гликогенолиз – биохимический процесс расщепления гликогена до глюкозы, осуществляется главным образом в печени и мышцах. Основная задача гликогенолиза – поддержание постоянного уровня глюкозы в крови для обеспечения организма энергией. Запасы гликогена в процессе гликогенолиза в печени обеспечивают до 75% потребности организма в глюкозе, основном быстро используемом для пополнения энергии субстрате. Гликогеногенез – это метаболический путь синтеза гликогена из глюкозы. Этот процесс происходит во всех тканях, однако в основном он имеет место в печени и мышцах. «Стартовой

точкой» гликогеногенеза служит глюкозо-6-фосфат, образованный из глюкозы в ходе реакции, катализируемой глюкокиназой в печени и гексокиназой в мышцах. Как известно, гликоген печени используется в качестве энергетического материала всеми тканями и органами. При этом гликоген мышц используется ими в качестве энергетического материала исключительно для своих нужд.

Представленные Green и соавт. данные указывают на то, что уже на начальных стадиях ПБХ в печени постепенно происходит снижение запасов гликогена, связанное с повышением гликогенолиза и снижением гликогеногенеза [37]. Авторы убедительно показали, что у пациентов с ПБХ значительно (вплоть до нуля) падает активность глюкокиназы, что свидетельствует о снижении образования гликогена в печени [37]. При этом гексокиназа (производит фосфорилирование гексоз), отвечающая за синтез гликогена преимущественно в мышцах, у пациентов с ПБХ в этот период достоверно увеличивается по сравнению со здоровыми лицами [37].

Мучительная бессонница, изменение эмоционального состояния, тревога, депрессия, развивающиеся уже на ранних стадиях заболевания, способствуют снижению запасов гликогена и развитию постепенно нарастающей энергетической недостаточности (снижение количества глюкозы, используемой в качестве энергетического субстрата) с клиническими проявлениями выраженной слабости, быстрой утомляемости, снижения работоспособности, функционального статуса и качества жизни пациентов с ПБХ [24, 33, 35, 38–40]. При этом астенический синдром у пациентов с ПБХ более выражен, чем при других хронических заболеваниях печени [24]. Имеются данные, что в механизме развития усталости важную роль играют ароматические аминокислоты тирозин, фенилаланин и триптофан, которые у пациентов с ПБХ содержатся в крови в повышенном количестве [39, 41, 42].

Итак, на ранних стадиях ПБХ незаметно развивается изменение трофологического статуса в виде энергетической НП, которая длительное время проявляется лишь общей слабостью и/или снижением работоспособности [40, 43, 44].

Развивающиеся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в крови) у пациентов с ПБХ уже в асимптоматической и ранней стадиях заболевания способствует развитию энергетической НП, что требует включения в рацион этих пациентов продуктов с повышенной калорийностью.

Даже незначительный дефицит нутриентов, сопровождающийся постепенно нарастающим гликогенолизом и снижением гликогеногенеза, приводит к включению механизмов компенсации, которые призваны защитить жизненно важные органы, нуждающиеся в повышенном потреблении энергии (мозг, сердечная мышца, эритроциты и др.), от дефицита энергии путем перераспределения пластических и энергетических ресурсов [5]. Это приводит к мобилизации энергоресурсов жировой ткани и потреблению в ка-

честве энергетического материала жирных кислот. Последние становятся важными субстратами для выработки энергии. Вследствие ускорения процессов β -окисления жирных кислот наблюдается прогрессирующее уменьшение запасов жира в организме пациентов с ПБХ [45, 46]. Активация этих процессов происходит по мере нарастания холестаза.

Наряду с этим у пациентов с ПБХ наблюдается повышенный уровень пальмитиновой и олеиновой жирных кислот [37]. Последние являются основными компонентами фосфолипидов желчи (рис. 1), участвующих в образовании мицеллярно-ламеллярных структур, состоящих из фосфолипидов, холестерина и желчных кислот. Содержание в плазме крови пациентов с ПБХ пальмитиновой и олеиновой кислот, а также фосфолипидов и холестерина повышается уже на ранних стадиях заболевания и направлено на нейтрализацию детергентного действия избыточных желчных кислот, попадающих в общий кровоток по мере нарастания холестаза [26, 32]. Холестерол, фосфолипиды, пальмитиновая и олеиновая кислоты могут попадать в общий кровоток пациентов с ПБХ за счет увеличения их синтеза в печени и попадания компонентов желчи в кровь в результате развивающегося холестаза.

Повышенный синтез фосфолипидов требует повышенного количества не только пальмитиновой и олеиновой жирных кислот, но и ортофосфата. В связи с этим уже на начальных стадиях развития заболевания в плазме крови пациентов с ПБХ выявляется умеренное повышение активности печеночной фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) и 5'-нуклеотидазы (5'-НК), что указывает на изменения в обмене фосфора [26]. Эти ферменты участвуют в гидролизе фосфомоноэфиров с образованием ортофосфата, необходимого в качестве основного компонента для биосинтеза фосфолипидов, которые в свою очередь необходимы для нейтрализации повышенного содержания желчных кислот в плазме крови пациентов с ПБХ.

Длительное повышенное содержание холестерина в плазме крови пациентов с ПБХ в результате увеличения его синтеза в печени может приводить к появлению ксантелазм – одиночных или множественных слегка приподнятых над кожей бледно-желтого цвета образований. Повышение уровня холестерина у пациентов с ПБХ, так же как увеличение содержания фосфолипидов, направлено на нейтрализацию детергентного действия желчных кислот, попавших в общий кровоток. При этом у пациентов с ПБХ, несмотря на увеличение у них общего холестерина в плазме крови, выявляются низкая степень стеатоза печени, низкий риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий [48].

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в плазме крови) у пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях заболевания приводит к изменениям в метаболизме жиров, которые направлены на компенсацию развивающейся энергетической недостаточности (ускоренное β -окисление

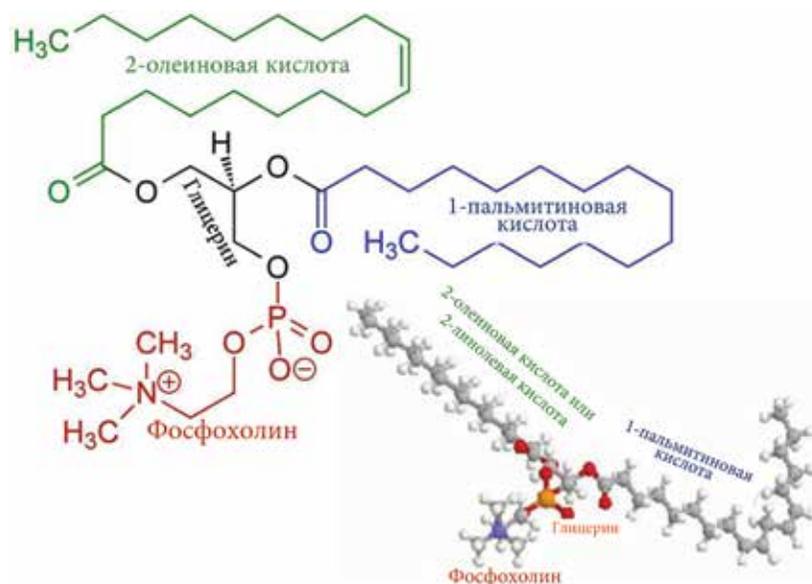


Рис. 1. Химическая структура фосфатидилхолина, содержащего пальмитиновую и олеиновую жирные кислоты

жирных кислот) и на нейтрализацию детергентного действия избыточных желчных кислот (повышенный синтез фосфолипидов и холестерина). Поэтому на ранних стадиях заболевания стандартные пищевые продукты, как правило, нормально переносятся пациентами с ПБХ, и им не требуется назначение диеты с низким содержанием холестерина. Возможно включение в рацион продуктов с повышенным содержанием фосфора для поддержания достаточного синтеза фосфолипидов. Диеты с низким содержанием жира для уменьшения ксантелазм признаны неудачными и даже вредными [49].

5.2. Нарушения переваривания и/или всасывания (синдромы мальдигестии и мальабсорбции)

Внутрипеченочный холестаз при ПБХ – это многофакторный процесс, который связан с повреждением субклеточных структур в эпителиоцитах внутрипеченочных желчных протоков и изменением метаболизма желчных кислот вследствие нарушения процессов желчевыделения. Недостаточное поступление желчных кислот в просвет кишечника у пациентов с ПБХ приводит к снижению скорости процессов гидролиза жиров и недостаточному всасыванию в тонком кишечнике жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). Это способствует прогрессированию НП за счет стеатореи (потеря жира с фекалиями более 7 г/сут) и постепенному развитию витаминно-минеральной недостаточности [25, 26]. Тяжесть стеатореи коррелирует со снижением продукции и концентрации желчных кислот ($r=0,82$; $p<0,0001$), уровнем повышения сывороточного билирубина ($r=0,88$; $p<0,001$) и поздними гистологическими стадиями ПБХ ($p<0,005$) [52]. Все пациенты с уровнем общего билирубина в сыворотке крови более чем 4,5 мг/дл имеют тяжелую стеаторею (потеря жира с фекалиями составляет более 25 г/сут) [26, 50].

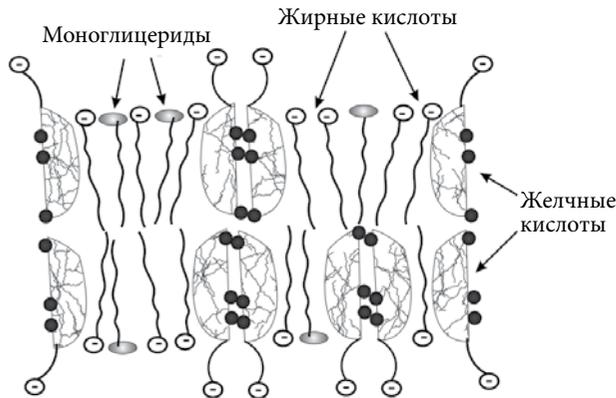


Рис. 2. Схематическое изображение состава липоидно-желчных комплексов, образующихся в тонкой кишке

Механизм развития стеатореи [51] связан с недостаточным эмульгированием жиров в результате сниженного поступления желчных кислот в просвет кишечника. При этом процессы гидролиза жиров панкреатическими липазами не нарушены. Результаты, полученные Е. Ros и соавт., указывают на то, что функция поджелудочной железы, как правило, сохранена и не является причиной развития стеатореи при ПБХ [52]. Активность ЩФ в сыворотке крови пациентов с ПБХ не коррелирует с тяжестью стеатореи, а активность амилазы поджелудочной железы находится в пределах нормы [52]. Эмульгирование жиров необходимо для увеличения площади соприкосновения субстрата с ферментами липазами.

Уменьшение процессов эмульгирования жиров способствует снижению скорости гидролиза жиров, что приводит к неполному их перевариванию в процессе продвижения по кишечнику и постепенному развитию стеатореи.

Кроме эмульгирования жиров желчные кислоты участвуют в абсорбции гидролизованных жиров и жирорастворимых витаминов. Жирные кислоты и моноглицериды, образующиеся из нейтральных жиров и фосфолипидов с участием желчных кислот и под воздействием липаз, в верхних отделах тонкой кишки подвергаются всасыванию энтероцитами в виде эмульсии липоидно-желчных комплексов (рис. 2).

Желчные кислоты, являясь сильными детергентами, образуют с жирными кислотами и моноглицеридами мицеллярные или ламеллярные структуры для абсорбции энтероцитами [25, 26]. Внутри энтероцитов комплексы распадаются, и жирные кислоты с моноглицеридами остаются в энтероцитах (используются клеткой в качестве строительного, энергетического материала или включаются в хиломикроны), а желчные кислоты снова выходят в просвет кишечника и принимают участие в эмульгировании жиров и в образовании новых липоидно-желчных комплексов для доставки жирных кислот, моноглицеридов и жирорастворимых витаминов в энтероциты. За время продвижения по тонкой кишке желчные кислоты способны 4–6 раз участвовать в процессах доставки

жирных кислот и моноглицеридов внутрь энтероцитов [53]. Таким образом, недостаточное количество желчных кислот при ПБХ нарушает процессы абсорбции жиров и жирорастворимых витаминов.

Дефицит желчных кислот в кишечнике приводит не только к снижению эмульгирования жиров и всасывания гидролизованных продуктов – жирных кислот и моноглицеридов у пациентов с ПБХ [52], но и к дисбиозу микробиома кишечника [54]. J.K. DiBaise и соавт. предполагают, что дисбиоз также играет значимую роль в развитии стеатореи у пациентов с ПБХ и что у этих больных следует обязательно проводить оценку избыточного роста бактерий [55].

Так как недостаточное поступление желчных кислот в кишечник является одним из первых признаков патологии, то уже на ранних стадиях заболевания в кале пациентов с ПБХ можно обнаружить примеси не полностью переваренных жиров – один из признаков стеатореи. По мере прогрессирования заболевания и развития стеатореи у большинства больных стул приобретает кашицеобразную консистенцию, вплоть до диареи различной степени выраженности. Наряду с этим у отдельных пациентов с ПБХ наблюдаются запоры. Последние можно объяснить невыраженной (легкой) степенью стеатореи, определенным изменением микробиома кишечника и недостаточным влиянием малого количества желчных кислот на моторику кишечника.

Стеаторея на фоне постепенно и незаметно развивающейся энергетической НП приводит к развитию медленно прогрессирующего похудения пациентов с ПБХ. Окружность средней трети плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом и процентное содержание жира, измеренные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), были значительно ниже у пациентов с прогрессированием заболевания ($p < 0,001$) и особенно с установленным циррозом печени и асцитом [22].

Развитию медленно прогрессирующего похудения может способствовать применение некоторых лекарственных препаратов. Так, холестирамин, назначаемый для снятия кожного зуда, может вызвать вздутие живота, запор или диарею, что в свою очередь приводит к недостаточному поступлению пищевых ингредиентов и усилению энергетической недостаточности [32].

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (недостаточное поступление желчных кислот в двенадцатиперстную кишку) у пациентов с ПБХ уже на ранних стадиях заболевания способствует развитию медленно прогрессирующего похудения, что требует назначения препаратов урсодезоксихоловой кислоты и включения в рацион продуктов с повышенной калорийностью. Поскольку у таких пациентов происходит более раннее насыщение, им следует рекомендовать более частое дробное питание небольшими порциями с повышенной энергией блюд [28, 29]. При этом ограничение жиров в рационе следует вводить только в случае, если при их потреблении у пациентов наблюдается выраженная стеаторея

с симптомами расстройства пищеварения. Однако необходимо учитывать, что пища без жира, с низким содержанием жира и/или триглицеридов, содержащих жирные кислоты со средней длиной углеродной цепи, как правило, переносится лучше. Поэтому необходим индивидуальный подход к оценке толерантности пациентов к различным жирам.

5.2.1. Витаминно-минеральная недостаточность

Желчные кислоты играют важную роль в абсорбции жирорастворимых витаминов А, D, Е, К из кишечника. Желчные кислоты могут включать в состав липоидно-желчных комплексов жирорастворимые витамины и таким образом осуществлять транспортировку их в энтероцит. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник при ПБХ приводит к уменьшению процессов всасывания жирорастворимых витаминов и развитию витаминной недостаточности [56]. При ПБХ у 33,5; 13,2; 1,9 и 7,8% пациентов был обнаружен дефицит витаминов А, D, Е и К соответственно [56].

Несмотря на то что недостаточное поступление желчных кислот при ПБХ имеет место уже на ранних стадиях заболевания, дефицит жирорастворимых витаминов чаще проявляется на стадии развернутого холестаза с выраженными признаками заболевания или на стадии развития цирроза. Способность жирорастворимых витаминов накапливаться в значительных количествах и храниться в печени и адипоцитах, а также возможность отдельных из них синтезироваться в организме приводит к тому, что на ранних стадиях ПБХ дефицит жирорастворимых витаминов, как правило, не развивается. Так, витамин D синтезируется в коже из холестерина под воздействием ультрафиолетовых лучей, а витамин К – микрофлорой кишечника. Но по мере прогрессирования заболевания и развития печеночно-клеточной недостаточности отмечается дефицит именно этих жирорастворимых витаминов, так как они подвергаются метаболизму в печени.

5.2.1.1. Витамин D

Витамин D принимает активное участие в фосфорно-кальциевом обмене. Пищевой (диетический) и вновь синтезированный из холестерина под воздействием ультрафиолетового излучения витамин D₃ (кальциферол) является неактивной формой витамина. В печени происходит его гидроксильрование до 25-гидроксикальциферола (кальцидиол), который может накапливаться и храниться в печени и жировой ткани. Концентрация 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови считается самым надежным показателем общего обмена витамина D, поэтому этот показатель может быть использован для определения обеспеченности организма витамином D [25, 26]. При снижении кальция в крови увеличивается синтез паратиреоидного гормона, стимулирующего в почках гидроксильрование кальцидиола до 1,25-дигидроксикальциферола (кальцитриол, активная форма витамина D, которая и участвует в регуляции обмена

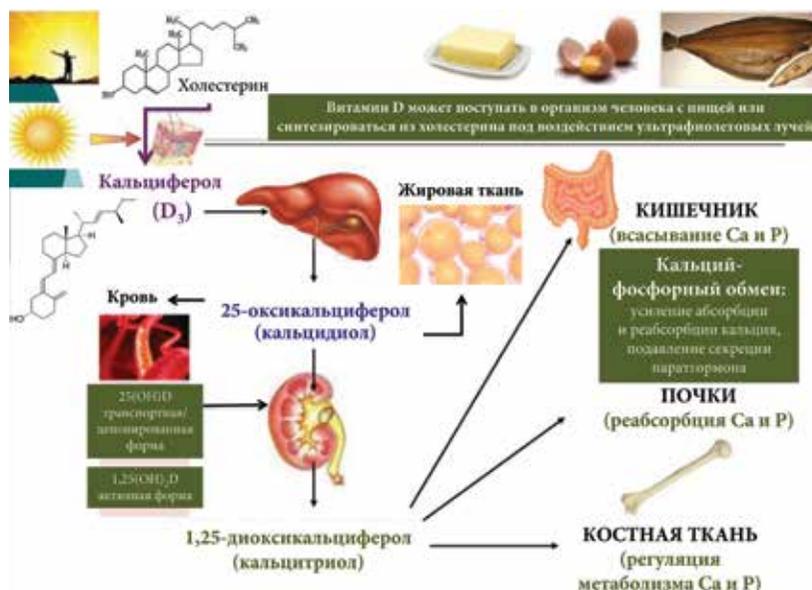


Рис. 3. Метаболизм витамина D и его участие в фосфорно-кальциевом обмене

кальция и фосфора): активирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике, реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах, регулирует обмен кальция и фосфора в костях (рис. 3).

При ПБХ по мере развития печеночно-клеточной недостаточности развивается постепенно прогрессирующий дефицит предшественника активной формы витамина D – кальцидиола, что приводит к остеодистрофии, сопровождающейся остеопенией. Остеопения является признанным осложнением холестатических заболеваний печени с распространенностью от 10 до 56%, в зависимости от стадии развития заболевания [57]. ПБХ является состоянием, вызывающим остеопению чаще, чем другие хронические заболевания печени [58–61], что клинически проявляется развитием признаков остеопороза [62].

5.2.1.1.1. Остеопороз

Остеопороз является системным заболеванием скелета, характеризующимся снижением массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости костей и увеличению риска немотивированных переломов [63–65]. Распространенность остеопороза среди пациентов с ПБХ колеблется от 20 до 37% и больше, что выше, чем в общей популяции (10–11%) [59–61, 66]. По данным K.D. Lindor и соавт., частота остеопороза при ПБХ составляет 30% [32]. Остеопороз усиливается с прогрессированием заболевания печени [67].

Молекулярные механизмы остеопороза у пациентов с ПБХ связаны с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот, сопровождающейся снижением концентрации желчных кислот в тонком кишечнике и мальабсорбцией жирорастворимого витамина D [68]. У пациентов с ПБХ на стадии выраженного холестаза наряду с развитием дефицита абсорбции диетического витамина D в кишечнике

происходит замедление превращения кальциферола в кальцидиол в печени по мере прогрессирования печеночно-клеточной недостаточности [69] и вследствие конкурентного ингибирования монооксигеназ [70]. Уменьшение количества кальцидиола у пациентов с ПБХ приводит к снижению образования активной формы витамина D (кальцитриола) в почках. В результате нарушается фосфорно-кальциевый обмен, что способствует развитию остеодистрофии [58, 71, 72], которая может проявляться болями в костях уже на ранних стадиях ПБХ. Развитие денситометрии костей позволило оценить костную массу и риск развития переломов [58], который коррелирует с минеральной плотностью костной ткани [62]. При этом лабораторные данные дают важную информацию о метаболическом статусе кости. Уровень кальция и фосфора в сыворотке крови пациентов ПБХ, как правило, несколько снижен [58]. По мнению S. Sherlock, нарушению фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ПБХ способствует развивающаяся стеаторея – из-за повышенного содержания жира в кишечнике могут образовываться нерастворимые мыла с кальцием, препятствуя дальнейшему его всасыванию энтероцитами [51]. Снижение всасывания кальция хорошо коррелирует с увеличением экскреции фекального жира и в меньшей степени с интенсивностью желтухи [73]. В развитии остеопороза играют роль и генетические факторы [74–76]. При R-графии костей, денситометрии и морфологическом исследовании биоптата костной ткани при ПБХ чаще всего выявляются признаки остеопороза [58]. На поздних стадиях заболевания встречаются патологические переломы позвонков и ребер, реже – костей таза и длинных трубчатых костей [66].

К клинически значимой потере костной массы с увеличением риска переломов более чем в два раза у пациентов с ПБХ может привести длительная стероидная терапия, которая ускоряет и усугубляет развитие остеопороза [77]. Атравматические переломы особенно опасны у пациентов с ПБХ, перенесших ортотопическую трансплантацию печени и получающих лечение высокими дозами кортикостероидов [62]. Глюкокортикостероиды (ГК) снижают абсорбцию кальция в кишечнике вследствие уменьшения продукции кальцитриола (1,25-дигидрокси витамин D₃), подавления канальцевой реабсорбции кальция в почках и увеличения его экскреции с мочой. Снижение уровня кальция в крови приводит к компенсаторному увеличению выработки паратиреоидного гормона (ПТГ) и резорбции костной ткани. Кроме того, ГК напрямую увеличивают высвобождение ПТГ, непосредственно подавляют функцию остеобластов, повышая активность остеокластов, а также опосредованно ингибируют образование костной ткани, подавляя синтез тестостерона в гонадах и снижая выработку гормона роста, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-I – синтезируется печенью и стимулирует синтез костного коллагена первого типа и функцию остеобластов) [58, 78, 79].

Таким образом, патогенез остеопороза у пациентов с ПБХ сложен и многофакторен [58, 62, 80] и включает: нарушения всасывания и метаболизма витаминов D и K [81]; дефицит ионов магния, снижение абсорбции ионов кальция в кишечнике и реабсорбции его в почечных канальцах, увеличение резорбции костной ткани [82, 83]; повышение уровня билирубина, ингибирующего функцию остеобластов [58, 66, 84]; генетическую предрасположенность [85] и побочные эффекты лекарств (например, кортикостероиды и холестирамин, которые используются для лечения пациентов с ПБХ) [86]. Развитие остеопороза связывают с тяжестью заболевания, а не с его длительностью. Остеопороз может повлиять на качество жизни пациента и течение заболевания [58]. Дефицит активной формы витамина D (кальцитриола) является фактором риска остеосаркопении [66, 87].

5.2.1.2. Витамин К

Витамин К необходим для синтеза в печени факторов свертывания VII, IX, X и протромбина [88–90]. На ранних стадиях ПБХ дефицит витамина К, как правило, отсутствует. По мере прогрессирования мальабсорбции и нарушения белково-синтетической функции печени на поздних стадиях ПБХ появляется угроза снижения синтеза факторов свертывания крови [91]. Снижение уровня витамина К в плазме крови пациентов с ПБХ наблюдается в 23% случаев, что обычно сопровождается увеличением протромбинового времени [92]. Дефицит витамина К у больных ПБХ в терминальной стадии заболевания с портальной гипертензией и варикозно расширенными венами пищевода/желудка повышает вероятность развития массивного трудноостанавливаемого кровотечения.

5.2.1.3. Витамин А

Абсорбция витамина А требует интактной энтерогепатической циркуляции желчных кислот и образования липоидно-желчных мицеллярно-ламеллярных структур в кишечнике. Значительное прогрессирование мальабсорбции у пациентов с ПБХ, особенно на стадии выраженного холестаза, может приводить к снижению всасывания в кишечнике витамина А, сопровождающемуся уменьшением уровня ретинола в сыворотке крови. На стадии печеночно-клеточной недостаточности происходит нарушение синтеза печеночного ретинолсвязывающего белка, что также способствует снижению уровня витамина А в сыворотке крови [29]. С клинической точки зрения, дефицит витамина А не является распространенным явлением у пациентов с ПБХ. Тем не менее недостаточная адаптация к темноте (ночная, куриная слепота – гемералопия) иногда развивается у пациентов с тяжелым течением ПБХ [29]. Можно отметить другие потенциальные проявления дефицита витамина А: сухость кожи, потерю ее эластичности, дерматологические расстройства, нарушение гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета [29].

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (недостаточное поступление желчных кислот в двенадцатиперстную кишку) у пациентов с ПБХ в стадию выраженного холестаза и печеночно-клеточной недостаточности способствует постепенному развитию дефицита жирорастворимых витаминов, что требует назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты, контроля уровня жирорастворимых витаминов в плазме крови и включения в рацион продуктов, обогащенных соответствующими витаминами, при их низком содержании. При дефиците витамина D назначается активная форма этого витамина (кальцитриол) совместно с препаратами кальция и бифосфонатами.

5.2.2. Изменения в метаболизме меди

Как известно, печень играет важную роль в метаболизме меди за счет образования в гепатоцитах комплексов «церулоплазмин-медь» и экскреции ее с желчью. В норме около 80% поступающей в организм меди экскретируется в желчь и выделяется с фекалиями.

На поздних стадиях ПБХ при развитии печеночно-клеточной недостаточности происходит накопление меди в печени, иногда до уровня 25 мг на 100 г сухого веса ткани печени (при норме до 6 мг на 100 г) [93]. При этом вследствие связывания с церулоплазмином отсутствуют клинические признаки токсического воздействия меди на организм человека, а также не выявляется кольцо Кайзера – Флейшера.

Накопление меди в организме пациентов с ПБХ приводит к активации медьсодержащего фермента тирозиназы. В результате увеличивается выработка меланина, что приводит к развитию у этих пациентов гиперпигментации кожных покровов. Наряду с этим организм пытается вывести избыток меди не только через почки, но и через кожу. Это приводит к отложению меди в эпидермисе, что придает бронзовый оттенок гиперпигментированной коже пациентов с ПБХ. *Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в гепатоцитах) у пациентов с ПБХ в стадию выраженной печеночно-клеточной недостаточности сопровождается нарушением обмена меди, что требует осторожного включения в рацион продуктов, содержащих больше 0,5 мг меди на 100 г продукта, и исключения использования медной посуды для приготовления и хранения пищи.*

5.3. Повышенная скорость метаболизма (ускоренный катаболизм)

По мере развития энергетической НП и стеатореи у пациентов с ПБХ адаптивная реакция организма приводит к увеличению потребности внутренних органов в кислороде, что сопровождается активацией процессов катаболизма, мобилизацией энергоресурсов жировой ткани и потреблением в качестве энергетического материала мышечного белка наряду с активным использованием углеводов [54].

Потребность в глюкозе для глюкозозависимых тканей по мере истощения запасов гликогена у пациен-

тов с ПБХ компенсаторно покрывается за счет активации процессов глюконеогенеза. Последний служит важным источником поддержания нормального уровня глюкозы в организме и представляет собой метаболический путь, приводящий к образованию глюкозы из неуглеводных соединений. Процесс протекает в основном в печени и менее интенсивно – в корковом веществе почек, а также в слизистой оболочке кишечника [94]. Важными предшественниками глюкозы при глюконеогенезе выступают трехуглеродные соединения, такие как лактат, пируват, глицерол, образующиеся в результате гидролиза жиров в адипоцитах, а также аминокислот соматических (мышечных) белков. Известно, что метаболизм ароматических аминокислот происходит преимущественно в печени, а метаболизм аминокислот с разветвленной цепью – преимущественно в мышцах [43]. В сыворотке крови пациентов с ПБХ выявлено снижение концентрации аминокислот с разветвленной цепью и повышение уровня ароматических аминокислот [95–97]. Увеличение ароматических аминокислот в плазме крови пациентов с ПБХ коррелирует с нарастанием печеночно-клеточной недостаточности и служит одним из маркеров степени развития печеночно-клеточной недостаточности.

В отличие от углеводов и жиров белки и аминокислоты имеют ограниченную способность запасаться в организме человека [94]. Аминокислоты, как правило, либо используются организмом в качестве пластического материала, либо подвергаются метаболической деградации [94]. Содержащийся в аминокислотах азот при их деградации превращается в мочевины и креатинин и выделяется почками, а углеродный скелет может использоваться для биосинтеза глюкозы (глюконеогенез) или жирных кислот либо окисляться до углекислого газа и воды с образованием энергии, в том числе и в виде АТФ.

Мышцы играют важную роль в метаболизме аминокислот, в том числе и через глюконеогенез. Аминокислоты мышечных белков являются важным источником образования глюкозы и метаболической энергии [94]. Дефицит гликогена и глюкозы в организме пациентов с ПБХ усиливает катаболизм мышечных (соматических) белков с освобождением свободных аминокислот, многие из которых (прежде всего аминокислоты с разветвленной цепью) сразу превращаются в пируват или сначала в оксалоацетат, а затем в пируват. Последний превращается в аланин, приобретая аминогруппу от других аминокислот. Аланин из мышц переносится кровью в печень, где снова преобразуется в пируват, который используется в качестве энергетического субстрата или включается в глюконеогенез [94]. Повышенный глюконеогенез у пациентов с ПБХ постепенно приводит к массивному распаду и дефициту мышечного белка. Баланс между синтезом и деградацией соматического белка нарушается, что приводит к развитию атрофии мышц (саркопении). Саркопения характеризуется потерей массы и силы скелетных мышц и при ПБХ классифицируется как вторичная саркопения [66].

S. Fülster с соавт. показали, что атрофия скелетных мышц, развивающаяся при хронических заболеваниях, связана также с низкой толерантностью к физическим нагрузкам [98]. Точный механизм, способствующий развитию саркопении при ПБХ, четко не определен. Повышенная деградация аминокислот с разветвленной цепью, мышечная аутофагия, кортикостероиды, гипераммониемия, миостатин и низкая физическая активность считаются потенциальными факторами, способствующими саркопении [99, 100]. При недостатке аминокислот и энергии активируется аутофагия – процесс, при котором компоненты клетки подвергаются деградации ферментами лизосом. При ПБХ потеря печеночного гликогена с последующим ускоренным глюконеогенезом, повышенным катаболизмом аминокислот с разветвленной цепью, прием глюкокортикоидов могут приводить к мышечной аутофагии и являться механизмом истощения мышц у таких пациентов [101]. Вторичная саркопения, вызванная ПБХ, ухудшает качество жизни и прогноз этих пациентов [102–104].

Остеопороз и саркопения тесно взаимосвязаны друг с другом и часто сосуществуют у пациентов с хроническими заболеваниями печени [105, 106]. Появился новый термин «остеосаркопения», который подразумевает сосуществование саркопении и остеопороза [106]. В исследовании С. Saeki и соавт. распространенность остеосаркопении у пациентов с ПБХ составила 15,4% [66]. Остеосаркопения является «опасным дуэтом», поскольку вызывает как склонность к частым падениям (из-за саркопении), так и уязвимость костей (из-за остеопороза) [106]. Особенно проблематичными остеопороз и саркопения являются у пациентов с ПБХ в постменопаузе [66].

На фоне развившейся на ранних стадиях заболевания энергетической недостаточности у пациентов с явной клинической картиной холестаза при ПБХ постепенно возникают белково-энергетическая недостаточность (БЭН) и незаметно прогрессирующая саркопения (атрофия мышц) [19]. При развитии цирроза у пациентов с ПБХ скорость глюконеогенеза с использованием аминокислот существенно возрастает [94]. Несмотря на повышенную деградацию соматических белков, связанную с энергетической недостаточностью питания, висцеральный пул белка, синтезируемый в гепатоцитах, при ПБХ сохраняется в нормальных пределах (с незначительными отклонениями) до развития печеночно-клеточной недостаточности. Содержание альбуминов и глобулинов в крови больных ПБХ на ранних стадиях и в период выраженного холестаза находится в пределах нормы [25, 26]. Вместе с тем в сыворотке крови пациентов уже в асимптоматической стадии заболевания обнаруживают антимитохондриальные антитела в диагностическом титре 1:40 и выше. По мере прогрессирования холестаза наблюдается повышение уровня γ -глобулинов [25, 26].

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в плазме крови и гепатоцитах) у пациентов с ПБХ в стадию выраженно-

го холестаза приводит к постепенному развитию БЭН по типу «маразм» и к саркопении. Это требует включения в их рацион продуктов с повышенным содержанием белка (с преимущественным содержанием аминокислот с разветвленной цепью).

По мере прогрессирования ПБХ за счет нарастания процессов катаболизма увеличиваются скорость метаболизма в состоянии покоя и общий термогенез [37, 54]. Создается метаболическая ситуация перераспределения ресурсов, которая усиливается по мере нарастания холестаза и развития печеночно-клеточной недостаточности. Развитие печеночно-клеточной недостаточности в терминальной стадии ПБХ сопровождается нарушением белково-синтетической функции гепатоцитов [54]. В дополнение к БЭН у пациентов с ПБХ в период декомпенсации печеночно-клеточной недостаточности уменьшается синтез мочевины, белков сыворотки крови в печени и усиливается распад висцерального пула белков, что приводит к резкому снижению уровня циркулирующих в плазме альбуминов и повышению экскреции азота с мочой [107]. Наряду с продолжающимся повышенным катаболизмом соматических белков происходит развитие недостаточности висцерального пула белков с последующим развитием отеков и асцита [29]. Клинические проявления нарушения трофологического статуса у пациентов с ПБХ в терминальной стадии заболевания приобретают промежуточную форму БЭН – маразм-квашиоркор. Развитию БЭН способствует снижение всасывания белков в кишечнике. Портальная гипертензия, приводящая к циркуляторной гипоксии слизистой оболочки кишечника и увеличению ее проницаемости, также приводит к повышенной потере белков.

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в гепатоцитах и плазме крови) у пациентов с ПБХ в стадии выраженной печеночно-клеточной недостаточности (потеря 75% и более функционирующих печеночных клеток) сопровождается нарушением белково-синтетической функции гепатоцитов, что приводит к дефициту висцерального белка и, как следствие, к развитию отеков и асцита. Происходит переход клинической формы БЭН по типу «маразм» в смешанную – «маразм-квашиоркор» – НП. Это требует сокращения приема соли, жидкости и, если отсутствуют признаки ПЭ, включения в рацион продуктов с повышенным содержанием белка. Нутриционная поддержка в этот период должна включать белковые модули с преимущественным содержанием аминокислот с разветвленной цепью, а также разным количеством и соотношением заменимых и незаменимых аминокислот [94]. Для предотвращения катаболизма белка и поддержания баланса азота рекомендуют прием пищи, содержащей 50 г углеводов, перед сном [108, 109].

Заметное улучшение статуса питания пациентов с ПБХ на стадии развития цирроза и резистентного асцита отмечено после успешного лечения последнего, что подчеркивает важность применения нутритивной поддержки у таких пациентов [110].

6. Печеночная энцефалопатия

При ПБХ в терминальной стадии заболевания прогрессирующая печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия и портосистемное шунтирование приводят к развитию ПЭ [111, 112]. Под ПЭ понимают потенциально обратимые нейropsychические расстройства, развивающиеся на фоне тяжелых поражений печени, в основе формирования которых лежат нарушение дезинтоксикационной функции и шунтирование портальной крови [111, 113]. ПЭ – классический признак далеко зашедшей печеночно-клеточной недостаточности [111, 112]. Энцефалопатия, связанная с нарастающей гибелью гепатоцитов, в прогностическом плане становится грозным и почти всегда фатальным осложнением ПБХ. Распространенность минимальной ПЭ среди пациентов с циррозом печени составляет от 30 до 84% [114].

Существует метаболическая теория развития ПЭ, которая основывается на обратимости ее основных симптомов при весьма обширных церебральных нарушениях [115]. При ПБХ можно выделить два фактора, определяющие взаимосвязь печени и нервной системы и играющие роль в патогенезе ПЭ [113].

1. Способность печени осуществлять детоксикацию нейротоксичных ядов (аммиак, меркаптан, скатол, индол, фенолы и др.), образующихся в кишечнике в процессе переваривания пищевых ингредиентов и в результате жизнедеятельности микроорганизмов [116, 117].
2. Церебральный метаболизм сильно зависит от поддержания нормального уровня гликемии, который в период между приемами пищи в значительной степени определяется запасом гликогена в печени и скоростью гликолиза. Как упоминалось выше, запасы гликогена при ПБХ истощаются. Снижение интенсивности метаболизма кислорода и глюкозы при ПБХ сопровождается уменьшением выработки энергии, снижением активности нейронов, что способствует развитию ПЭ [115]. Согласно результатам позитронной эмиссионной томографии при ПЭ и по результатам нейропсихологических тестов, имеется сильная корреляция между уменьшением церебрального кровотока (в лобной и теменной долях коры головного мозга), сопровождающаяся снижением метаболизма глюкозы и результатами нейропсихологических тестов [113].

В основе патогенеза ПЭ лежат [115]:

- печеночно-клеточная недостаточность, сопровождающаяся снижением печеночного клиренса нейротоксичных ядов, образующихся в кишечнике в процессе переваривания пищевых ингредиентов и в результате жизнедеятельности микроорганизмов;
- развитие портосистемного шунтирования;
- нарушение метаболизма аминокислот, приводящее к образованию ложных нейротрансмиттеров.

В ходе деградации белка и аминокислот образуется аминный азот, который, в отличие от углеводородной части аминокислот, непригоден для получе-

ния энергии [94]. Поэтому аминокислоты, которые не могут быть использованы повторно, например, в реакциях трансаминирования, превращаются в аммиак. Аммиак в клетках образуется при дезаминировании аминокислот, нуклеотидов, биогенных аминов. Аммиак является токсическим веществом, и его концентрация в крови в норме не превышает 50 мкмоль/л. В норме около 7% образующегося в организме аммиака проходит через ткань мозга, не вызывая изменений его функций [111]. Основной реакцией обезвреживания аммиака, протекающей во всех тканях, является связывание NH_3 с глутаматом с образованием глутамина. Основными тканями-поставщиками глутамина являются мышцы, головной мозг, печень.

Помимо аммиака, образующегося в тканях, значительное количество NH_3 вырабатывается в кишечнике бактериальной микрофлорой и в результате гидролиза белков пищи. Всасывание аммиака в кишечнике может служить причиной значительного его поступления в печень. Это происходит при повышенном потреблении белка с пищей, нарушении эвакуации содержимого из кишечника, защелачивании кишечного содержимого, избыточном росте условно-патогенной флоры, кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода/желудка при развитии портальной гипертензии [112]. Концентрация токсических продуктов, прежде всего аммиака, а также скатола, индола и фенолов в кишечнике может при этом увеличиваться. В норме эти вещества попадают в систему портальной вены и в печени включаются в орнитинный цикл, чтобы через реакции дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования превратиться в относительно безвредный для организма продукт – мочевины [94]. Последняя является основным конечным продуктом азотистого обмена (85% всего азота выводится из организма с мочевиной). Мочевина в организме человека синтезируется только в печени [94].

Нарушение нейрональной функции происходит под влиянием повышенного содержания в крови нейротоксичного аммиака – при гипераммониемии [111]. Последняя наблюдается у пациентов с ПБХ на стадии развития цирроза и обусловлена повышенным высвобождением аммиака в кишечнике, нарушением детоксикации аммиака в гепатоцитах (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [112, 118]. Большое значение в развитии ПЭ играет нарушение печеночного кровотока. Развитие цирроза в терминальной стадии ПБХ приводит к тому, что кровь шунтируется как внутри самой печени (вокруг долек образуются портопеченочные венозные анастомозы, которые функционируют как внутрипеченочные шунты), так и за счет поступления крови из воротной вены в системный кровоток, минуя печень по естественным коллатералям [115]. В результате портосистемного шунтирования и коллатеральных путей кровотока оттекающая от кишеч-

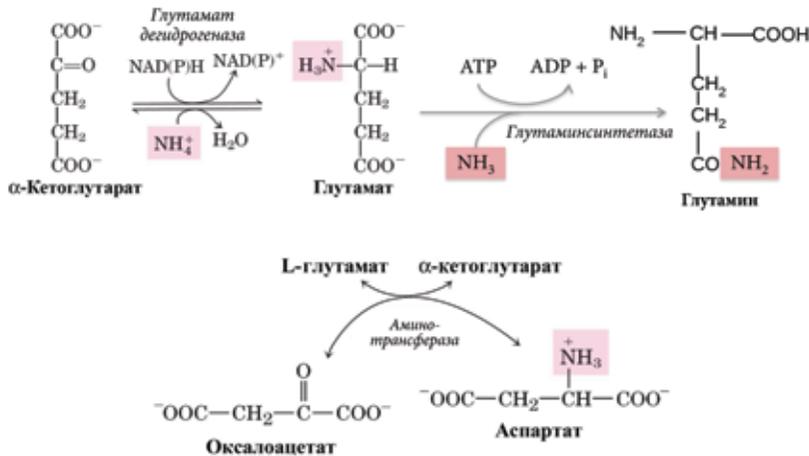


Рис. 4. Использование α -кетоглутарата, глутамата, оксалоацетата и аспартата для детоксикации аммиака

ника кровь попадает в системный кровоток, минуя печень. Содержащиеся в крови портальной системы токсические вещества, и прежде всего аммиак, поступают необезвреженными в общий кровоток.

Гипераммониемия у пациентов с ПБХ запускает компенсаторные механизмы метаболизма и клиренса аммиака за счет активизации процессов его обезвреживания в скелетных мышцах и нейронах [119]. Повышенный уровень аммиака в крови приводит к увеличению его проникновения через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, что оказывает неблагоприятное воздействие на астроциты. Детоксикация аммиака в астроцитах происходит под действием глутаматсинтетазы, что приводит к связыванию аммиака с глутаматом с образованием глутамина (рис. 4) [120].

Избыток аммиака в мышечной ткани также может инактивироваться за счет его взаимодействия как с глутаматом, так и с аспаратом с синтезом глутамина (рис. 4) [113, 121]. В условиях избытка аммиака запасы глутамата и аспартата истощаются (при одновременном накоплении глутамина). Повышенное количество образующегося глутамина высвобождается в кровоток в обмен на аминокислоты с разветвленной цепью [122].

Гипераммониемия при ПБХ требует, таким образом, повышенного образования глутамата и аспартата из α -кетоглутарата и оксалоацетата. Это приводит к тому, что часть α -кетоглутарата и оксалоацетата выключается из цикла трикарбоновых кислот, что сопровождается снижением синтеза АТФ. Так как нейроны особенно чувствительны к уменьшению выработки энергии, то это играет определенную роль в механизме развития клинических признаков ПЭ, а также приводит к усилению энергетической недостаточности у пациентов с ПБХ.

Мышцы также чувствительны к уменьшению выработки энергии АТФ. Поэтому для повышения содержания в мышцах α -кетоглутарата и оксалоацетата, необходимых для цикла Кребса, с одной стороны,

и поддержания достаточного уровня глутамата – с другой, при гипераммониемии у пациентов с ПБХ происходит ускорение катаболизма аминокислот с разветвленной цепью. Это приводит к недостаточному синтезу мышечного белка и развитию истощения мышц [123, 124]. Гипераммониемия сопровождается ПЭ, повышенным катаболизмом аминокислот с разветвленной цепью и саркопенией [125]. Саркопения усугубляет ПЭ, что в свою очередь приводит к снижению потребления пищи и развитию НП. Возникает трудно разрываемый порочный круг.

Имеются сведения, что гипераммониемия сказывается на работе центра насыщения в гипоталамусе и способствует подавлению аппетита, что у пациентов с ПБХ может усиливать и БЭН [111, 113].

Наряду с гипераммониемией в патогенезе ПЭ у пациентов с ПБХ на стадии развития печеночно-клеточной недостаточности и портосистемного шунтирования играет важную роль нарушение синтеза и обмена основных нейромедиаторов, образующихся из ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина [115]. P.C. ter Borg и соавт. обнаружили повышенные концентрации ароматических аминокислот тирозина и фенилаланина, а также пониженные концентрации аминокислот с разветвленной цепью валина, изолейцина и лейцина в крови у пациентов с ПБХ как в стадию развития цирроза, так и без цирроза [39]. Повышенное поступление в кровь ароматических аминокислот (в результате нарушения их катаболизма в печени) тормозит ферментные системы, участвующие в превращении ароматических аминокислот в катехоламины, что приводит к снижению биосинтеза дофамина, норадреналина и увеличению синтеза серотонина из триптофана. Проникая через гематоэнцефалический барьер в мозг, тирозин и фенилаланин участвуют в синтезе ложных нейротрансмиттеров – β -фенилэтанолamina и октопамина (рис. 5).

В кишечнике под действием бактериальных декарбоксилаз из аминокислоты тирозин образуется тирамин. Последний является физиологически активным и токсичным веществом. При развитии портосистемного шунтирования у пациентов с ПБХ он легко попадает в системный кровоток и, проникая через гематоэнцефалический барьер, влияет на процессы возбуждения и торможения в нервной системе. Ложные нейротрансмиттеры, тирамин наряду с гипераммониемией угнетают функцию нейронов и способствуют усилению развития ПЭ [39]. Нарушение когнитивных функций, забывчивость, сон во время приема пищи и перекусов, а также трудности с приготовлением пищи при развитии ПЭ на поздних стадиях ПБХ являются существенными препятствиями, с которыми сталкиваются пациенты этой группы [126]. Впоследствии недостаточность питания сама по себе становится независимым предиктором смертности у пациентов с ПБХ.

Развивающееся нарушение процессов желчевыделения (накопление желчных кислот в гепатоцитах) у пациентов с ПБХ приводит к выраженной печеночно-

клеточной недостаточности, что сопровождается нарушением детоксикационной функции гепатоцитов, гипераммониемией, образованием ложных нейротрансмиттеров с развитием ПЭ. Это требует принятия мер, направленных на изменение соотношения нейромедиаторов, снижение образования и абсорбции аммиака и других токсинов, образующихся в кишечнике, увеличение элиминации аммиака, а именно: строгого ограничения белка в рационе; включения в рацион смесей, содержащих аминокислоты с разветвленной цепью (с минимальным количеством ароматических аминокислот); назначения антибиотиков (эффект которых основывается на их воздействии на микроорганизмы, продуцирующие азотистые соединения в желудочно-кишечном тракте). Строгая вегетарианская диета (содержание растительного белка до 120 г/сут) и белок молочного происхождения, как правило, хорошо переносятся (по-видимому, вследствие низкого содержания ароматических аминокислот). Пациенты с ПБХ в этот период, как правило, нуждаются в постановке в лист ожидания на проведение операции по трансплантации печени. Для удовлетворения потребности в энергии и белке пациентов с недостаточностью питания и потерей массы тела, находящихся в хирургических или реаниматологических отделениях, в клинической практике используются рекомендации ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism). Плохой нутритивный статус влечет за собой серьезные последствия для послеоперационных осложнений среди кандидатов на трансплантацию печени, поскольку это важный прогностический критерий смертности и послеоперационных осложнений среди пациентов с ПБХ.

7. Заключение

ПБХ является хроническим медленно прогрессирующим заболеванием печени и желчевыводящих путей, которое приводит к изменению трофологического статуса этих пациентов. Причины НП при ПБХ сложны и многофакторны, поскольку печень участвует во многих метаболических процессах организма. Но ведущая роль в развитии НП у пациентов с ПБХ принадлежит нарушению процессов желчевыделения и, как следствие, изменению метаболизма макронутриентов и микронутриентов. Трофологическая недостаточность развивается постепенно и незаметно по мере развития холестаза с недостаточным поступлением желчных кислот в двенадцатиперстную кишку при одновременной их задержке в гепатоцитах и попадании в системный кровоток. Именно эти изменения уже в асимптоматической и ранней стадии заболевания запускают развитие энергетической НП. Со временем включаются компенсаторные механизмы получения энергии из жирных кислот и аминокислот соматического пула белков, что сопровождается БЭН (по типу «маразм») с медленно прогрессирующей потерей массы тела. Также развиваются нарушения в липидном обмене – происходит повышенный синтез холестерина

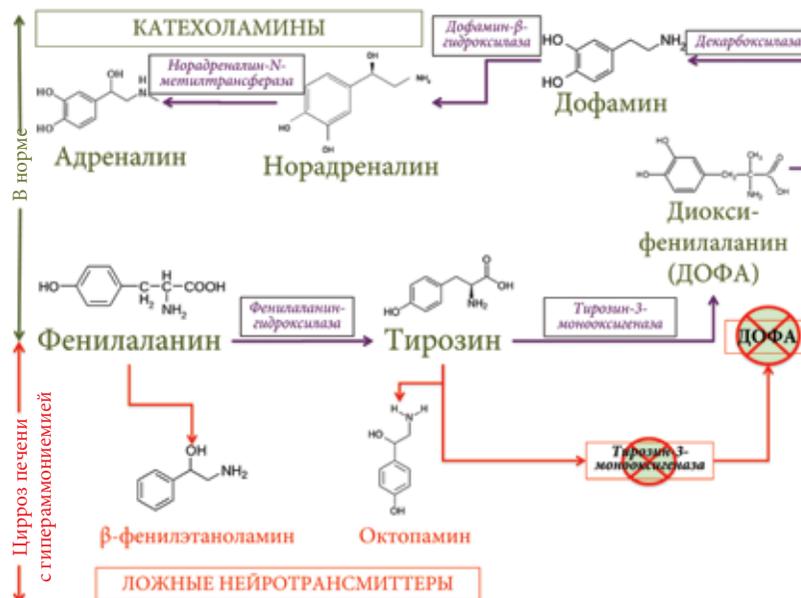


Рис. 5. Синтез «ложных» нейротрансмиттеров при гипераммониемии

и фосфолипидов для нейтрализации детергентного действия избыточных желчных кислот в плазме крови. Недостаточное поступление желчных кислот в кишечник способствует развитию стеатореи и дефицита жирорастворимых витаминов у этих пациентов, вследствие чего происходит нарастание БЭН и постепенно прогрессирует витаминно-минеральная недостаточность. Последняя приводит к развитию остеопороза, остеосаркопении. Длительное воздействие избыточных желчных кислот на гепатоциты приводит к развитию фиброза, цирроза печени, портальной гипертензии, портосистемного шунтирования, нарушаются белково-синтетическая и детоксикационная функции печени. Возникающий дефицит висцерального белка приводит к развитию отеков, асцита и усилению БЭН с переходом в смешанную форму «маразм-квashiоркор». Развивающаяся гипераммониемия и образующиеся ложные нейротрансмиттеры приводят к изменениям в центральной нервной системе – развивается ПЭ. Степень НП прогрессирует по мере увеличения тяжести заболевания. Все это делает коррекцию НП у пациентов с ПБХ особенно сложной. Таким образом, оценка состояния питания и борьба с НП имеют первостепенное значение для улучшения результатов лечения этих пациентов. Представленные в обзоре механизмы развития изменений трофологического статуса при ПБХ должны помочь своевременно распознать нарушения статуса питания и правильно подобрать схему нутриционной поддержки этим пациентам на разных стадиях развития заболевания наряду с симптоматической терапией. ☉

Авторы выражают благодарность Татьяне Игоревне Карлович и Александру Игоревичу Бурмистрову за обсуждение и техническую помощь при подготовке обзора к публикации.

Литература

1. Alberino F, Gatta A., Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17 (6): 445–450.
2. Puri P, Dhiman R.K., Taneja S., et al. Nutrition in Chronic Liver Disease: Consensus Statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2021; 11 (1): 97–143.
3. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е. и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 1 (5): 15–34.
4. Phillips W., Doley J., Boi K. Malnutrition definitions in clinical practice: To be E43 or not to be? *Health Inf. Manag*. 2020; 49 (1): 74–79.
5. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К. и др. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (12–2): 216–225.
6. "Fact sheets – Malnutrition". Retrieved November 19, 2021. www.who.int.
7. Basics in clinical nutrition – ESPEN, Fifth Edition, by Luboš Sobotka (editor). Galén, Prague: Publishing House, 2000.
8. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2002.
9. Hakim A. Malnutrition prevalence and nutrition counseling in developing countries: A case study. *IJNHS*. 2016; 3: 19–22.
10. Fortes R.C. Nutritional implications in chronic liver diseases. *J. Liver Res. Disord. Ther*. 2017; 3 (5): 131–133.
11. Carvalho L., Parise E.R. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq. Gastroenterol*. 2006; 43 (4): 269–274.
12. Hsu C.S., Kao J.H. Sarcopenia and chronic liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12 (12): 1229–1244.
13. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J. Hepatol*. 1994; 21 (3): 317–325.
14. Müller M.J. Malnutrition in cirrhosis. *J. Hepatol*. 1995; 23 (1): 31–35.
15. Caregaro L., Alberino F., Amodio P., et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am. J. Clin. Nutr*. 1996; 63 (4): 602–609.
16. Mendenhall C.L., Moritz T.E., Roselle G.A., et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group No 275. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 1995; 19 (4): 258–265.
17. Campillo B., Richardet J.P., Scherman E., Bories P.N. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition*. 2003; 19 (6): 515–521.
18. Tandon M., Singh H., Singla N., et al. Tongue thickness in health vs cirrhosis of the liver: Prospective observational study. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2020; 11 (3): 59–68.
19. Siddiqui A.T.S., Parkash O., Hashmi S.A. Malnutrition and liver disease in a developing country. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (30): 4985–4998.
20. Roongpisuthipong C., Sobhonslidsuk A., Nantiruj K., Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001; 17 (9): 761–765.
21. Figueiredo F., Dickson E.R., Pasha T., et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation*. 2000; 70: 1347–1352.
22. Wicks C., Bray G.P., Williams R. Nutritional assessment in primary biliary cirrhosis: the effect of disease severity. *Clinical Nutrition*. 1995; 14: 29–34.
23. Morgan M.Y. Enteral nutrition in chronic liver disease. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1981; 507: 81–90.
24. Sivakumar T., Kowdley K.V. Anxiety and Depression in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Current Insights and Impact on Quality of Life. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2021; 13: 83–92.
25. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12 (45): 7250–7262.
26. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (25): 7683–7708.
27. Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И. Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия. *РЖГГК*. 2011; 21 (5): 41–51.
28. McCullough A.J., Bugianesi E. Protein-calorie malnutrition and the etiology of cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol*. 1997; 92 (8): 734–738.
29. Alnounou M., Munoz S.J. Nutrition Concerns of the Patient with Primary Biliary Cirrhosis or Primary Sclerosing Cholangitis. (Nutrition issues in gastroenterology, series No 37). *Pract. Gastroenterol*. 2006; 30 (4): 92–100.
30. Maharshi S., Sharma B.C., Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 30 (10): 1507–1513.
31. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J. Hepatol*. 2006; 44 (1): 217–231.
32. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50 (1): 291–308.
33. Natasha A.V. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis and nutrition. (Part 4) In. *Advanced Nutrition and Dietetics in Gastroenterology*. (Ed. Miranda Lomer). 2014; 273–279.

34. Федоров И.Г., Гаврилина Н.С., Седова Г.А. и др. Трофологическая недостаточность у пациентов гастроэнтерологического профиля: методическое пособие. 2015.
35. Tajiri K., Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (19): 3418–3426.
36. Ghent C.N., Bloomer J.R. Itch in liver disease: facts and speculations. *Yale J. Biol. Med.* 1979; 52 (1): 77–82.
37. Green J.H., Bramley P.N., Losowsky M.S. Are patients with primary biliary cirrhosis hypermetabolic? A comparison between patients before and after liver transplantation and controls. *Hepatology.* 1991; 14 (3): 464–472.
38. Parikh-Patel A., Gold E.B., Utts J., et al. Functional status of patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (11): 2871–2879.
39. Ter Borg P.C., Fekkes D., Vrolijk J.M., van Buuren H.R. The relation between plasma tyrosine concentration and fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2005; 5: 11.
40. Jopson L., Jones D.E. Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: Prevalence, Pathogenesis and Management. *Dig. Dis.* 2015; 33 (2): 109–114.
41. Morgan M.Y., Marshall A.W., Milsom J.P., Sherlock S. Plasma amino-acid patterns in liver disease. *Gut.* 1982; 23 (5): 362–370.
42. Morgan M.Y., Milsom J.P., Sherlock S. Plasma ratio of valine, leucine and isoleucine to phenylalanine and tyrosine in liver disease. *Gut.* 1978; 19 (11): 1068–1073.
43. Griffiths L., Jones D.E. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis and its fatigue. *Dig. Dis.* 2014; 32 (5): 615–625.
44. Sogolow E.D., Lasker J.N., Short L.M. Fatigue as a major predictor of quality of life in women with autoimmune liver disease: the case of primary biliary cirrhosis. *Womens Health Issues.* 2008; 18 (4): 336–342.
45. Dolz C., Raurich J.M., Ibáñez J., et al. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1991; 100 (3): 738–744.
46. Heymsfield S.B., Waki M., Reinus J. Are patients with chronic liver disease hypermetabolic? *Hepatology.* 1990; 11 (3): 502–505.
47. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Liver and bile formation mechanisms. Riga: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2021.
48. Zhang Y., Hu X., Chang J., et al. The liver steatosis severity and lipid characteristics in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 395.
49. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis – presentation and diagnosis. *Clin. Liver Dis.* 2003; 7 (4): 741–758.
50. Lanspa S.J., Chan A.T., Bell J.S. 3rd., et al. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1985; 5 (5): 837–842.
51. Sherlock S. Nutritional complications of biliary cirrhosis. *Chronic cholestasis.* *Am. J. Clin. Nutr.* 1970; 23 (5): 640–644.
52. Ros E., García-Pugés A., Reixach M., et al. Fat digestion and exocrine pancreatic function in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1984; 87 (1): 180–187.
53. Lack L., Weiner I.M. Role of the intestine during the enterohepatic circulation of bile salts. *Gastroenterology.* 1967; 52 (2): 282–287.
54. Traub J., Reiss L., Aliwa B., Stadlbauer V. Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 540.
55. DiBaise J.K., Paustian E.F. Steatorrhea and weight loss in a 72-year-old man: primary biliary cirrhosis? Celiac disease? Bacterial overgrowth? What else? *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93 (11): 2226–2230.
56. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T., Lindor K.D. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (9): 2745–2750.
57. Isaia G., Di Stefano M., Roggia C., et al. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum (Genova).* 1998; 8 (1): 28–38.
58. Goel V., Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop. Gastroenterol.* 2010; 31 (1): 82–86.
59. Seki A., Ikeda F., Miyatake H., et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (9): 1611–1616.
60. Parés A., Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 63–70.
61. Danford C.J., Trivedi H.D., Papamichael K., et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (31): 3513–3520.
62. Wariaghli G., Allali F., El Maghraoui A., Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (12): 1397–1401.
63. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 1991; 1 (2): 114–117.
64. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993; 94 (6): 646–650.
65. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7–29, 2000: highlights of the conference. *South Med. J.* 2001; 94 (6): 569–573.
66. Saeki C., Oikawa T., Kanai T., et al. Relationship between osteoporosis, sarcopenia, vertebral fracture, and osteosarcopenia in patients with primary biliary cholangitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 33 (5): 731–737.
67. Collier J.D., Ninkovic M., Compston J.E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002; 50 (1): i1–i9.
68. Kowdley K.V. Lipids and lipid-activated vitamins in chronic cholestatic diseases. *Clin. Liver Dis.* 1998; 2 (2): 373–389.
69. Sitrin M.D., Bengoa J.M. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46 (6): 1011–1015.
70. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (12): 1261–1273.

71. Wegener M., Borsch G., Schmidt G. Hepatic osteodystrophy: osteoporosis, osteomalacia and vitamin-D-metabolism. *Innere Medizin*. 1985; 12: 63–68.
72. Rosen H. Primary biliary cirrhosis and bone disease. *Hepatology*. 1995; 21 (1): 253–255.
73. Kehayoglou K., Hadziyannis S., Kostamis P., Malamos B. The effect of medium-chain triglyceride on 47 calcium absorption in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1973; 14 (8): 653–656.
74. Niu T., Xu X. Candidate genes for osteoporosis. Therapeutic implications. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2001; 1 (1): 11–19.
75. Пучкова Л.В., Дорохова И.И. Новые генетические факторы риска при остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии*. 2005; 8 (1): 16–19.
76. Васильева Л.В., Беззубцева Е.Н., Гостева Е.В., Евстратова Е.В. Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. *Медицинский вестник юга России*. 2021; 12 (1): 6–13.
77. Adler R.A., Rosen C.J. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994; 23 (3): 641–654.
78. Chavassieux P., Pastoureaux P., Chapuy M.C., et al. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporos. Int.* 1993; 3 (2): 97–102.
79. Libanati C.R., Baylink D.J. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest*. 1992; 102 (5): 1426–1435.
80. Farias A.Q., Gonçalves L.L., Cançado E.L., et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: lack of association with distal renal tubular acidosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20 (1): 147–152.
81. Levy C., Lindor K.D. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin. Liver. Dis.* 2003; 7 (4): 901–910.
82. Guañabens N., Parés A., Mariñoso L., et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85 (10): 1356–1362.
83. Verma A., Maxwell J.D., Ang L., et al. Ursodeoxycholic acid enhances fractional calcium absorption in primary biliary cirrhosis. *Osteoporos. Int.* 2002; 13 (8): 677–682.
84. Newton J., Francis R., Prince M., et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut*. 2001; 49 (2): 282–287.
85. Lakatos P.L., Bajnok E., Tornai I., et al. Decreased bone mineral density and gene polymorphism in primary biliary cirrhosis. *Orv. Hetil.* 2004; 145 (7): 331–336.
86. Pereira S.P., O'Donohue J., Moniz C., et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (5): 563–570.
87. Paintin J., Cooper C., Dennison E. Osteosarcopenia. *Br. J. Hosp. Med.* 2018; 79 (5): 253–258.
88. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М. и др. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 74–87.
89. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М. и др. Заболевания печени и гемостаз (обзор). Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз. *Общая реаниматология*. 2019; 15 (6): 80–93.
90. Решетняк В.И., Решетняк Т.М., Журавель С.В. Система гемостаза в норме, при заболеваниях печени и ее трансплантации. Под ред. И.В. Маева. Publisher: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2019.
91. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К. и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84.
92. Kowdley K.V., Emond M.J., Sadowski J.A., Kaplan M.M. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (11): 2059–2061.
93. Schwabe U., Friedrich K. Significance of the iron and copper content of the liver for the differential diagnosis of chronic liver diseases. *Z. Gastroenterol.* 1990; 28 (7): 353–357.
94. Лысиков Ю.А. Аминокислоты в питании человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012; 2: 88–105.
95. McCullough A.J., Mullen K.D., Kalhan S.C. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992; 102 (4-1): 1325–1333.
96. Changani K.K., Jalan R., Cox I.J., et al. Evidence for altered hepatic gluconeogenesis in patients with cirrhosis using *in vivo* 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Gut*. 2001; 49 (4): 557–564.
97. Kinny-Köster B., Bartels M., Becker S., et al. Plasma Amino Acid Concentrations Predict Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159205.
98. Fülster S., Tacke M., Sandek A., et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur. Heart J.* 2013; 34 (7): 512–519.
99. Ebadi M., Bhanji R.A., Mazurak V.C., Montano-Loza A.J. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J. Gastroenterol.* 2019; 54 (10): 845–859.
100. Wing S.S., Lecker S.H., Jagoe R.T. Proteolysis in illness-associated skeletal muscle atrophy: from pathways to networks. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2011; 48 (2): 49–70.
101. Krähenbühl L., Lang C., Lüdes S., et al. Reduced hepatic glycogen stores in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2003; 23 (2): 101–109.
102. Nishikawa H., Shiraki M., Hiramatsu A., et al. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol. Res.* 2016; 46 (10): 951–963.
103. Hanai T., Shiraki M., Nishimura K., et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015; 31 (1): 193–199.

104. Hanai T., Shiraki M., Ohnishi S., et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2016; 46 (8): 743–751.
105. Hayashi M., Abe K., Fujita M., et al. Association between sarcopenia and osteoporosis in chronic liver disease. *Hepatol. Res.* 2018; 48 (11): 893–904.
106. Hirschfeld H.P., Kinsella R., Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos. Int.* 2017; 28 (10): 2781–2790.
107. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res.* 2020; 74: 1–9.
108. Chang W.K., Chao Y.C., Tang H.S., et al. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 1997; 21 (2): 96–99.
109. Plank L.D., Gane E.J., Peng S., et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 557–566.
110. Franco D., Charra M., Jeambrun P., et al. Nutrition and immunity after peritoneovenous drainage of intractable ascites in cirrhotic patients. *Am. J. Surg.* 1983; 146 (5): 652–657.
111. 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.
112. Ridola L., Faccioli J., Nardelli S., et al. Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *J. Transl. Int. Med.* 2020; 8: 210–219.
113. Lockwood A.H. Hepatic Encephalopathy. Ch. 12. In: *Aminoff's Neurology and General Medicine.* 6th Edition. Editors: Michael Aminoff, S. Andrew Josephson. Philadelphia: Academic press. Elsevier. 2021; 265–279.
114. Hassan E.A., Abd El-Rehim A.S., Seifeldin G.S., Shehata G.A. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014; 15: 108–113.
115. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г. Печеночная энцефалопатия: патогенетические механизмы, клиника, лечение. *Лечебное дело.* 2006; 1: 13–17.
116. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. *Болезни органов пищеварения.* 2001; 1: 25–27.
117. Шульпекова Ю.О., Маевская М.В. Специальные средства парентерального питания для коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии. *Фарматека: Международный медицинский журнал.* 2006; 1: 55–60.
118. Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. Ch. 119. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H. Noseworthy. Abingdon: Informa Healthcare, 2006.
119. Dasarathy S., Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2018; 21: 30–36.
120. Davuluri G., Allawy A., Thapaliya S., et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J. Physiol.* 2016; 594 (24): 7341–7360.
121. Butterworth R.F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 113 (1–2): 113–117.
122. Holecck M., Kandar R., Sispera L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011; 40 (2): 575–584.
123. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab. Brain Dis.* 2013; 28 (2): 217–220.
124. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (45): 18162–18167.
125. Bhanji R.A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol. Int.* 2018; 12 (4): 377–386.
126. Chapman B., Sinclair M., Gow P.J., Testro A.G. Malnutrition in cirrhosis: More food for thought. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (11): 883–896.

Pathophysiology of Trophic Disorders in Primary Biliary Cholangitis

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

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

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

The review is devoted to the development of malnutrition in primary biliary cholangitis. Presented the factors contributing to the gradual progression of malnutrition signs in these patients at various stages of the disease. The pathogenesis of energy, protein-energy (form "marasmus") and protein (form "kwashiorkor") malnutrition as the disease progresses is considered. Taking into account the mechanisms of development of various signs and forms of malnutrition, presented the principles of diet therapy for primary biliary cholangitis.

Key words: malnutrition; primary biliary cholangitis; trophological disorders

¹ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

² Центр семейной
медицины «Олимп
здоровья», Воронеж

³ Многопрофильный
медицинский холдинг
«СМ-клиника»,
Санкт-Петербург

⁴ Ильинская больница,
Красногорск,
Московская область

Роль гастроэнтеролога при планировании бариатрического хирургического вмешательства: некоторые важные аспекты

Т.Н. Свиридова, к.м.н.^{1,2}, Т.А. Ильчишина, к.м.н.³, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.⁴

Адрес для переписки: Юрий Александрович Кучерявый, proped@mail.ru

Для цитирования: Свиридова Т.Н., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Роль гастроэнтеролога при планировании бариатрического хирургического вмешательства: некоторые важные аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 62–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-62-70

Привлечение гастроэнтеролога к командной работе с пациентом, страдающим ожирением, позволяет скорректировать стратегию ведения, что может сказаться на рисках послеоперационных осложнений и положительно повлиять на качество жизни после бариатрического вмешательства. Ввиду отсутствия валидированных алгоритмов подготовки таких пациентов и наличия массива накопленных научных данных мы в рамках обмена опытом представляем наше видение плана обследования пациента, где гастроэнтеролог может занять лидирующую позицию в командной работе.

Ключевые слова: заболевания органов пищеварения, ожирение, коморбидность, бариатрическая хирургия, предоперационная подготовка

Введение

Пациенты с избыточным весом и ожирением характеризуются повышенным риском заболеваний органов пищеварения, часть из которых протекает латентно. В зависимости от состояния системы пищеварения бариатрического пациента может возникнуть необходимость дополнительной подготовки и в ряде клинических ситуаций произойти смена стратегии и переориентация решений всей команды специализированного центра по лечению ожирения. В статье освещены наиболее актуальные аспекты, раскрывающие роль гастроэнтеролога в подготовке пациента к бариатрической операции.

Диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы

У пациентов с ожирением повышен риск изжоги, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ее осложнений [1]. Показания к рутинной предоперационной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у пациентов, которым показана бариатрическая операция, до сих пор являются предметом дискуссий [2–4]. В некоторых исследованиях предлагается вначале провести неинвазивные тесты для субъективной оценки состояния здоровья и качества жизни

пациента (чаще всего это опросники) и затем при подозрении на наличие патологии выполнить ЭГДС. Данная тактика в первую очередь обоснована с экономической точки зрения, поскольку помогает сократить расходы на предоперационный скрининг. На наш взгляд, предоперационная ЭГДС позволяет верифицировать широкий спектр заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у больных ожирением, включая ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом различной степени тяжести, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (или предположить ее наличие), обострение хронического гастрита (в том числе *H. pylori*-ассоциированного), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, выявить наличие новообразований. Эндоскопический диагноз может повлиять на дальнейшее терапевтическое и хирургическое лечение, включая выбор наиболее подходящего вида бариатрического вмешательства. Согласно данным недавних метаанализов [2, 5], охватывающих 23 наблюдательных исследования и 6845 пациентов, изменение тактики хирургического лечения после проведения ЭГДС произошло в 7,8% случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 6,1–9,5%). Модификация тактики хирургического лечения включала: одновременную фундопликацию, откладывание сроков операции из-за

обострения хронического гастрита или язвенной болезни и проведение дополнительной эндоскопической диссекции новообразований. Что касается изменений в медикаментозном лечении, метаанализ 20 наблюдательных исследований, в которых сообщалось о 5140 пациентах, выявил изменение тактики ведения пациентов в 27,5% случаев (95% ДИ 20,2–34,8%) после проведения ЭГДС. Изменения в медикаментозном лечении включали прежде всего эрадикацию *H. pylori* и назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) при обострении гастрита или ГЭРБ [5]. Еще один метаанализ продемонстрировал аналогичные результаты [2].

Резекцию желудка с формированием анастомоза по Ру следует рассматривать как операцию выбора при проведении бариатрических вмешательств для пациентов с ожирением и клиническими симптомами ГЭРБ, наличием ГПОД, эрозивным эзофагитом или пищеводом Барретта по данным ЭГДС (уровень достоверности доказательств (УДД) 2; уровень убедительности рекомендаций (УУР) В) [6]. Рукавная гастропластика, напротив, может вызвать усиление рефлюкса в долгосрочной перспективе. Этим пациентам также может быть предложена классическая антирефлюксная симультанная операция (фундопликация), при этом известно о высоком риске повторных симптомов при индексе массы тела $> 30\text{--}35\text{ кг/м}^2$ [7]. Также подчеркивается, что введение внутрижелудочного баллона может привести к усилению симптомов ГЭРБ и данный метод не следует применять для снижения веса у пациентов с верифицированной ГЭРБ (УДД 1, УУР А) [6].

При наличии симптомов ГЭРБ и подозрении на наличие ГПОД, по данным эндоскопического исследования, целесообразно проведение рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Исследование проводится полипозиционно, в том числе в положении Тренделенбурга [8]. При подтверждении ГПОД и согласии пациента дополнительно проводятся манометрия пищевода высокого разрешения и рН-импедансометрия, что в дальнейшем будет использовано для принятия решения о выборе хирургической тактики. Манометрия высокого разрешения позволяет исключить состояния, симптоматически имитирующие ГЭРБ (например, ахалазию кардии, синдром руминации, супрагастральную отрыжку) [9]. При выявлении неэффективной перистальтики пищевода необходимо проведение исследования резерва сократительной способности пищевода с целью оценки риска развития постоперационных осложнений (дисфагии) [10, 11]. Роль рутинного предоперационного исследования рН остается спорной, однако данные предоперационного мониторинга рН (по сравнению с предоперационной ЭГДС) позволяют провести более точный отбор пациентов для рукавной резекции и желудочного шунтирования с анастомозом по Ру [12]. Суточная рН-импедансометрия позволяет определить количество рефлюксов за время исследования

и охарактеризовать их по рН и составу рефлюктата, определить уровень распространения рефлюкса, вычислить клиренс пищевода, выявить связь рефлюксов с симптомами ГЭРБ (индекс симптомов, индекс чувствительности к симптому и индекс возможной ассоциации симптомов и рефлюкса) [9, 13].

Следует отметить, что бариатрическая хирургия может способствовать ухудшению течения или развитию ГЭРБ *de novo* [14]. Это обусловлено определенными анатомическими и физиологическими изменениями, связанными с хирургическим вмешательством. Среди возможных механизмов наибольшая роль отводится гипотонусу нижнего пищевода, замедленному опорожнению желудка и снижению уровня грелина в плазме. В связи с этим существенную роль играет выбор бариатрического вмешательства. Согласно данным D. Treitl и соавт., ГЭРБ *de novo* встречается с общей частотой 20% после первичной рукавной гастропластики [15]. Следовательно, выбор метода оперативного вмешательства должен основываться на выработке стратегий как для профилактики, так и для лечения ГЭРБ *de novo* или рецидива ГЭРБ после операции. В недавнем исследовании R. Aleman и соавт. рукавная гастропластика была связана с более высоким риском ГЭРБ по сравнению с желудочным шунтированием и формированием анастомоза по Ру (отношение шансов (ОШ) 5,10; $p < 0,001$). При сравнении данных видов бариатрических операций реконструкция по Ру оказывала положительное влияние на течение ГЭРБ (ОШ 0,19; $p < 0,001$) в послеоперационном периоде, а частота возникновения ГЭРБ *de novo* после проведения этого вида вмешательства была ниже [16]. Кроме того, в настоящее время считается перспективной методика Nissen Sleeve у пациентов с лапароскопической рукавной гастропластикой для снижения частоты развития ГЭРБ *de novo* после оперативного вмешательства, также данная модификация может быть предложена пациентам с ГЭРБ как альтернатива в случае наличия противопоказаний к шунтированию желудка по Ру. Однако пока недостаточно данных о том, насколько данная методика может снизить долгосрочные риски развития ГЭРБ в отдаленной перспективе у пациентов, которым была выполнена рукавная резекция [17, 18].

Диагностика и эрадикация *H. pylori*

Предоперационная эрадикация *H. pylori* в настоящее время не является строго рекомендованной [6]. К сожалению, не было проведено сравнительных наблюдательных исследований об эффекте эрадикации *H. pylori* у бариатрических пациентов. В метаанализе четырех наблюдательных исследований, в которых сравнивали положительный и отрицательный статус *H. pylori* с вероятностью язвы анастомоза (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,03–8,35), ее частота была одинаковой для *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов [19]. Кроме того, авторами не получено убедительных доказательств риска развития послеопера-

ционных кровотечений в обеих группах (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,23–3,52), хотя интервальные оценки были чрезвычайно широкими. Другой метаанализ, включающий семь исследований с участием 255 435 пациентов, дал аналогичные результаты [20]. Однако в отдельных исследованиях показано, что исходы бариатрических операций у пациентов с *H. pylori*-позитивным статусом менее благоприятны, так как присутствие этого микроорганизма способствует более длительному пребыванию пациента в стационаре и создает риск развития канцерогенеза в перспективе. Более того, колонизация *H. pylori* может быть связана с более частым возникновением таких послеоперационных симптомов, как эпигастральная боль, тошнота и рвота [21].

Таким образом, в настоящее время эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* может быть рекомендована пациентам перед бариатрическими вмешательствами, выбор схемы эрадикации осуществляется согласно международному руководству по лечению *H. pylori* (Маастрихтский консенсус VI, 2020). Контроль эффективности эрадикационной терапии (^{13}C -уреазный дыхательный тест и анализ кала на антиген *H. pylori*) может проводиться не ранее чем через четыре недели после окончания приема антибактериальных препаратов и препаратов висмута и не менее чем через две недели после окончания приема ИПП и может быть проведен в послеоперационном периоде.

Диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

С этой целью применяют определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1), сывороточного трипсиногена, фекального химотрипсина, проводят ^{13}C -триглицеридный дыхательный тест с мечеными триглицеридами (недоступен в России), определяют коэффициент абсорбции жира, в ряде случаев прибегают к проведению прямых панкреатических тестов. В отдельных случаях также необходимо выявление маркеров мальнутриции как дополнительного метода диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ): преальбумин, ретинол-связывающий белок, 25-ОН-холекальциферол, микроэлементы (сывороточное железо, цинк, магний и др.). Определение ФЭ-1 является скрининговой неинвазивной методикой диагностики первичной ВНПЖ на фоне липоматоза поджелудочной железы (ПЖ) (особенно при длительном анамнезе), при наличии сахарного диабета второго типа, при верифицированном хроническом панкреатите или при указании в анамнезе на факт ранее перенесенного острого панкреатита. Повышение сывороточной концентрации панкреатических ферментов нетипично для стеатоза ПЖ, поэтому на ранних стадиях неалкогольной жировой болезни ПЖ содержания панкреатической амилазы, липазы, трипсина будет в пределах нормы, однако развитие стеатопанкреатита может сопровождаться изменением уровня панкреатических ферментов и прогрессированием

ВНПЖ. В работе турецких ученых было проанализировано содержание ФЭ-1 у пациентов со стеатозом ПЖ, подтвержденным по результатам МРТ, и верифицировано достоверное снижение данного показателя при липоматозе ПЖ по сравнению с группой контроля. Распространенность ВНПЖ у больных стеатозом ПЖ составила 35,5% и достоверно превышала таковую в контрольной группе (12%; $p=0,042$) [22]. В исследовании S. Voga и соавт. [23] выявлена ВНПЖ у пациентов с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) с признаками стеатоза ПЖ. В исследовании приняли участие пациенты с гистологически подтвержденной МАЗБП ($n=97$) и группа контроля ($n=50$). Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали по уровню ФЭ-1, а стеатоз печени и ПЖ подтверждали при помощи МРТ-спектроскопии этих органов. Исследователи продемонстрировали высокую распространенность ВНПЖ (которую констатировали при снижении уровня ФЭ-1 менее 200 мкг/г) у больных МАЗБП по сравнению с контролем (соответственно 22,7% в сравнении с 6%; $p=0,011$). Больные МАЗБП с сопутствующим сахарным диабетом несколько чаще страдали ВНПЖ, чем пациенты с МАЗБП без диабета (соответственно 25,7% в сравнении с 21%), риск развития ВНПЖ значимо повышался при диабете и МАЗБП ($p=0,021$) [23].

При снижении показателей ФЭ-1 менее 200 мкг/г необходимо исключить ложноположительные результаты, которые возможны при диарее различной этиологии, синдроме избыточного бактериального роста (СИБР), а в случае диагностики СИБР провести деконтаминацию кишечника (например, повторные курсы рифаксимины 1200 мг в сутки в течение 14 дней с последующим приемом пребиотиков и метабиотиков). При выборе хирургической тактики у пациентов с ВНПЖ следует иметь в виду, что проведение шунтирующих операций (прежде всего билиопанкреатического шунтирования (БПШ) с выключением двенадцатиперстной кишки) сопряжено с высоким риском развития нарушения переваривания и всасывания питательных веществ и формирования ВНПЖ в послеоперационном периоде [24]. В проспективном сравнительном исследовании L. Uribarri-Gonzalez и соавт. были проведены оценка и сравнение внешнесекреторной функции ПЖ, а также показана динамика переваривания и всасывания питательных веществ после рестриктивных и мальабсорбционных бариатрических хирургических вмешательств [25]. В исследование включены пациенты после рукавной гастропластики, желудочного шунтирования с анастомозом по Ру и БПШ с выключением двенадцатиперстной кишки. Функцию ПЖ и динамику переваривания и всасывания питательных веществ оценивали с помощью дыхательного теста с ^{13}C -смешанными триглицеридами, показавшего, что ВНПЖ присутствовала у 75% пациентов после БПШ, у 8,3% пациентов после гастрощунтирования с анастомозом по Ру и у 4,3% пациентов после рукавной гастропластики. По срав-

нению с пациентами контрольной группы, которые не подвергались хирургическому вмешательству, переваривание и всасывание питательных веществ, как правило, происходило раньше после рукавной гастропластики, тогда как после гастрощунтирования и в основном после БПШ отмечалось замедление этих показателей ($p < 0,001$). Таким образом, наличие ВППЖ у пациентов с ожирением является основанием для проведения постоянной заместительной ферментной терапии и может рассматриваться как ограничение к проведению шунтирующих операций. Важный этап предоперационной подготовки – выявление недостаточности витаминов и основных микроэлементов и при необходимости проведение нутритивной коррекции. Дефицит различных нутриентов исходно имеется у большинства пациентов: исходная гипопротеинемия диагностируется в 16% случаев, дефицит железа – в 44–50%, витамина С – в 36%, витамина D – в 25–80%, витамина А – в 12,5%, витамина Е – в 23%, витамина В₁ – в 15–29%, витамина В₁₂ – в 18%, фолиевой кислоты – в 6%, цинка – в 28% случаев [26].

Диагностика желчнокаменной болезни, метаболически-ассоциированной жировой болезни печени

В настоящее время в современной и зарубежной литературе нет единого подхода к тактике профилактики и лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов с морбидным ожирением, что объясняется высокой частотой ЖКБ при ожирении, эскалацией рисков развития ЖКБ после бариатрической операции или прогрессированием латентного холецистолитиаза в хронический калькулезный холецистит. Большинство экспертов соглашались, что при отсутствии холелитиаза симульганная профилактическая холецистэктомия не показана. При наличии хронического калькулезного холецистита большинство бариатрических хирургов считают, что выполнение симульганной холецистэктомии показано. Кроме того, следует отметить, что при подозрении на наличие холедохолитиаза целесообразно выполнение МРТ органов брюшной полости в сочетании с магнитно-резонансной панкреатохолангиографией, а при необходимости и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ) в предоперационном периоде, так как выполнение ЭРХПГ после бариатрической операции может быть технически сложным, в зависимости от типа хирургического вмешательства. При бессимптомном камненосителестве вопрос о необходимости симульганного хирургического лечения остается спорным. Так, после проведения желудочного шунтирования с анастомозом по Ру пациенты с ожирением и бессимптомными желчными камнями имеют риск развития симптомов ЖКБ в 28–71% случаев, а проведение экстренной холецистэктомии требуется примерно у трети пациентов в течение трех лет после бариатрического вмешательства [27]. Несмотря на это, в большин-

стве исследований и метаанализов показано, что профилактическая холецистэктомия во время бариатрической операции не должна выполняться рутинно, так как по сравнению с пациентами без сопутствующей холецистэктомии эти больные имеют более высокий уровень осложнений и необходимости повторного хирургического вмешательства [28, 29], более длительное пребывание в стационаре и более высокую смертность [30]. По данным аналитической работы I. Doulamis, в которую были включены 13 765 пациентов [31], частота несостоятельности анастомоза после симульганной холецистэктомии и гастрощунтирования составляет 8,7%, тогда как только после гастрощунтирования – 2,5%. По данным O. Pineda, из 30 пациентов с морбидным ожирением и бессимптомным холецистолитиазом только двум потребовалось выполнение холецистэктомии в течение 12 месяцев наблюдения после бариатрической операции [32]. Тем не менее в недавней диссертационной работе В.Р. Станкевича было продемонстрировано, что при наличии холелитиаза у пациентов с морбидным ожирением показаны бариатрическая операция и симульганная холецистэктомия. Отказ от последней целесообразен только у пациентов пожилого возраста со сверхожирением и хронической дыхательной, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью [33]. Таким образом, вопрос о симульганной холецистэктомии при планировании бариатрического хирургического вмешательства неоднозначен и может потребовать участия гастроэнтеролога, особенно с учетом возможных перспектив литолитической терапии и разработанных на сегодня режимов профилактики ЖКБ в послеоперационном периоде.

Скрининг МАЖБП следует проводить всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом второго типа или метаболическим синдромом с исследованием функции печени с последующим ультразвуковым исследованием или другим методом визуализации. До 80–90% пациентов с МАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, не влияющим на показатели смертности в популяции. Тем не менее примерно у 10–30% пациентов развивается стеатогепатит – прогрессирующая форма МАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением. У 25–40% пациентов со стеатогепатитом впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20–30% случаев [34]. При подозрении на МАЖБП наряду с выполнением общеклинических анализов необходимо определить биохимические маркеры холестаза и цитолиза, общего билирубина, общего белка, альбумина, липидного обмена, провести коагулограмму, произвести расчет индекса НОМА-IR [35]. Кроме того, используются шкалы для оценки стеатоза печени: индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI), SteatoTest

и шкала NAFLD liver fat score. Скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на МАЖБП является ультразвуковое исследование. Однако при стеатозе < 20% или индексе массы тела обследуемого > 40 кг/м² чувствительность ультразвуковой диагностики ограничена. При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличии материально-технической базы рекомендуется магнитно-резонансная томография (компьютерная томография имеет малую специфичность в отношении жировой инфильтрации печени, но показана при подозрении на наличие очаговых образований) [35]. При установлении диагноза МАЖБП дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза печени и степени выраженности фибротических изменений, что является важной задачей на предоперационном этапе. В последние годы большую роль в диагностике фиброза и цирроза печени играют неинвазивные методы: непрямая эластометрия (транзиентная эластография), акустическая импульсно-волновая эластография и магнитно-резонансная эластография. Кроме того, с этой целью применяются различные прогностические индексы, основанные на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей: APRI, BARD, NFS, FIB-4 [34]. Любое обоснованное подозрение на наличие цирроза печени должно быть подтверждено с помощью морфологического исследования. Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики, но так как это инвазивное исследование влечет за собой некоторые риски осложнений, оно должно быть выполнено у тех пациентов, которые получают клинические преимущества в отношении прогнозирования и принятия терапевтических и хирургических решений, а также в случаях, когда этиология хронического заболевания печени неясна [36]. В последние годы симультанная биопсия печени в ходе бариатрической хирургии стала рутинной процедурой, что позволяет точнее прогнозировать риск прогрессии МАЖБП, демонстрируя в клинических исследованиях отсутствие дополнительных рисков послеоперационных осложнений [37]. Повторная биопсия печени через шесть лет после бариатрической операции свидетельствует о разрешении стеатогепатита без прогрессирования фиброза в 74% случаев; у 70% пациентов отмечена регрессия фиброза. Тем не менее фиброз печени сохранялся у 47% пациентов, несмотря на разрешение стеатогепатита и некоторую степень инверсии фиброза. У этих пациентов была меньшая потеря веса, реже регистрировалась стабилизация артериальной гипертензии или ремиссии диабета. Старший возраст и рукавная гастропластика были единственными независимыми предикторами персистирующего фиброза печени [38]. Таким образом, верификация фиброза печени до бариатрического вмешательства может определять прогноз и тип хирургического вмешательства.

Ограничения бариатрических вмешательств со стороны некоторых жизнеугрожающих сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний. Выбор типа операции

Воспалительные заболевания кишечника

Метаанализ 14 наблюдательных несравнительных исследований, в которые были включены 2608 пациентов после бариатрических операций, показал высокую частоту послеоперационных осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК): раневая инфекция – 4,1%, обострение ВЗК – 4,3%, смертность – 0,1%, стриктура – 6,5%, обструкция тонкой кишки – 6,7%, острая почечная недостаточность – 2,2% и тромбоэмболия – 0,1% [39]. В недавнем небольшом популяционном исследовании не показано каких-либо отличий в течении послеоперационного периода и риска осложнений у 85 пациентов с ВЗК [40]. В метаанализе 10 исследований бариатрическая хирургия показала приемлемый профиль безопасности и эффективности у пациентов с ВЗК за 12-месячный период наблюдения. Почти у половины пациентов наблюдался депрескрайбинг базовых средств поддержки ВЗК, и только у 10% отмечена терапевтическая эскалация после бариатрической операции с наилучшими результатами после рукавной гастропластики [41]. Небольшое количество лонгитюдных исследований у пациентов с ВЗК не позволяет сегодня однозначно высказаться о безопасности бариатрических вмешательств из-за ожидаемых нежелательных явлений, способных повлиять на естественное течение ВЗК, включая хроническую, в том числе хологенную, диарею, СИБР, терапию ИПП для лечения ГЭРБ, пищевода Барретта и язв желудка, ЖКБ [42]. При этом в отдельных небольших ретроспективных исследованиях с периодом наблюдения до семи лет показана практически вдвое меньшая потребность в кортикостероидах и биологических препаратах после бариатрических вмешательств у пациентов с ВЗК [43].

В недавнем крупном анализе 44 884 бариатрических операций, выполненных в 18 крупных центрах на четырех континентах, было выявлено 5349 (12%) случаев повторных бариатрических вмешательств. ВЗК наравне с другими состояниями, как то: предшествующая лапаротомия, сахарный диабет, ночное апноэ, кардиопатия, почечная недостаточность, иммуносупрессия, тромбоэмболические события, индекс массы тела > 50 кг/м² и возраст > 65 лет – являлись факторами риска повторных хирургических вмешательств [44].

В крупном недавнем обсервационном исследовании в Швеции, в которое были включены 64 188 бариатрических пациентов после гастропунтирования, показаны повышенные риски болезни Крона (отношение рисков (ОР) 1,8; 95% ДИ 1,5–2,2) и неклассифицируемого ВЗК (ОР 2,7; 95% ДИ 2,0–3,7), а также язвенного колита (ОР 1,8; 95% ДИ 1,1–3,1) и неклассифицируемого ВЗК (ОР 2,5; 95% ДИ 0,8–7,8)

после рукавной гастропластики [45]. Аналогичные результаты получены в крупном обсервационном исследовании в Дании, в которое были включены 15 347 пациентов после бариатрической хирургии – ОР болезни Крона составило 1,85 (95% ДИ 1,40–2,44), показав среди женщин чуть более высокий результат – ОР 2,18 (95% ДИ 1,64–2,90) [46]. Действительно, у пациентов после бариатрических вмешательств значительно повышается уровень фекального кальпротектина и антител к *Saccharomyces cerevisiae* класса А (ASCA, биомаркер болезни Крона), а также снижается потенциал ацетат- и бутиратпродуцирующей микробиоты, что может объяснять провоспалительные эффекты в кишечнике за счет развития кишечного дисбиоза [47]. Дисбиотические нарушения кишечника с увеличением микробного разнообразия и более широкой представленностью грибковой микрофлоры необходимо учитывать в программах коррекции кишечной микрофлоры после гастрощунтирующих операций [48]. В то же время крупные исследования (n = 60 870) в США свидетельствуют о деэскалации риска ВЗК *de novo* после снижения веса вне зависимости от метода – консервативное лечение или бариатрическая хирургия, за исключением орлистата, не подтвердившего общий тренд [49].

Таким образом, ВЗК не является противопоказанием к бариатрической хирургии, но может повышать риск нежелательных явлений и повторных хирургических вмешательств. Снижение массы тела может положительно образом сказаться на течении ВЗК и способствовать определенному депрескрайбину базовых средств, удерживающих ремиссию. Наиболее приоритетной методикой у пациентов с ВЗК является рукавная гастропластика. Риск развития болезни Крона *de novo* после бариатрической хирургии, возможно, выше популяционного, но неоднородность имеющихся сегодня данных не позволяет сделать однозначные выводы. Гастроэнтерологическая поддержка пациентов с управлением симптомов кишечной диспепсии и бережным отношением к кишечной микробиоте, вероятно, может нивелировать эти риски.

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта
Ожирение и сахарный диабет второго типа повышают риск рака любой локализации, при этом рак пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, печени, билиарной системы и ПЖ встречается не реже злокачественных новообразований других локализаций [50]. В крупном исследовании, в которое были включены 2578 пациентов, перенесших бариатрическую операцию, у 117 (4,5%) пациентов был диагностирован рак, в том числе у половины – в ходе предоперационного скрининга, что диктует необходимость тщательного предоперационного обследования. Распространенность рака была более выраженной у женщин (4,9%), чем среди мужчин (2,7%), в среднем пациенты с онкологическим диагнозом были старше (49,0 против 43,3 лет, $p < 0,001$) и с более низким уровнем новообразования ($p = 0,002$) [51].

Наличие рака не является противопоказанием к бариатрической операции, поскольку может улучшить прогноз лечения онкологического заболевания при морбидном ожирении, описаны даже единичные случаи успешных симультанных онкологических и бариатрических операций с хорошим послеоперационным прогнозом [52]. Безусловно, для полного понимания рисков и преимуществ таких комбинированных вмешательств необходимы дополнительные исследования. Решение о бариатрической операции у пациента с установленным диагнозом рака стоит принимать вместе с онкологом, опираясь на прогноз онкологического заболевания, персонализированно взвешивая пользу от бариатрии и риски периоперационных осложнений.

Бариатрическая хирургия снижает риск рака у пациентов с ожирением, в том числе с сопутствующим диабетом второго типа, особенно если достигается длительная ремиссия диабета [53]. В крупнейшем метаанализе, в который были включены более 1 млн пациентов после бариатрических вмешательств, выявлено снижение риска гепатоцеллюлярной карциномы на 60% [54].

В недавнем исследовании, в которое был включен 381 пациент, у 28,6% из них после бариатрической операции выявлялись колоректальные полипы, в том числе у 34,8% – рецидивирующие аденомы, в 0,5% случаев был выявлен колоректальный рак. Морбидное ожирение было связано с риском колоректальных полипов (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,5–3,9; $p < 0,001$) и аденом (ОШ 4,2; 95% ДИ 2,0–8,9; $p < 0,001$) [55]. Лонгитюдное проспективное исследование со средним периодом наблюдения 22,2 года не продемонстрировало повышения риска колоректального рака после бариатрической хирургии [56].

Несмотря на то что при рукавной гастропластике повышается риск гастроэзофагеального рефлюкса, в крупных исследованиях не доказано повышения риска рака (аденокарциномы) пищевода относительно неоперированных пациентов или пациентов, перенесших шунтирующие операции, при условии тщательного послеоперационного эндоскопического контроля и профилактики пищевода Барретта [57], особенно в течение первых трех лет после рукавной гастропластики [58]. По данным недавнего метаанализа, частота пищевода Барретта после рукавной гастропластики составила 11,6% [59]. Тем не менее к 2021 г. описано и проанализировано в англоязычной литературе всего восемь случаев рака пищевода и кардиоэзофагеального рака после бариатрической хирургии [60].

Компенсированный цирроз печени

Бариатрическая хирургия может быть вариантом «спасения» для пациентов с циррозом печени и экстремальным ожирением, однако риск декомпенсации печени после операции тщательно не изучен. В настоящее время отсутствует консенсус в отношении ведения таких пациентов, безопасности и эффективности бариатрической хирургии в этой груп-

пе. Недавний метаанализ 21 исследования обобщил опыт бариатрического лечения пациентов с циррозом печени, показав, что бариатрическая хирургия может быть осуществима у тщательно отобранных пациентов с ожирением и циррозом печени, хотя они могут иметь несколько более высокие показатели заболеваемости и смертности [61].

В доступных исследованиях доминирующее число оперированных пациентов было с циррозом печени класса А по Child-Pugh, однако только у 46% из них диагноз был установлен до операции, что демонстрирует несовершенство алгоритмов предоперационного обследования и повышает роль гастроэнтеролога в предоперационной подготовке пациента. Летальность у пациентов с циррозом печени была сопоставима с лицами без цирроза в течение года наблюдения, однако длительность пребывания в стационаре была значительно больше у пациентов с циррозом печени ($p = 0,001$), процент общей потери веса через 30 и 90 дней существенно не отличался между группами и оставался таким даже через год ($29,1 \pm 10,9$

против $31,2 \pm 9,4$; $p = 0,096$) [62]. В крупном исследовании, в которое были включены 3032 пациента с циррозом печени, не было отмечено существенных различий в частоте декомпенсации и хирургических осложнений в зависимости от типа вмешательства (рукавную гастропластику сравнивали с гастрощунтированием), однако в случае применения рукавной гастропластики достигнута фармакоэкономическая выгода в пределах 1500 долл. США [63].

Таким образом, гастроэнтеролог может играть значимую роль в предоперационной подготовке пациента к бариатрической операции, проведении комплекса необходимых исследований, который базируется на приведенных в статье научных фактах, что позволит определить наиболее безопасный тип хирургического вмешательства и снизить риск нежелательных явлений в периоперационном периоде, а также улучшить прогноз и качество жизни пациента, скорректировав спектр необходимых обследований и профилактических мероприятий после операции. ☺

Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Достижения в диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фарматека. 2007; 2 (137): 49–52.
2. Parikh M., Liu J., Vieira D., et al. Preoperative endoscopy prior to bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes. Surg.* 2016; 26 (12): 2961–2966.
3. Kakar K., Singhal V., Khaitan L. Preoperative upper endoscopy should be standard of care for patients undergoing bariatric surgery. *SAGES.* 2014; 28: 257.
4. Sierżantowicz R., Ładny J.R., Kurek K., Lewko J. Role of preoperative esophagogastroduodenoscopy (EGD) in bariatric treatment. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (13): 2982.
5. Bennett S., Gostimir M., Shorr R., et al. The role of routine preoperative upper endoscopy in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016; 12 (5): 1116–1125.
6. Di Lorenzo N., Antoniou S.A., Batterham R.L., et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg. Endosc.* 2020; 34 (6): 2332–2358.
7. Khallouf J., Figueiredo S.G., Demartines N., et al. Gastroesophageal reflux disease in obese patients; current management. *Rev. Med. Suisse.* 2020; 16 (699): 1287–1291.
8. Stefanidis D., Hope W.W., Kohn G.P., et al. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg. Endosc.* 2010; 24 (11): 2647–2669.
9. Маев И.В., Баркалова Е.В., Овсепян М.А. и др. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (2): 76–83.
10. Gyawali C.P., Roman S., Bredenoord A.J., et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: conclusions from an International Consensus Group. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29 (12).
11. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut.* 2019; 68 (11): 1928–1941.
12. Kristo I., Paireder M., Jomrich G., et al. Modern esophageal function testing and gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *Obes. Surg.* 2019; 29 (11): 3536–3541.
13. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Манометрия высокого разрешения и новая классификация нарушений моторики пищевода. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (5): 93–100.
14. Aleman R., Menzo E.L., Szomstein S., Rosenthal R.J. De novo gastroesophageal reflux disease esophageal surgery in bariatrics: a literature review and analysis of the current treatment options. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (10): 899.
15. Treitl D., Nieber D., Ben-David K. Operative treatments for reflux after bariatric surgery: current and emerging management options. *J. Gastrointest. Surg.* 2017; 21 (3): 577–582.
16. Gu L., Chen B., Du N., et al. Relationship between bariatric surgery and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2019; 29 (12): 4105–4113.

17. Amor I.B., Casanova V., Vanbiervliet G., et al. The nissen-sleeve (n-sleeve): results of a cohort study. *Obes. Surg.* 2020; 30 (9): 3267–3272.
18. Carandina S., Andreica A., Danan M., et al. The nissen-sleeve: early postoperative complications. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2021; 31 (2): 141–145.
19. Smelt H.J.M., Smulders J.F., Gilissen L.P.L., et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal symptoms and complications in bariatric surgery patients: a review and meta-analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018; 14 (10): 1645–1657.
20. Mocanu V., Dang J.T., Switzer N., et al. The effect of *Helicobacter pylori* on postoperative outcomes in patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2018; 28 (2): 567–573.
21. Schulman A.R., Abougergi M.S., Thompson C.C. *H. pylori* as a predictor of marginal ulceration: a nationwide analysis. *Obesity.* 2017; 25 (3): 522–526.
22. Tahtaci M., Algin O., Karakan T., et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (5): 588–594.
23. Boga S., Koksall A.R., Sen I., et al. Liver and pancreas: “Castor and Pollux” regarding the relationship between hepatic steatosis and pancreas exocrine insufficiency. *Pancreatology.* 2020; 20 (5): 880–886.
24. Ozmen M.M., Gundogdu E., Guldogan C.E., Ozmen F. The effect of bariatric surgery on exocrine pancreatic function. *Obes. Surg.* 2021; 31 (2): 580–587.
25. Uribarri-Gonzalez L., Nieto-García L., Martis-Sueiro A., Dominguez-Muñoz J.E. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021; 17 (10): 1766–1772.
26. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Гастроэнтерологические аспекты бариатрической хирургии. *Фарматека.* 2016; 55: 65–70.
27. López-Serrano A., Ortiz Polo I., Sanz de la Vega J., Moreno-Osset E. Role of the gastroenterologist in the management of the obese patient. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 40 (6): 409–416.
28. Papasavas P.K., Gagné D.J., Ceppa F.A., Caushaj P.F. Routine gallbladder screening not necessary in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2006; 2 (1): 41–46.
29. Warschkow R., Tarantino I., Ukegijini K., et al. Concomitant cholecystectomy during laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in obese patients is not justified: a meta-analysis. *Obes. Surg.* 2013; 23 (3): 397–407.
30. Worni M., Guller U., Shah A., et al. Cholecystectomy concomitant with laparoscopic gastric bypass: a trend analysis of the nationwide inpatient sample from 2001 to 2008. *Obes. Surg.* 2012; 22 (2): 220–229.
31. Doulamis I.P., Michalopoulos G., Boikou V., et al. Concomitant cholecystectomy during bariatric surgery: the jury is still out. *Am. J. Surg.* 2019; 218 (2): 401–410.
32. Pineda O., Maydón H.G., Amado M., et al. A prospective study of the conservative management of asymptomatic preoperative and postoperative gallbladder disease in bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2017; 27 (1): 148–153.
33. Станкевич В.Р. Хирургическое лечение морбидного ожирения в сочетании с желчнокаменной болезнью. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2021.
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2020.
35. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология.* 2021; 185 (1): 4–52.
36. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr. Pract.* 2016; 22 (3): 1–203.
37. Tseng J., Korman J., Noureddin M., et al. Routine versus selective liver biopsy during bariatric surgery: postoperative outcomes and preoperative predictors of NASH. *Obes. Surg.* 2022; 32 (2): 463–471.
38. Pais R., Aron-Wisniewsky J., Bedossa P., et al. Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery. *Hepatology.* 2022.
39. Aziz M., Haghbin H., Sharma S., et al. Safety of bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Obes.* 2020; 10 (6): e12405.
40. Reenaers C., de Roover A., Kohonen L., et al. Bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study from the GETAID. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021: izab249.
41. Garg R., Mohan B.P., Ponnada S., et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2020; 30 (10): 3872–3883.
42. Singh A., Koenen B., Kirby D.F. Bariatric surgery and its complications in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26 (8): 1155–1165.
43. Braga Neto M.B., Gregory M.H., Ramos G.P., et al. Impact of bariatric surgery on the long-term disease course of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2020; 26 (7): 1089–1097.
44. Gero D., Vannijvel M., Okkema S., et al. Defining global benchmarks in elective secondary bariatric surgery comprising conversional, revisional, and reversal procedures. *Ann. Surg.* 2021; 274 (5): 821–828.

45. Kiasat A., Granström A.L., Stenberg E., et al. The risk of inflammatory bowel disease after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2022; 18 (3): 343–350.
46. Allin K.H., Jacobsen R.K., Ungaro R.C., et al. Bariatric surgery and risk of new-onset inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *J. Crohns Colitis.* 2021; 15 (9): 1474–1480.
47. Härma M.A., Adeshara K., Istomin N., et al. Gastrointestinal manifestations after Roux-en-Y gastric bypass surgery in individuals with and without type 2 diabetes. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021; 17 (3): 585–594.
48. Steinert R.E., Rehman A., Souto Lima E.J., et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes fungal and bacterial microbiota in morbidly obese patients – a pilot study. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0236936.
49. Kochhar G.S., Desai A., Syed A., et al. Risk of de-novo inflammatory bowel disease among obese patients treated with bariatric surgery or weight loss medications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 51 (11): 1067–1075.
50. Hua Y., Lou Y.X., Li C., et al. Clinical outcomes of bariatric surgery – updated evidence. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2022; 16 (1): 1–9.
51. Brito H., Santos A.C., Preto J., et al. Obesity and cancer: the profile of a population who underwent bariatric surgery. *Obes. Surg.* 2021; 31 (11): 4682–4691.
52. Aburahmah M., Hijji T.M., Saif L.T., et al. Feasibility of combining oncology surgery with bariatric surgery; a two-patient case series of sleeve gastrectomy with cytoreductive surgery and HIPEC. *J. Surg. Case. Rep.* 2022; 2022 (1): rjab588.
53. Sjöholm K., Carlsson L.M.S., Svensson P.A., et al. Association of bariatric surgery with cancer incidence in patients with obesity and diabetes: long-term results from the swedish obese subjects study. *Diabetes Care.* 2022; 45 (2): 444–450.
54. Ramai D., Singh J., Lester J., et al. Systematic review with meta-analysis: bariatric surgery reduces the incidence of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 53 (9): 977–984.
55. Peleg N., Sapoznikov S., Levi Z., et al. Incidence of colorectal adenomas after bariatric surgery: pre-operative super morbid obesity is independently associated with increased risk. *Obes. Surg.* 2021; 31 (10): 4220–4226.
56. Taube M., Peltonen M., Sjöholm K., et al. Long-term incidence of colorectal cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish obese subjects study. *PLoS One.* 2021; 16 (3): e0248550.
57. Andalib A., Bouchard P., Demyttenaere S., et al. Esophageal cancer after sleeve gastrectomy: a population-based comparative cohort study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021; 17 (5): 879–887.
58. Genco A., Castagneto-Gissey L., Lorenzo M., et al. Esophageal adenocarcinoma after sleeve gastrectomy: actual or potential threat? Italian series and literature review. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021; 17 (5): 848–854.
59. Qumsey B.J., Qumsiyeh Y., Ponniah S.A., et al. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2021; 93 (2): 343–352.
60. Chen W., Wang Y., Zhu J., et al. Esophagogastric cancer after sleeve gastrectomy: a systematic review of case reports. *Cancer Manag. Res.* 2021; 13: 3327–3334.
61. Ahmed S., Pouwels S., Parmar C., et al. Outcomes of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *Obes. Surg.* 2021; 31 (5): 2255–2267.
62. Vuppalanchi R., McCabe 4th M.E., Tandra S.R., et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in cirrhosis patients with extreme obesity. *Ann. Surg.* 2022; 275 (1): e174–e180.
63. Miller A., Jalil S., Hussan H., et al. Apprising the choice of bariatric surgery in patients with compensated cirrhosis with morbid obesity: results of a national analysis. *Updates Surg.* 2021; 73 (5): 1899–1908.

The Role of a Gastroenterologist in Bariatric Surgery Planning: A Number of Important Aspects

T.N. Sviridova, PhD^{1,2}, T.A. Ilchishina, PhD³, Yu.A. Kucheryavy, PhD⁴

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

² Center of family medicine "Olympus of health", Voronezh

³ Multidisciplinary medical holding "CM-Clinic", St. Petersburg

⁴ Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region

Contact person: Yuri A. Kucheryavy, proped@mail.ru

Involving of a gastroenterologist in teamwork with an obese patient allows you to adjust the management strategy, which can affect the risks of postoperative complications and positively affect the quality of life after bariatric intervention. Due to the lack of validated algorithms for the preparation of such patients and the presence of a huge array of accumulated scientific data, as part of the exchange, we present our vision for a patient examination plan, where a gastroenterologist can take the leading position in teamwork.

Key words: digestive diseases, obesity, comorbidity, bariatric surgery, preoperative preparation



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ,
ГЕПАТОЛОГИИ РГА



РОССИЙСКАЯ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
Профильная комиссия МЗ РФ по специальности
«Гастроэнтерология»

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии (НШГГ)
в новом формате – очное обучение и онлайн-прослушивание

Научный руководитель – академик РАН В.Т. Ивашкин

РФ, Москва, отель «Холидей Инн Лесная», зал «Бальный»

21, 22, 23 октября 2022 года

122-я Международная сессия

«Мир современной гастроэнтерологии»

Программа

Учебные модули

- Заболевания, преобладающие в структуре патологии органов пищеварения: ГЭРБ, НАЖБП, ВЗК и др.
Клинические демонстрации, разборы
- Физикальная диагностика болезней системы пищеварения, основанная на доказательствах
- Сегодняшний день (Up Date) научных исследований в гастроэнтерологии

В рамках сессии пройдет

Первая Российская олимпиада по гастроэнтерологии

(идея и организация – НШГГ).

Олимпийский комитет:

В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, О.Ю. Зольникова,

В.И. Симаненков, М.А. Ливзан, Н.В. Бакулина,

Н.В. Корочанская, М.И. Осипенко, А.В. Ткачев

Участвуют 3 команды – 9 сертифицированных врачей-гастроэнтерологов.

Команда европейской части России: север (1 врач), юг (1 врач), центр (1 врач).

Команда Урала: Екатеринбург (1 врач), Челябинск (1 врач), Новосибирск (1 врач).

Команда Сибири и Дальнего Востока (3 врача).

I тур – 21 октября, пятница

Блиц-тест-турнир / 100 тестов за 60 минут – выбор 3 победителей, по 1 от команды.

II тур – 22 октября, суббота

Решение клинических задач / 60 задач за 60 минут – выбор 2 победителей.

III тур, финал – 23 октября, воскресенье

Мастерство физикального обследования, суперблиц-турнир – определение чемпиона.

Чемпиону вручают золотую медаль, премию, диплом «Лучший гастроэнтеролог года» с правом свободного обучения в НШГГ.



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

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

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

⁴ Омский
государственный
медицинский
университет

Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового?

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН⁴

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

Для цитирования: Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-72-84

Представлен анализ наиболее важных изменений и перевод на русский язык положений консенсуса Маастрихт VI, опубликованного в августе 2022 г. Основные положения консенсуса основаны на результатах научных исследований и носят прежде всего практическую направленность. Они учитывают региональные особенности, локальные данные о резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, возможности общественного здравоохранения. Необходимой частью реализации рекомендаций Маастрихт VI становится мониторинг реальной клинической практики диагностики и лечения *H. pylori*.

Ключевые слова: Маастрихт VI, *Helicobacter pylori*, диагностика и лечение *H. pylori*

Заболевания, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, имеют широкий спектр проявлений и исходов, а подходы к диагностике и эффективной терапии инфекции требуют регулярного критического анализа и пересмотра в соответствии с критериями медицины, основанной на доказательствах. Консенсусный доклад Маастрихт V/Флоренция был опубликован в 2017 г. Последовавшие за этим исследования позволили провести такую работу. В 2021 г. 41 эксперт из 29 стран изучил новые данные, касающиеся инфекции *H. pylori*, в пяти рабочих группах:

- 1) показания/ассоциации;
- 2) диагностика;
- 3) лечение;
- 4) профилактика/рак желудочно-кишечного тракта;
- 5) *H. pylori* и микробиота кишечника.

Результаты отдельных рабочих групп были представлены для окончательного консенсусного голосования, в котором приняли участие все участники.

Рассмотрим ключевые положения Маастрихт VI, опубликованного 8 августа 2022 г. [1], и проведем анализ наиболее важных произошедших изменений в сравнении с предыдущим консенсусом Маастрихт V.

Рабочая группа 1. Показания/ассоциации

H. pylori поражает более половины населения мира и всегда вызывает хронический гастрит, который может прогрессировать до тяжелых осложнений, таких как язвенная болезнь, рак

NB

Рабочая группа 1. Показания/ассоциации

Положение 1

H. pylori всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений.
Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 2

H. pylori является патогеном желудка. Ассоциированный с *H. pylori* гастрит является инфекционным заболеванием.
Согласие 94%, уровень доказательности A1

Положение 3

«Тестируй и лечи» является подходящей стратегией при неисследованной диспепсии.
Согласие 94%, уровень доказательности A1

Положение 4

Эндоскопия не требуется при начальном исследовании диспепсии в районах с низкой распространенностью *H. pylori*.
Согласие 92%, уровень доказательности A1

Положение 5

Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, связан с увеличением, уменьшением или полным отсутствием изменений секреции кислоты в желудке.
Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 6

Эрадикация *H. pylori* превосходит плацебо или кислотосупрессивную терапию для долгосрочного облегчения диспепсии, но преимущество невелико.
Согласие 100%, уровень доказательности A1


NB
Рабочая группа 1. Показания/ассоциации

желудка и MALT-лимфома. Первое положение консенсуса утверждает, что *H. pylori* всегда вызывает гастрит, независимо от симптомов или осложнений. Таким образом, в документе закреплено, что инфицирование всегда вызывает гастрит, что согласуется с Киотским консенсусом 2015 г., который определил гастрит, вызванный *H. pylori*, как инфекционное заболевание, независимо от клинических симптомов и осложнений [2]. Настоящим документом определяется предпочтительная стратегия «тестируй и лечи» для пациентов с синдромом диспепсии с более высоким уровнем доказанности данных в сравнении с предшествующим Маастрихт V в отношении необходимости проведения эрадикации при выявлении инфекта у лиц с диспепсией. Подчеркивается, что тактика эрадикации предпочтительна и более эффективна по сравнению с плацебо и кислотосупрессивной стратегией в долгосрочной перспективе, а перед постановкой достоверного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить *H. pylori*-гастрит.

Блок положений итогового документа в разделе «Показания/ассоциации» касается необходимости тестирования на *H. pylori* и при обнаружении инфекции назначения эрадикационной терапии при длительной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), поскольку длительный прием ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а элиминация *H. pylori* улучшает течение гастрита. Кроме того, актуальны выявление и эрадикация *H. pylori* у больных MALT-лимфомой, в том числе на поздних стадиях, а также у лиц, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/аспирин. Новым и крайне важным в согласительном документе является положение 10, которое говорит об отсутствии данных, позволяющих предположить, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антагонисты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у пациентов с инфекцией *H. pylori* (согласие 91%, уровень доказательности A1). При этом отмечено, что потенциальное влияние инфекции *H. pylori* на риск желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих антикоагулянты, изучено недостаточно. Ограниченные данные исследований по типу «случай – контроль» и когортных исследований не продемонстрировали повышенного риска кровотечения у инфицированных *H. pylori* пациентов, принимающих антикоагулянты [3].

В отношении экстрагастроуденальных проявлений инфекции *H. pylori* по-прежнему указывается на недостаточную доказательность имеющихся данных о причинно-следственной связи этих ассоциаций (положение 15). Вместе с тем эрадикация *H. pylori* рекомендуется паци-

Положение 7

Перед постановкой достоверного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

Согласие 100%, уровень доказательности B1

Положение 8

Использование аспирина или НПВП увеличивает риск язвенной болезни и ее осложнений у инфицированных *H. pylori* субъектов.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 9

Тестирование на *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают аспирин. Тестирование и лечение *H. pylori* рекомендуются для пациентов, ранее не получавших лечение, которые начинают длительную терапию НПВП. Лицам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ИПП.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 10

Нет данных, позволяющих предположить, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антикоагулянты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у пациентов с инфекцией *H. pylori*.

Согласие 91%, уровень доказательности A1

Положение 11

Длительное лечение ИПП изменяет топографию гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

Согласие 94%, уровень доказательности A1

Положение 12

Эрадикация *H. pylori* улучшает течение гастрита у пациентов, длительно принимающих ИПП.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 13

Эрадикация *H. pylori* рекомендуется пациентам с необъяснимой железодефицитной анемией (ЖДА), идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) и дефицитом витамина B₁₂.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 14

Эрадикация *H. pylori* является терапией первой линии для лечения локализованной MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности. Эрадикационная терапия *H. pylori* также рекомендуется в случаях недоказанной инфекции *H. pylori* и может принести пользу даже на более поздних стадиях заболевания.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 15

H. pylori была положительно и отрицательно связана с некоторыми экстрагастроуденальными расстройствами. Однако причинно-следственная связь этих ассоциаций окончательно не доказана.

Согласие 90%, уровень доказательности D2

Положение 16

Пандемия COVID-19 негативно повлияла на лечение заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*.

Согласие 86%, уровень доказательности A1



NB

Рабочая группа 2. Диагностика

Положение 1

У молодых пациентов с диспепсией (возраст до 50 лет) без специфического риска и тревожных симптомов рекомендуется неинвазивное тестирование на инфекцию *H. pylori*.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 2

У больных с диспепсией старше 50 лет требуется эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта. Функциональная серология может рассматриваться как дополнительный диагностический инструмент.

Согласие 94%, уровень доказательности B1

Положение 3

Когда показана эндоскопия, она должна: 1) применять наилучшие доступные технологии; 2) включать забор биопсии. Биопсии, полученные в соответствии с утвержденными протоколами, должны привести как к этиологическому диагнозу, так и к оценке стадии гастрита. Из любых очаговых поражений должны быть отобраны дополнительные биоптаты.

Согласие 100%, уровень доказательности A2

Положение 4

Уреазный дыхательный тест остается важным инструментом диагностики *H. pylori* до и после эрадикационной терапии. Лимонная кислота является важным компонентом протокола.

Согласие 87%, уровень доказательности A1

Положение 5

Моноклональный антиген в стуле, если он надлежащим образом валидизирован, является подходящим тестом до и после лечения *H. pylori*.

Согласие 96%, уровень доказательности A1

Положение 6

Функциональная серология желудка (уровни пепсиногенов I–II и гастрина), антитела к *H. pylori*, антитела к внутреннему фактору и аутоантитела к париетальным клеткам могут дать клинически ценную информацию о вероятности атрофии слизистой оболочки желудка, включая ее этиологию.

Согласие 98%, уровень доказательности A1

Положение 7

Молекулярные методы (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) позволяют выявлять мутации *H. pylori*, связанные с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 8

Биоптаты желудка, извлеченные из экспресс-тестов на уреазу (быстрый уреазный тест), можно повторно использовать для молекулярного тестирования с помощью ПЦР.

Согласие 100%, уровень доказательности B2

Положение 9

Перед назначением любой терапии, содержащей кларитромицин, рекомендуется провести тест на чувствительность к кларитромицину, если он доступен, с помощью молекулярных методов или посевов.

Согласие 91%, уровень доказательности A1

Положение 10

В краткосрочной перспективе после эрадикации (4–6 недель) не следует использовать антибиотики или висмут, чтобы обеспечить оптимальное

ентам с необъяснимой железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂. Еще одно положение, принципиально новое в отличие от предыдущего консенсуса, посвящено коронавирусной инфекции. COVID-19 негативно повлиял на профилактику и лечение множества состояний, включая заболевания, ассоциированные с *H. pylori*. Многие профилактические и скрининговые мероприятия по онкологическим заболеваниям, в том числе по колоректальному раку, были изменены или даже временно прекращены с последующим более интенсивным наверстыванием в периоды улучшения эпидемиологической ситуации. В период пандемии сократилось количество плановых амбулаторных консультаций, в том числе гастроэнтерологических [4]. Дыхательные тесты были прекращены во многих учреждениях по всей Европе, что привело к снижению качества диагностики *H. pylori*, поскольку вместо них могли использоваться менее точные методы. Сообщалось о негативном влиянии COVID-19 на показатели выявления рака [5]. Вместе с тем следует отметить, что при соблюдении правил гигиены и стерилизации риск передачи COVID-19 при проведении эндоскопии оценивается как низкий [6].

Рабочая группа 2. Диагностика

Вторая рабочая группа традиционно работала в направлении отбора наиболее эффективных и надежных методов диагностики инфекции *H. pylori*.

Предпочтительной стратегией диагностики инфекции остается неинвазивное тестирование: проведение уреазного дыхательного теста (УДТ) или теста на моноклональный антиген в стуле как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации. Подчеркивается, что ¹³C-УДТ широко используется для диагностики инфекции *H. pylori*, а также для контроля эрадикации после лечения. Лимонная кислота помогает замедлить желудочное опорожнение, усиливает распределение субстрата в желудке и увеличивает время контакта *H. pylori* с уреазой [7, 8]. Серологическое тестирование для выявления антител должно применяться только в качестве скринингового.

Необходимо отметить, что в итоговом согласительном документе несколько положений касаются проведения эндоскопии с забором гастробиоптатов, а именно: обследование больных диспепсией старше 50 лет; в случае проведения эндоскопии должны применяться наилучшие доступные технологии с забором биопсий для последующего стадирования гастрита и выяснения его этиологии. Маастрихт VI ориентирует клиницистов на выявление и гистологическую оценку атрофии слизистой оболочки



желудка в соответствии с критериями OLGA/OLGIM для оценки риска развития рака у конкретного пациента. Принципиально важной для реальной клинической практики и эффективной канцеропревенции, по мнению экспертов, является именно оценка атрофии слизистой оболочки желудка. Типирование кишечной метаплазии (полная/неполная, тонко-/толстокишечная) в рутинной практике излишне. Наиболее сложные, тяжелые случаи с выявлением интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени требуют подтверждающей гистологической оценки и картирования желудка с помощью эндоскопии высокого разрешения. Было отмечено, что после проведения абляции или подслизистой диссекции требуется подтверждение отсутствия или эрадикация *H. pylori*, а также дальнейшее эндоскопическое наблюдение пациента.

Особое внимание эксперты уделили выявлению атрофии слизистой оболочки желудка не только в ассоциации с инфекцией *H. pylori*, но и в аспекте аутоиммунного воспаления как этиологического фактора гастрита с формированием атрофии. При клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит (АИГ) требуется определение гастрина 17, соотношения пепсиногенов и аутоантител к внутреннему фактору и париетальным клеткам. Серологическое исследование позволяет получить дополнительную информацию и помочь клиницисту с определением необходимости эндоскопии/биопсии.

С учетом возрастающей антибиотикорезистентности новым в сравнении с предшествующим консенсусом является положение о молекулярных методах диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с устойчивостью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифампицину. Более того, перед назначением любых схем терапии, содержащих кларитромицин, рекомендуется проведение теста на чувствительность к кларитромицину с помощью молекулярных или бактериологических методов, если они доступны. Для молекулярного тестирования с помощью ПЦР предлагается использовать биоптаты желудка, извлеченные из экспресс-тестов на уреазу (быстрый уреазный тест).

Особое внимание уделено контролю эрадикации. Он должен проводиться через 4–6 недель после завершения терапии. При этом для повышения диагностической ценности контрольного теста настоятельно не рекомендуется использовать антибиотики или висмут в течение 4–6 недель перед исследованием (положение 10). Ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до теста.

NB

Рабочая группа 2. Диагностика

тестирование на *H. pylori*. Ингибиторы протонной помпы следует отменить за 14 дней до исследования.

Согласие 96%, уровень доказательности A1

Положение 11

Тесты на сывороточные антитела IgG *H. pylori* могут служить скрининговым тестом в определенных клинических ситуациях.

Согласие 91%, уровень доказательности A1

Положение 12

Атрофия слизистой оболочки желудка определяется как потеря нативных желез. Атрофия является основной детерминантой риска наследственного рака желудка, оцениваемой с помощью эндоскопии и гистологии, и ее можно дополнительно оценить с помощью функциональной серологии желудка.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 13

Гистологическая оценка атрофии должна привести к заключению о стадии гастрита (OLGA/OLGIM), которая оценивает риск развития рака у конкретного пациента. Гистологическая стадия делает клинически излишним субтипирование кишечной метаплазии.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 14

При *H. pylori*-негативном гастрите (первичном или после эрадикации) при клиническом подозрении на аутоиммунный гастрит требуется определение гастрина, соотношения пепсиногенов и аутоантител к внутреннему фактору и париетальным клеткам. Клинические факторы и функциональная серология могут обосновать любую дальнейшую потребность в оценке эндоскопии/биопсии.

Согласие 91%, уровень доказательности B2

Положение 15

В настоящее время ни одно крупномасштабное исследование не предоставило доказательств того, что молекулярные биомаркеры могут надежно предсказывать риск наследственного рака желудка.

Согласие 97%, уровень доказательности B2

Положение 16

После эрадикации *H. pylori* пациенты с начальной стадией гастрита, правильно оцененного с помощью эндоскопии/гистологии, требуют только клинического наблюдения.

Согласие 100%, уровень доказательности B1

Положение 17

После успешной эрадикации *H. pylori* пациенты с высокой стадией гастрита (OLGA/OLGIM III–IV) и/или обширной эндоскопически оцененной атрофией по-прежнему подвержены риску развития рака желудка. Сроки эндоскопического наблюдения / биопсии определяются стадией гастрита, установленной при последнем осмотре.

Согласие 100%, уровень доказательности B1

Положение 18

Интраэпителиальная неоплазия низкой и высокой степени требует:

- 1) подтверждающей гистологической оценки; 2) картирования желудка с помощью эндоскопии высокого разрешения; 3) целевой эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) или эндоскопической подслизистой диссекции (ESD), особенно для высокой степени, в центрах эндоскопии третьего уровня. Абляция не устраняет риск метастатического рака. Эрадикация *H. pylori* и наблюдение после абляции являются обязательными.

Согласие 100%, уровень доказательности A1



NB

Рабочая группа 3. Лечение

Положение 1

Разумно рекомендовать проведение тестов на чувствительность (молекулярных или посева) в плановом порядке даже до назначения терапии первой линии с целью рационального использования антибиотиков. Тем не менее всеобщее использование такой стратегии, основанной на оценке чувствительности к антибиотикам, в рутинной клинической практике еще предстоит установить.

Согласие 91%, уровень доказательности D2

Положение 2

Если тест на индивидуальную чувствительность недоступен, в качестве терапии первой линии в районах с высокой (> 15%) или неизвестной резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с висмутом. Если этот вариант недоступен, можно рассмотреть квадротерапию без висмута.

Согласие 92%, уровень доказательности B1

Положение 3

Продолжительность квадротерапии с висмутом должна составлять 14 дней, за исключением случаев, когда доступна эффективная 10-дневная терапия.

Согласие 85%, уровень доказательности D2

Положение 4

При выборе квадротерапии без висмута предпочтительным выбором должна быть сопутствующая терапия (ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол, принимаемые одновременно) с учетом ее доказанной воспроизводимой эффективности и меньшей сложности по сравнению с последовательной и гибридной терапией.

Согласие 94%, уровень доказательности B1

Положение 5

Рекомендуемая продолжительность квадротерапии без висмута (сопутствующая терапия) – 14 дней.

Согласие 100%, уровень доказательности D2

Положение 6

В регионах с низкой резистентностью к кларитромицину в качестве эмпирической терапии первой линии может быть рекомендована квадротерапия с висмутом или тройная терапия с кларитромицином, если местная эффективность доказана.

Согласие 94%, уровень доказательности B1

Положение 7

Рекомендуемая продолжительность тройной терапии с кларитромицином – 14 дней.

Согласие 100%, уровень доказательности B1

Положение 8

Использование высоких доз ИПП два раза в день повышает эффективность тройной терапии. Остается неясным, повышают ли высокие дозы ИПП два раза в день эффективность квадротерапии.

Согласие 97%, уровень доказательности C2

Положение 9

Блокаторы калиевых каналов (P-CaB) в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линий, обладают преимуществами у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам.

Согласие 100%, уровень доказательности B2

Рабочая группа 3. Лечение

Со времени выхода первого Маастрихтского консенсуса по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, положения, разработанные именно этой рабочей группой экспертов в отношении выбора наиболее эффективной и безопасной терапии, привлекают повышенное внимание прежде всего практикующих специалистов. Как и прежде, раздел, посвященный лечению хеликобактерной инфекции, остается ключевым и наиболее объемным.

Цель эрадикационной терапии заключается в надежном излечении инфекции *H. pylori* у большинства ($\geq 90\%$) пациентов, что требует использования антибактериальных препаратов, к которым восприимчива инфекция, с учетом региональных (локальных) данных. Стратегия выбора схемы эрадикационной терапии с учетом местных данных получила развитие в новом согласительном документе. Врач получает информацию о резистентности *H. pylori* к противомикробным препаратам несколькими способами. Первый – посев с последующим исследованием на чувствительность к антибиотикам или молекулярное тестирование, второй – выявление распространенности резистентности других микроорганизмов в сообществе, например респираторных патогенов к кларитромицину. Третий, широкодоступный для всех, предусматривает проведение и систематизацию данных контрольных тестов после эрадикации и отбор наиболее эффективных режимов эмпирической терапии в этой популяции. Неудача лечения оптимизированной современной схемой может четко указывать на наличие резистентности и на то, что такую терапию больше не следует рекомендовать и использовать, если местная чувствительность не подтверждена посевом или молекулярным тестированием [9].

Консенсус Маастрихт VI говорит о целесообразности определения чувствительности к антибиотикам (посев или ПЦР) даже до назначения терапии первой линии с целью рационального использования антибиотиков. Это дает возможность оценить распространенность резистентности к антибиотикам у ранее не получавших лечение пациентов и влияние любой такой устойчивости на эффективность современных методов эрадикации первой линии. Тем не менее доказательства все еще слишком незначительны, чтобы настаивать на всеобщем использовании такой стратегии в рутинной практике.

В реальной клинической практике необходимо постоянно проверять уровень эффективности лечения *H. pylori*, чтобы подтвердить правильность применяемых схем эрадикации. Одним из самых успешных наблюдательных исследований является Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg), анализ



данных которого позволяет оценить эффективность применяемых режимов терапии в России [10–12] и Европе [13–15] и который использован при формировании рекомендаций консенсуса Маастрихт VI.

Что же сегодня предлагается в качестве наиболее эффективной эмпирической эрадикационной терапии? В регионах с уровнем резистентности к кларитромицину < 15% в качестве первой линии по-прежнему рекомендуется квадротерапия с висмутом или тройная терапия, при высокой резистентности к кларитромицину (> 15%) – квадротерапия с висмутом или квадротерапия без висмута. Таким образом, в Маастрихте VI, как и в предшествующем консенсусе, сделан упор на важность локальной резистентности с ограничением выбора тройной терапии регионами с низкой резистентностью к кларитромицину, сохранена 14-дневная продолжительность терапии, а при неудаче терапии первой линии предложены следующие линии терапии.

При выборе тройной терапии клиницисты должны отдавать предпочтение ИПП, метаболизм которых не зависит от генетических особенностей макроорганизма. В представленном документе впервые сформулировано заключение об эффективности нового класса антисекреторных средств – блокаторов калиевых каналов (P-CAB). Указано, что блокаторы калиевых каналов в комбинированной терапии превосходят традиционные ИПП или не уступают им в тройной терапии первой и второй линий и имеют преимущество у пациентов с инфекцией, устойчивой к антибиотикам.

Наверное, наиболее важным следует признать присутствие уже хорошо известных практикующим специалистам антибактериальных средств. Именно рациональная антибактериальная терапия, ориентир на выяснение актуальной чувствительности *H. pylori* к антимикробным средствам являются приоритетными для эффективной эрадикационной терапии. Основные преимущества и ограничения лечения, основанного на восприимчивости, и эмпирического лечения инфекции *H. pylori* представлены в таблице, алгоритм эмпирического лечения *H. pylori* первой линии, а также терапии спасения (когда тест на чувствительность к антибиотикам недоступен) – на рисунке.

Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактики

Максимальный (100%) уровень согласия с самым высоким уровнем доказанности получило положение о том, что *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. Авторы консенсуса подчеркнули, что воздействие факторов внешней среды

NB

Рабочая группа 3. Лечение

Положение 10

С целью оптимизации успеха лечения выбор эмпирической терапии второй линии и терапии спасения должен основываться на местных данных о резистентности, оцениваемых с помощью тестов на чувствительность, и сведениях об эффективности схем эрадикации.

Согласие 94%, уровень доказательности D2

Положение 11

При неэффективности квадротерапии с висмутом может быть рекомендована фторхинолонсодержащая квадротерапия (или тройная) или двойная терапия с высокими дозами ИПП и амоксициллина. В случаях высокой резистентности к фторхинолонам может быть эффективна комбинация висмута с другими антибиотиками или рифабутином.

Согласие 83%, уровень доказательности C2

Положение 12

После неэффективности тройной терапии (ИПП – кларитромицин – амоксициллин) в качестве терапии второй линии рекомендуются квадротерапия с висмутом, фторхинолонсодержащая квадротерапия (или тройная) или двойная терапия высокими дозами ИПП и амоксициллина.

Согласие 84%, уровень доказательности C2

Положение 13

После неудачи квадротерапии без висмута рекомендуется либо квадротерапия с висмутом, либо квадротерапия (или тройная) с фторхинолоном. Можно также рассмотреть двойную терапию высокими дозами ИПП и амоксициллина.

Согласие 87%, уровень доказательности C2

Положение 14

После неэффективности тройной терапии первой линии, содержащей кларитромицин, или четырехкомпонентной терапии без висмута, а также квадротерапии второй линии с висмутом рекомендуется использовать схему, содержащую фторхинолоны. В регионах с известной высокой резистентностью к фторхинолонам следует рассмотреть возможность применения квадротерапии с висмутом и различными антибиотиками, терапии спасения, содержащей рифабутин, или двойной терапии с высокими дозами ИПП и амоксициллина.

Согласие 86%, уровень доказательности B2

Положение 15

После неэффективности тройной терапии первой линии, содержащей кларитромицин, или четырехкомпонентной терапии, не содержащей висмута, и терапии второй линии, содержащей фторхинолоны, рекомендуется использовать квадротерапию с висмутом. Если висмут недоступен, можно рассмотреть двойную схему с высокими дозами ИПП и амоксициллина или схему, содержащую рифабутин.

Согласие 84%, уровень доказательности B2

Положение 16

После неэффективности квадротерапии с висмутом первой линии и фторхинолонсодержащей терапии второй линии рекомендуется использовать тройную или квадротерапию на основе кларитромицина только в регионе с низкой (< 15%) резистентностью к кларитромицину. В противном случае необходимо использовать двойную терапию с высокими дозами ИПП и амоксициллина, или схему, содержащую рифабутин, или комбинацию висмута с различными антибиотиками.

Согласие 90%, уровень доказательности C2

Положение 17

Пациентам с аллергией на пенициллин в качестве терапии первой линии следует



Основные преимущества и ограничения лечения, основанного на восприимчивости, и эмпирического лечения инфекции *H. pylori*

Лечение на основе восприимчивости (чувствительности)	Эмпирическое лечение
<p>Преимущества</p> <ul style="list-style-type: none"> Позволяет проводить исследования резистентности с течением времени Обеспечение индивидуального лечения Сокращение ненужного назначения антибиотиков Может ограничить появление устойчивости к антибиотикам во всем мире Может позволить назначать стандартную тройную терапию на основе кларитромицина пациентам с чувствительными к кларитромицину штаммами в регионах с высокой общей резистентностью к кларитромицину Молекулярные тесты (ПЦР), основанные на образце стула, могут позволить использовать более удобные методы Можно рекомендовать регулярное проведение тестов на чувствительность в специализированных центрах для оценки распространенности устойчивости к антибиотикам при лечении пациентов, ранее не получавших лечения, а также для оценки влияния любой такой устойчивости на эффективность лечения <p>Ограничения</p> <ul style="list-style-type: none"> Лучшее время для выполнения посева (до первого лечения или только после неудачи в лечении) остается спорным моментом Требуется выполнение эндоскопии, что дорого и неудобно Низкий уровень принятия эндоскопии пациентами Поскольку большинство результатов эндоскопии являются нормальными, эта процедура не способствует лечению Посев требует времени и опыта Посев не всегда доступен на регулярной основе Посев низкочувствителен (< 80%) Несовершенная корреляция между тестированием на чувствительность, проведенным с помощью посева, и ПЦР Посев дает полезную информацию только для кларитромицина, метронидазола и хинолонов Несовершенная корреляция между результатами <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (в основном для метронидазола) Дорого (в основном из-за эндоскопии) 	<p>Преимущества</p> <ul style="list-style-type: none"> Стратегия «тестируй и лечи» при диспепсии рекомендуется всеми консенсусами (для молодых пациентов без тревожных симптомов) Резистентность к амоксицилину и тетрациклину встречается крайне редко, поэтому их можно назначать эмпирически Резистентность <i>in vitro</i> к висмуту не описана, поэтому его также можно назначать эмпирически Резистентность к метронидазолу <i>in vitro</i> оказывает ограниченное влияние на эффективность лечения при достаточно длительном лечении и в высоких дозах Позиция в случае неудачи ясна: не назначать повторно ни один из антибиотиков, к которым <i>H. pylori</i>, вероятно, приобрел резистентность Рифабутин и фуразолидон являются хорошей альтернативой для эмпирического лечения после нескольких неудач эрадикации Кумулятивный уровень эрадикации <i>H. pylori</i> с помощью нескольких последовательных эмпирически назначенных терапий спасения достигает почти 100%-ной эффективности <p>Ограничения</p> <ul style="list-style-type: none"> Резистентность <i>H. pylori</i> к антибиотикам во всем мире достигла тревожного уровня Эмпирическое лечение может увеличить возникновение устойчивости к антибиотикам во всем мире В ряде случаев это будет означать назначение антибиотика, который не будет эффективным Увеличение количества ненужных назначений антибиотиков Не позволяет проводить исследования резистентности Не предоставляет индивидуального лечения Может вызвать временное повышение устойчивости некоторых бактерий к антибиотикам Может вызвать кратковременное нарушение микробиоты кишечника после эрадикации <i>H. pylori</i>

NB

Рабочая группа 3. Лечение

рекомендовать квадротерапию с висмутом (ИПП – висмут – тетрациклин – метронидазол). В качестве терапии второй линии квадротерапия с висмутом (если не назначалась ранее) и схема, содержащая фторхинолоны, могут представлять эмпирические варианты терапии спасения второй линии.
Согласие 85%, уровень доказательности C2

NB

Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактика

Положение 1
H. pylori является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка.
Согласие 100%, уровень доказательности 1A

Положение 2
H. pylori играет этиологическую роль в развитии аденокарциномы зоны желудочно-пищеводного соединения.
Согласие 94%, уровень доказательности A1

менее значимо, чем влияние инфекции *H. pylori*. *H. pylori* и вирус Эпштейна – Барр – независимые факторы риска развития рака желудка. Остается неясным, связана ли коинфекция *H. pylori* и вируса Эпштейна – Барр с более высоким риском развития рака желудка, чем каждая из них в отдельности.

Новыми в этом консенсусе являются данные о том, что *H. pylori* ассоциирован с раком желудочно-пищеводного перехода, который квалифицирован как отдельная единица в классификации IARC [16]. Ряд исследований убедительно показали, что существует по крайней мере два основных этиологических фактора для аденокарциномы желудочно-пищеводного перехода: первый – воспаление, вызванное рефлюксом, второй – воспаление слизистой оболочки желудка, в том числе слизистой оболочки кардиального отдела, вызванное главным образом инфекцией *H. pylori* [17–20].

Эндоскопия с биопсией рекомендуется бессимптомным пациентам с семейным анамнезом рака желудка (не относится к наследственному раку желудка) в возрасте 45 лет и старше, а также лицам в возрасте старше 50 лет. В ряде



* Высокая доза ИПП (или вонопрозана, если доступно) и амоксициллин.

Примечание. Квадротерапия с висмутом: ИПП, висмут, тетрациклин и метронидазол. Трехкомпонентная терапия с кларитромицином: ИПП, кларитромицин и амоксициллин. Используется только в случае, если доказана местная эффективность или если известен уровень чувствительности к кларитромицину. Квадротерапия без висмута (сопутствующая): ИПП, кларитромицин, амоксициллин и метронидазол. Квадротерапия с левофлоксацином: ИПП, левофлоксацин, амоксициллин и висмут. Трехкомпонентная терапия с левофлоксацином – то же самое, но без висмута. В случаях высокой (> 15%) устойчивости к фторхинолонам используются комбинация висмута с другими антибиотиками, высокая или двойная доза ИПП и амоксициллина или рифабутин.

Алгоритм эмпирического лечения *H. pylori* первой линии, а также терапии спасения (когда тест на чувствительность к антибиотикам недоступен) в регионах с низкой устойчивостью (< 15%) к кларитромицину (А) и регионах с высокой (> 15%) или неизвестной устойчивостью к кларитромицину (Б)



NB

Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактика

Положение 3

Воздействие факторов внешней среды второстепенно по отношению к роли инфекции *H. pylori*.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 4

Наследственный рак желудка является отдельной болезнью. Роль инфекции *H. pylori* в клиническом течении заболевания еще предстоит выяснить.

Согласие 100%, уровень доказательности D2

Положение 5

Тяжелая атрофия (OLGA III–IV) при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией при аутоиммунном гастрите.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 6

H. pylori и вирус Эпштейна – Барр являются независимыми факторами риска рака желудка. Остается неясным, связана ли коинфекция *H. pylori* и вируса Эпштейна – Барр с более высоким риском рака желудка, чем любая из них по отдельности.

Согласие 97%, уровень доказательности C2

Положение 7

Эрадикация *H. pylori*: а) устраняет активную воспалительную реакцию при хроническом активном неатрофическом гастрите; б) предотвращает дальнейшее прогрессирование атрофии и кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом гастрите.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 8

Эрадикация *H. pylori* может обратить вспять атрофию желудка и в некоторой степени кишечную метаплазию, а также остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита до рака у части пациентов.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 9

Эрадикация *H. pylori* дает шанс для предотвращения рака желудка в любом совершеннолетнем возрасте. Величина пользы уменьшается с возрастом.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 10

Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна для профилактики рака желудка до развития тяжелого хронического атрофического гастрита.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 11

Диагностические тесты для скрининга *H. pylori* с целью профилактики рака желудка желательны должны быть неинвазивными.

Согласие 89%, уровень доказательности C2

Положение 12

Если для диагностики *H. pylori* использован серологический метод, перед началом терапии требуется дополнительный тест (уреазный дыхательный тест, тест на моноклональный антиген в стуле), подтверждающий текущую инфекцию.

Согласие 91%, уровень доказательности A2

Положение 13

Эндоскопия с биопсией рекомендуется бессимптомным пациентам с семейным анамнезом рака желудка (не относится к наследственному раку желудка) в возрасте 45 лет и старше.

Согласие 89%, уровень доказательности C2

Положение 14

Бессимптомные лица в возрасте старше 50 лет считаются уязвимыми

западных стран программы скрининга колоректального рака начинаются в возрасте 50 лет. В это время примерно у 10% пациентов, инфицированных *H. pylori*, уже могут иметь место предраковые поражения желудка (атрофия, кишечная метаплазия). Распространенность поздних предопухолевых поражений в Европе в старшей возрастной группе достигает 19% [21–24]. Для снижения затрат и повышения качества скрининг и лечение инфекции *H. pylori* можно сочетать со скринингом колоректального рака в странах со средним и высоким риском развития рака желудка.

Эндоскопическое исследование с проведением биопсии слизистой оболочке желудка для стадирования гастрита необходимо для оценки риска развития рака желудка. Тяжелая атрофия (OLGA/OLGIM III–IV) вследствие гастрита, вызванного *H. pylori*, несет гораздо более высокий риск рака желудка по сравнению с атрофией при аутоиммунном гастрите. Пациенты с поздними стадиями атрофического гастрита (тяжелые атрофические изменения или кишечная метаплазия как в антральном отделе, так и в теле желудка, OLGA/OLGIM III–IV) должны проходить высококачественную эндоскопию каждые три года [25, 26].

Вопреки ранним сообщениям, в которых атрофия желудка и кишечная метаплазия рассматривались как точки невозврата, снижение риска рака желудка на 53% было обнаружено в популяции, в которой проводилась массовая эрадикация *H. pylori* и в которую также были включены пациенты с атрофическим гастритом. Эффект остановки прогрессирования атрофического гастрита в рак желудка после устранения *H. pylori* становится более очевидным, риск рака желудка снизился на 50 и 52% у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию рака желудка на ранней стадии [27, 28], и пациентов с предраковыми поражениями соответственно [29].

Особо подчеркивается, что для первичной профилактики рака желудка не существует такой же эффективной альтернативы эрадикации *H. pylori*. Исследования с добавлением антиоксидантов в пищу имели некоторые незначительные эффекты в снижении заболеваемости раком желудка в долгосрочном дальнейшем исследовании [30, 31]. В настоящее время нет ответа на вопрос, являются ли витамины и другие антиоксидантные добавки полезными для предотвращения прогрессирования предопухолевых изменений (атрофия и кишечная метаплазия). Аспирин, ингибиторы ЦОГ-2, метформин и статины – потенциальные кандидаты на снижение злокачественного прогрессирования предраковых изменений за счет хорошо задокументированных антипролиферативных механизмов. Однако окончательные данные клинических



испытаний отсутствуют [32]. Стратегией выбора при ведении лиц из группы высокого риска после эрадикации *H. pylori* является эндоскопическое наблюдение через регулярные промежутки времени.

С учетом эпидемиологической значимости инфекции *H. pylori*, нагрузки, вызванной раком желудка, на жизнь отдельного человека и экономику здравоохранения, высокого уровня антибиотикорезистентности крайне актуальной является разработка терапевтической вакцины против *H. pylori*.

Рабочая группа 5. *Helicobacter pylori* и микробиота желудка

Накопленные данные о роли микробиоценоза за время после публикации консенсуса Маастрихт V расширили наше представление о взаимодействии *H. pylori* и микробиоты желудка.

В желудке располагается хорошо адаптированное нише-специфическое микробиологическое сообщество [33]. Желудок человека колонизирован другими микроорганизмами кроме *H. pylori*, которые в совокупности известны как микробиом желудка. Его состав зависит от физиологических условий в этой уникальной экологической нише. Несколько исследований указывают на отчетливую микробную картину желудка с преобладанием *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Streptococcus* в качестве наиболее доминирующего рода. *H. pylori* существенно влияет на состав микробиоты желудка. Изменение состава микробиома желудка ассоциировано не только с инфицированием *H. pylori*, но и с модуляцией кислотной продукции как под воздействием антисекреторных средств, так и в результате прогрессирования хронического гастрита на всех этапах каскада Корреа.

Воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочное влияние на кишечную микробиоту. Данные, полученные на животных моделях у младенцев и детей, позволяют предположить, что антибиотики вызывают изменения в составе и функциях микробиоты, которые могут сохраняться в течение многих лет. У младенцев воздействие антибиотиков связано с первоначальным снижением разнообразия микробиоты и влияет на обилие нескольких видов бактерий. Изменение микробиоты, вызванное макролидами, связано с повышенным риском развития астмы и увеличения веса. Изменения микробиоты у детей сохраняются спустя месяцы после применения антибиотиков, полная «перезагрузка» состава микробиоты в сторону «исходного» состава маловероятна. Метаанализ когортных исследований показал, что воздействие разных классов антибиотиков связано с различными рисками развития воспалительных заболеваний кишечника. Применение антибиотиков является важным фактором

NB

Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактика

и подверженными повышенному риску рака желудка по сравнению с более молодыми.

Согласие 97%, уровень доказательности 1A

Положение 15

Программы популяционного тестирования и лечения *H. pylori* для профилактики рака желудка требуют осторожности при выборе антибиотиков, чтобы свести к минимуму развитие устойчивости к противомикробным препаратам.

Согласие 95%, уровень доказательности 1B

Положение 16

Широкое использование эрадикационной терапии против *H. pylori* с целью профилактики рака желудка не приводит к увеличению других тяжелых патологий.

Согласие 84%, уровень доказательности B2

Положение 17

Популяционная стратегия тестирования и лечения *H. pylori* обеспечивает дополнительные преимущества за счет предотвращения другой гастродуоденальной патологии.

Согласие 94%, уровень доказательности A1

Положение 18

Методы скрининга для профилактики рака желудка (неинвазивные или эндоскопические) могут применяться в сочетании со скринингом колоректального рака.

Согласие 81%, уровень доказательности C2

Положение 19

Популяционная программа тестирования и лечения *H. pylori* экономически эффективна в популяциях со средней или высокой заболеваемостью раком желудка.

Согласие 97%, уровень доказательности A1

Положение 20

Наблюдение через регулярные промежутки времени и с использованием протоколов эндоскопии с забором биоптатов является обязательным для пациентов с тяжелым атрофическим гастритом (OLGA III–IV).

Согласие 97%, уровень доказательности B1

Положение 21

Эрадикация *H. pylori* обязательна для снижения риска метасиндромного рака желудка после лечебной эндоскопической резекции или субтотальной резекции желудка на ранней стадии рака желудка.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 22

Медикаментозная и специальная диетическая химиопрофилактика не может быть рекомендована пациентам с тяжелой атрофией желудка или кишечной метаплазией (OLGA III–IV) после эрадикации *H. pylori*.

Согласие 100%, уровень доказательности C2

Положение 23

Популяционные программы тестирования и лечения *H. pylori* должны быть нацелены на особые потребности на региональном уровне (то есть выбор соответствующих инструментов скрининга, схем эрадикации, наблюдения).

Согласие 94%, уровень доказательности D1

Положение 24

Популяционные программы тестирования и лечения *H. pylori* должны быть интегрированы в приоритеты здравоохранения, особенно в регионах со средней и высокой заболеваемостью раком желудка.

Согласие 94%, уровень доказательности B1



NB

Рабочая группа 4. Рак желудка и профилактика

Положение 25

Использование генетических и эпигенетических маркеров для оценки риска рака желудка и прогрессирования рака желудка в клинической практике требует дальнейшей проверки.

Согласие 100%, уровень доказательности D2

Положение 26

Предпочтительно использовать эндоскопию с улучшенным изображением при эндоскопическом скрининге дисплазии и раннего рака желудка.

Согласие 100%, уровень доказательности A1

Положение 27

По-прежнему существует потребность в профилактической и/или терапевтической вакцине.

Согласие 100%, уровень доказательности C1

NB

Рабочая группа 5. *Helicobacter pylori* и микробиота желудка

Положение 1

Воздействие антибиотиков в раннем возрасте оказывает долгосрочное воздействие на кишечную микробиоту.

Согласие 100%, уровень доказательности B2

Положение 2

Желудок человека колонизирован другими бактериями помимо *H. pylori*, так называемый микробиом желудка.

Согласие 94%, уровень доказательности A1

Положение 3

Бактерии желудка, отличные от *H. pylori*, также могут влиять на изменения, связанные с *H. pylori*.

Согласие 91%, уровень доказательности B2

Положение 4

Виды *Helicobacter*, не относящиеся к *H. pylori*, могут вызывать заболевания желудка у человека.

Согласие 91%, уровень доказательности C2

Положение 5

Эрадикационная терапия *H. pylori* может способствовать отбору резистентных штаммов микробиоты кишечника.

Согласие 89%, уровень доказательности B2

Положение 6

Доказано, что некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией *H. pylori*.

Согласие 89%, уровень доказательности A2

Положение 7

Некоторые пробиотики могут благотворно влиять на эрадикацию *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов, связанных с антибиотиками.

Согласие 80%, уровень доказательности B2

Положение 8

Лечение антибиотиками по другим причинам может привести к формированию резистентных штаммов *H. pylori*.

Согласие 97%, уровень доказательности B2

Положение 9

Ротовая полость может влиять на состав микробиоты желудка.

Согласие 86%, уровень доказательности A2

риска развития болезни Крона у детей младше 18 лет. Разница между детьми, ранее не принимавшими антибиотики, и детьми, получавшими лечение, уменьшается с возрастом.

Лечение антибиотиками значительно обогатило гены устойчивости к антибиотикам. В этой связи отмечается, что эрадикационная терапия *H. pylori* может способствовать отбору резистентных штаммов микробиоты кишечника. При этом лечение антибиотиками по другим причинам может привести к формированию резистентных штаммов *H. pylori*.

Подчеркивается, что только некоторые пробиотики эффективны в уменьшении побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванных эрадикационной терапией. Пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию *H. pylori* за счет уменьшения побочных эффектов, вызванных антибиотиками. Кроме того, пробиотики ингибируют *H. pylori* несколькими путями, включая выработку антимикробных веществ или конкуренцию с *H. pylori* за колонизацию и выживание. Различные метаанализы рандомизированных контролируемых исследований оценивали эффективность пробиотиков в повышении эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*, демонстрируя в целом положительные результаты [34–40], но преимущества показаны только для определенных штаммов *Lactobacillus* [34, 35, 38], бифидобактерий [34, 35] и *S. boulardii* [35].

Заключительный блок итогового документа содержит задачи на ближайшие пять лет:

- ✓ миссия глобальной профилактики рака желудка;
- ✓ необходимость лучше понимать и контролировать устойчивость к антибиотикам, которая продолжает резко расти;
- ✓ усовершенствование потенциальных методов лечения/комбинаций, включая достижение оптимального подавления кислотности.

Наконец, остается надежда на новые антибиотики. Понимание роли желудочного микробиома расширяется, и введение селективных пробиотиков может сыграть свою роль.

Заключение

Представленные широкой медицинской общественности обновленные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, определяют наилучшие подходы к ведению пациентов, инфицированных *H. pylori*, на предстоящий пятилетний период. Основные положения консенсуса, основанные на результатах научных исследований, носят прежде всего практическую направленность и позволяют реализовать в клинической практике достижения с максимальным уровнем доказательности данных.



Глубокий анализ положений консенсуса с учетом региональных особенностей, включая данные о резистентности к антибиотикам, возможность общественного здравоохранения и доступность диагностических методов и лекарственных препаратов, мониторинг реальной клинической практики становятся сегодня необходимой частью реализации рекомендаций Маастрихт VI. Крайне важно консолидировать наши усилия в дальнейшем изучении наиболее актуальных аспектов, прежде всего профилактики рака желудка, оценки резистентности *H. pylori* к антибиотикам и роли модуляции микробиома при лечении заболеваний, ассоциированных с этой инфекцией. ●

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762.
2. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64: 1353–1367.
3. Venerito M., Schneider C., Costanzo R., et al. Contribution of *Helicobacter pylori* infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47: 1464–1471.
4. Zorniak M., Sirtl S., Mahajan U.M., et al. Influence of COVID-19 pandemic on endoscopic procedures in two European large-capacity endoscopy units: 'Keep calm, keep safe and scope on?' *Dig. Dis.* 2021; 39: 540–548.
5. Kuzuu K., Misawa N., Ashikari K., et al. Gastrointestinal cancer stage at diagnosis before and during the COVID-19 pandemic in Japan. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4: e2126334.
6. Repici A., Aragona G., Cengia G., et al. Low risk of COVID-19 transmission in GI endoscopy. *Gut*. 2020; 69: 1925–1927.
7. Graham D.Y., Runke D., Anderson S.Y., et al. Citric acid as the test meal for the 13C-urea breath test. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1214–1217.
8. Leodolter A., Dominguez-Munoz J.E., Von Arnim U., Malfertheiner P. Citric acid or orange juice for the 13C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13: 1057–1062.
9. Graham D.Y. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9.
10. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019; 91: 16–24.
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: 12–18.
12. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 52–59.
13. 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: e98–e108.
14. 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: 89–98.
15. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70: 40–54.
16. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. WHO Press, 2010. 4th ed.
17. Cavaleiro-Pinto M., Peleteiro B., Lunet N., Barros H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011; 22: 375–387.
18. McColl K.E., Going J.J. Aetiology and classification of adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction/cardia. *Gut*. 2010; 59: 282–284.
19. Derakhshan M.H., Malekzadeh R., Watabe H., et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut*. 2008; 57: 298–305.
20. Hansen S., Vollset S.E., Derakhshan M.H., et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007; 56: 918–925.
21. Sipponen P., Graham D.Y. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42: 2–10.
22. Roman L.D., Lukyanchuk R., Sablin O.A., et al. Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic Gastritis in a Population-based Screening with Serum Biomarker Panel (GastroPanel(R)) in St. Petersburg. *Anticancer Res.* 2016; 36: 4129–4138.



23. Tepes B., Seruga M., Vujasinovic M., et al. Premalignant gastric lesions in patients included in national colorectal cancer screening. *Radiol. Oncol.* 2018; 52: 7–13.
24. Selgrad M., Bornschein J., Kandulski A., et al. Combined gastric and colorectal cancer screening – a new strategy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19.
25. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51: 365–368.
26. Saka A., Yagi K., Nimura S. OLGA- and OLGIM-based staging of gastritis using narrow-band imaging magnifying endoscopy. *Dig. Endosc.* 2015; 27: 734–741.
27. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1085–1095.
28. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 392–397.
29. Li W.Q., Zhang J.Y., Ma J.L., et al. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ.* 2019; 366: 15016.
30. Ma J.L., Zhang L., Brown L.M., et al. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104: 488–492.
31. Correa P., Fontham E.T., Bravo J.C., et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 1881–1888.
32. Cheung K.S., Leung W.K. Risk of gastric cancer development after eradication of Helicobacter pylori. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2018; 10: 115–123.
33. Schulz C., Schutte K., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and other gastric microbiota in gastroduodenal pathologies. *Dig. Dis.* 2016; 34: 210–216.
34. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e111030.
35. Lv Z., Wang B., Zhou X., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* 2015; 9: 707–716.
36. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 155–168.
37. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47: 25–32.
38. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2013; 105: 445–453.
39. Zhou B.G., Chen L.X., Li B., et al. Saccharomyces boulardii as an adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter.* 2019; 24: e12651.
40. Zhang M., Zhang C., Zhao J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotic-supplemented therapy on the eradication of H. pylori and incidence of therapy-associated side effects. *Microb. Pathog.* 2020; 147: 104403.

The Consensus Maastricht VI Is Published: What's New?

D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corr.-Mem. of RAS⁴

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

³ Tver State Medical University

⁴ Omsk State Medical University

Contact person: Dmitry S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

The analysis of the most important changes and the translation into Russian of the provisions of the Maastricht VI Consensus published in August 2022 are presented. The main provisions of the consensus are based on the results of scientific research and are primarily practical. They take into account regional peculiarities, local data on the resistance of Helicobacter pylori to antibiotics, and public health opportunities. Monitoring of the actual clinical practice of H. pylori diagnosis and treatment becomes a necessary part of the implementation of the recommendations of Maastricht VI.

Key words: Maastricht VI, Helicobacter pylori, diagnosis and treatment of H. pylori



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

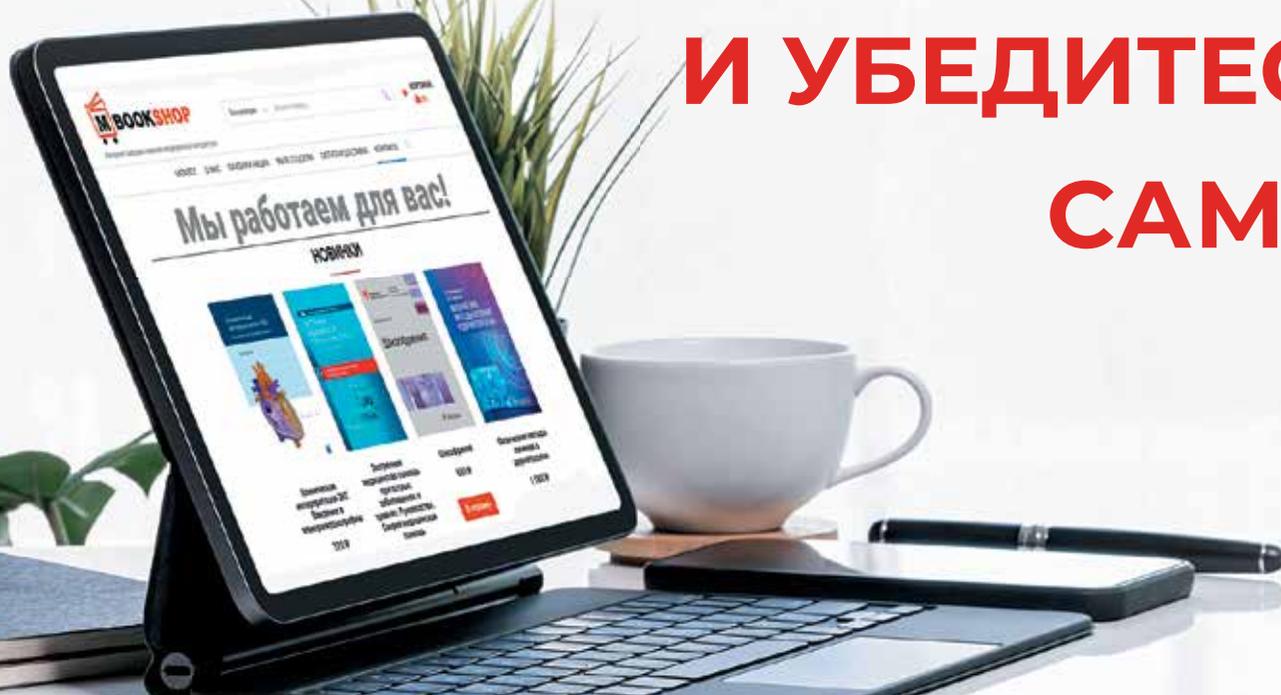
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение

С.Н. Мехтиев, д.м.н., проф.^{1,2}, О.А. Мехтиева, к.м.н.², О.М. Берко^{1,2}

Адрес для переписки: Сабир Насрединович Мехтиев, sabirm@mail.ru

Для цитирования: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 86–92.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-86-92

В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии и патогенеза поражения печени при новой коронавирусной инфекции, а также возможности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, поражение печени, эпидемиология, патогенез

Введение

В декабре 2019 г. в г. Ухане (Китай) был обнаружен новый коронавирус, названный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), впоследствии ставший причиной пандемии COVID-19 (от англ. COroonaVIrus Disease 2019). К маю 2022 г. во всем мире от новой коронавирусной инфекции (НКИ) умерло 6,26 млн человек. В России данный показатель составил около 370 тыс. [1]. Помимо поражения респираторной системы SARS-CoV-2 обуславливает развитие патологических изменений и в других органах. Как показали результаты исследований, у пациентов с COVID-19 могут возникать отклонения в работе печени различной степени выраженности.

Эпидемиология поражения печени при COVID-19

Дисфункция печени при COVID-19 чаще развивается у мужчин, пожилых людей и лиц с более высоким индексом массы тела. Нарушения функции печени, по данным лабораторных исследований, затрагивают более одной трети стационарных пациентов, ухудшая их прогноз, увеличивая риск тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и удлиняя продолжительность госпитализации [2].

Согласно обзорным данным Y. Cai и соавт., для оценки функции печени у пациентов с НКИ чаще используют уровни печеночных трансаминаз, билирубина и альбумина. Аномальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) выявляются у 11,0–56,3% пациентов с COVID-19, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 15,0–86,8%, общего билирубина – у 2,7–30,6%. При этом предшествующее заболевание печени имеют всего 2–11% таких пациентов [3].

В исследовании N. Chen и соавт. с участием 99 пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 повышение уровней

АЛТ, АСТ и билирубина наблюдалось в 28, 35 и 18% случаев соответственно. В то же время гипоальбуминемия зарегистрирована у 98% больных [4].

В работе J. Wang и соавт. среди 228 пациентов с COVID-19 без предшествующего хронического заболевания печени (ХЗП) нарушения функции органа отмечались у 129 (56,3%) пациентов, в том числе повышение уровней АЛТ – у 36,8% больных, АСТ – у 25,4%, общего билирубина – 25,9%, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – у 29,5% пациентов [5]. При этом степень отклонения печеночных показателей от нормальных значений, согласно ряду исследований, коррелирует с тяжестью заболевания НКИ. Например, в публикации С. Huang и соавт. сообщается, что среди пациентов, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), высокие уровни аминотрансфераз имели место у 62% больных, а среди пациентов, находившихся не в ОРИТ, – у 25% [6].

В большом многоцентровом исследовании аномально повышенные уровни АЛТ выявлены у 28,1% пациентов в критическом состоянии и 19,8% – в некритическом, АСТ – у 39,4 и 18,2% больных соответственно [7].

По данным A. Gupta и соавт., картина гепатоцеллюлярного повреждения может наблюдаться у 14–53% госпитализированных пациентов в критическом состоянии. При этом уровень аминотрансфераз повышается, как правило, не более чем в пять раз относительно верхней границы нормы [8].

В японском когортном исследовании, посвященном COVID-19, пациентов разделили на группы легкой, средней и тяжелой степени на основании тяжести пневмонии и желудочно-кишечных симптомов. По итогам подсчетов пиковые уровни аминотрансфераз были стратифицированы в соответствии с тяже-



стью состояния. Так, у пациентов с легким течением COVID-19 медиана АСТ составила 28 МЕ/л, медиана АЛТ – 33 МЕ/л, у пациентов со средней степенью тяжести – 48 и 47,5 МЕ/л соответственно, у пациентов с тяжелым течением НКИ – 109 и 106 МЕ/л соответственно [9].

В метаанализ К. Wijarnpreecha и соавт. было включено 64 исследования с участием 11 245 пациентов с COVID-19. Глобальная распространенность повышенного уровня АСТ составила 23,2%, АЛТ – 21,2%, общего билирубина – 9,7%, ГГТП – 15,0%, щелочной фосфатазы (ЩФ) – 4,0%. Среди пациентов с тяжелым течением НКИ повышение уровня АСТ наблюдалось значительно чаще – около 45,5% случаев, при нетяжелом течении – 15,0%. Сопутствующее ХЗП при этом регистрировалось у 37,6% пациентов с COVID-19 [10]. Другой систематический обзор и метаанализ 24 исследований, включавший суммарно 12 882 пациентов с COVID-19, выявил повышение уровней АСТ в 41,1% и АЛТ в 29,1% случаев. Средняя распространенность сопутствующих ХЗП составила 2,6%. Острое поражение печени (acute liver injury), связанное с COVID-19, было диагностировано у 26,5% больных (в разных исследованиях, вошедших в данный метаанализ, критерии острого поражения печени варьировали: оценивалось наличие желтухи и повышение печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин) определенной кратности). При этом наличие исходной коморбидной патологии печени, по результатам данного метаанализа, существенно не влияло на прогноз. В то же время прочие состояния были значимо связаны с более высокими шансами неблагоприятных исходов. В частности, острое поражение печени увеличивало риски таких исходов на 68%, повышение уровня АЛТ – на 85%, а повышение уровня АСТ – практически в три раза [11].

В исследовании с участием 2073 пациентов также установлено, что повышенные уровни АСТ и прямого билирубина служат независимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19 [12].

В крупной международной когорте из 745 пациентов с ХЗП и циррозом печени из 29 стран с использованием регистров SECURE-Cirrosis и COVID-Нер показано, что исходное алкогольное поражение печени – единственная этиология, достоверно повышающая риск смерти на 79% у пациентов с COVID-19. Наличие цирроза печени, а также его тяжесть значимо влияли на прогноз таких больных (таблица) [13].

А.М. Moon и соавт. определили исходный класс цирроза печени по шкале Чайлда – Пью как значимый предиктор смертности у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [14].

Механизмы повреждения печени при COVID-19

Как известно, SARS-CoV-2 характеризуется тропностью к клеткам, экспрессирующим рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Для проникновения в клетку вирусом используется клеточная трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), которая расщепляет S-протеин (Spike-белок) SARS-CoV-2 [15]. В печени такие рецепторы выявляются на холангиоцитах и в меньшей степени на гепатоцитах [16].

По данным М. Ду, экспрессия ACE2 в клетках желчных протоков в 20 раз превышает таковую в клетках печени [17]. Х. Chai и соавт. установили, что уровни экспрессии ACE2 в холангиоцитах сопоставимы с таковыми в альвеолярных клетках легких [18]. В исследовании Y. Wang электронная микроскопия печени двух умерших пациентов с COVID-19 позволила определить вирусные структуры в гепатоцитах, отчетливо напоминающие вирионы SARS-CoV-2. Однако для подтверждения прямого цитопатического действия вируса на гепатоциты требуются дальнейшие исследования [19].

Для оценки влияния SARS-CoV-2 на гепатоциты проводилось их заражение *in vitro*. Через 24 часа после инфицирования количество геномной РНК SARS-CoV-2, по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР), резко увеличивалось, что подтверждалось иммуногистохимическим исследованием. Аналогичные результаты репликации вируса получены при заражении *in vitro* холангиоцитов взрослого человека, причем сами холангиоциты формировали синцитии (ткань с неполным разграничением клеток, при котором обособленные участки цитоплазмы с ядрами связаны между собой цитоплазматическими мостиками) (рис. 1) [20, 21]. Эти наблюдения показывают, что клетки печени человека могут быть восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 *in vitro*, и предполагают, что репликация вируса также может происходить *in vivo*. Несмотря на значительно более высокую экспрессию ACE2 в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами, до сих пор нет прямых доказательств холангиоцеллюлярной инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 [15]. Повышенные уровни ЩФ и ГГТП косвенно свидетельству-

Смертность после заражения SARS-CoV-2 в зависимости от исходной стадии заболевания печени и уровня медицинской поддержки

Заболевание	Смертность, %		
	после госпитализации	после поступления в ОРИТ	после инвазивной ИВЛ
ХЗП без цирроза	8	20	21
Цирроз печени стадии А	22	40	52
Цирроз печени стадии В	39	62	74
Цирроз печени стадии С	54	79	90

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

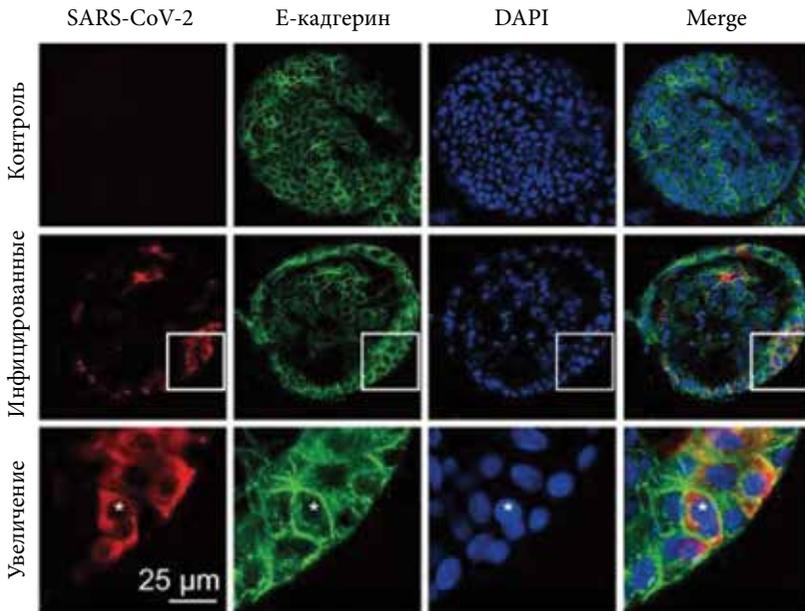


Рис. 1. Иммунофлуоресцентное окрашивание на нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 и E-кадгерин в органоидах протоков печени человека (столбцы: иммунофлуоресцентные красители для нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2, E-кадгерина, DAPI (связывается с нуклеиновыми кислотами, окрашивая тем самым ядра), Merge (совмещение трех красителей); строки: контроль (не инфицированные вирусом SARS-CoV-2 холангиоциты), инфицированные холангиоциты (подверглись слиянию мембран и образовали синцитии – видны при увеличении))

ют о повреждении холангиоцитов коронавирусом, но большинство наблюдений показали, что аномальные уровни АСТ и АЛТ при НКИ встречаются чаще. Исследователи предполагают, что повреждение клеток желчных протоков, вызванное SARS-COV-2, приводит к их компенсаторной гиперплазии, что в свою очередь активирует экспрессию рецептора ACE2 в гепатоцитах, обуславливая возможность их инфицирования и возникновения гепатоцеллюлярного поражения [17].

Вместе с тем холангиопатия рассматривается как одно из поздних осложнений тяжелой формы COVID-19 с потенциалом прогрессирующего поражения желчевыводящих путей и печеночной недостаточности. Появление клинико-лабораторных симптомов холестаза наблюдалось у пациентов разного возраста (25–75 лет) после тяжелой НКИ (обычно с госпитализацией в ОРИТ) в течение нескольких месяцев после выздоровления (1–6 месяцев, в среднем через три-четыре месяца). Заболеваний печени в анамнезе до COVID-19 не было, другие возможные причины поражения исключались, в связи с чем в настоящее время подобные изменения рассматриваются как вторичный склерозирующий холангит. При обследовании 12 таких пациентов с холангиопатией при магнитно-резонансной холангиопакреатографии были выявлены: углубление внутрипеченочных протоков (11 (92%) пациентов), утолщение стенки желчных протоков с усилением (7 (58%)) и высокий сигнал перибиллиарной диффузии (10 (83%) пациентов). Биопсия печени у четырех пациентов показыва-

ла острую и/или хроническую обструкцию крупных желчевыводящих протоков без явного их сужения. Прогрессирующий характер течения патологии зафиксирован рентгенологически [22].

Необходимо отметить, что в исследованиях как у мышей, так и у человека выявлена повышенная экспрессия ACE2 в гепатоцитах при наличии фиброза и цирроза печени, а гипоксия, характерная для тяжелых случаев COVID-19, стала основным регулятором гепатоцеллюлярной экспрессии ACE2 [23, 24]. На экспрессию ACE2 в печени могут влиять и воспалительные процессы. Так, в отношении других органов показано, что воспаление увеличивает экспрессию ACE2 и TMPRSS2, поэтому можно предположить, что исходный воспалительный процесс в печени также способствует ее инфицированию коронавирусом [25, 26]. В то же время провоспалительная среда, вызванная прямым или косвенным повреждением гепатоцитов и холангиоцитов на фоне COVID-19, может проложить путь для активации звездчатых клеток печени с последующей индукцией фиброза, что особенно важно для пациентов с исходными ХЗП. Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повреждение печени, связанное с SARS-CoV-2, обычно является легким и преходящим, требуются длительные наблюдения, чтобы исключить фиброз печени как потенциальное долгосрочное последствие COVID-19, особенно при наличии предшествующего заболевания печени [15].

Кроме гепатоцитов и холангиоцитов рассматривались другие варианты мишеней для SARS-CoV-2 в печени, а именно эндотелиальные ACE2-негативные клетки синусоидов печени [27]. При этом рецептор ACE2 обнаружен в крупных венозных сосудах (включая портальную вену), что также обуславливает возможность их инфицирования [28]. Более того, уже описаны случаи эндотелиита крупных внутрипеченочных сосудов, вызванного SARS-CoV-2 [29, 30].

Ряд исследователей считают, что повреждение печени при COVID-19 вторично по отношению к иммунной дисрегуляции, цитокиновому шторму, развитию эндотелиопатии с ишемическим повреждением, лекарственному поражению печени или их комбинации. Ишемические, гиперкоагуляционные и гипервоспалительные состояния, но не повреждение печени как таковое служат независимыми предикторами смерти у пациентов с COVID-19 [31].

В проспективном клинико-патологическом исследовании участвовали 11 больных COVID-19 из Австрии. Согласно данным гепатобиопсии, у всех пациентов наблюдалась пролиферация клеток Купфера, у восьми – хронический венозный застой в печени. Другие гистопатологические изменения включали стеатоз печени, портальный фиброз, лимфоцитарные инфильтраты и пролиферацию протоков, лобулярный холестаз и острый некроз клеток печени вместе с тромбозом центральных вен [8].

По данным T. Marjot и соавт., в посмертных образцах клиновидной гепатобиопсии 48 пациентов, умерших от тяжелой коронавирусной пневмонии, SARS-CoV-2 был обнаружен путем гибридизации *in situ* в 68% образцов



печени. Гистологическая оценка также выявила сосудистые аномалии, характеризующиеся портальными венозными и синусоидальными микротромбозами (100%), микровезикулярным и макровезикулярным стеатозом (50%), легким портальным воспалением (66%) и портальным фиброзом (60%). Возможно, подобные изменения связаны с основным ХЗП – неалкогольной жировой болезнью печени, поскольку в данной когорте больных были широко распространены метаболические факторы риска, включая артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания. Выявление микровезикулярного стеатоза указывает на возможность лекарственного поражения печени. Обращало на себя внимание отсутствие гистологических признаков повреждения желчевыводящих путей. При электронной микроскопии ткани печени были визуализированы возможные коронавирусоподобные частицы в цитоплазме гепатоцитов в сочетании с набуханием митохондрий и апоптозом [13]. Несколько иные результаты, основанные на гистологическом исследовании печени 40 пациентов, умерших от осложнений COVID-19, получены S.M. Lagana и соавт. Наиболее частой находкой стал макровезикулярный стеатоз – 30 (75%) случаев. Умеренное дольковое некровоспаление (острый гепатит) и портальное воспаление обнаружены у 20 (50%) больных. Сосудистая патология, в том числе синусоидальные микротромбы, встречалась редко – 6 (15%) случаев. ПЦР ткани печени была положительной у 11 (55%) из 20 протестированных пациентов. При этом не отмечалось существенной корреляции между положительным результатом ПЦР и любыми гистологическими изменениями в печени, включая воспаление. Кроме того, стеатоз печени не коррелировал с индексом массы тела и диабетом и, вероятно, развился в период НКИ. Не прослеживалось связи между

острым гепатитом, по данным гистологического исследования, и уровнем аминотрансфераз крови, но наблюдалась тенденция к обнаружению острого гепатита при положительном результате ПЦР. Морфологически повреждение холангиоцитов не определялось при окраске гематоксилином и эозином, однако лабораторно холестаз выявлялся у 38% [32]. Общая схема патогенеза поражения печени при COVID-19 представлена на рис. 2.

Возможности профилактики и терапии ассоциированных с COVID-19 поражений печени

Поражение печени при COVID-19 имеет комплексный, многофакторный характер. В рамках повреждающего воздействия непосредственно со стороны SARS-CoV-2 необходимо учитывать такие факторы, как цитокиновый шторм, эндотелиопатия, гиперкоагуляция, а также прямое поражение вирусом гепатоцитов и/или холангиоцитов, в совокупности способствующие развитию воспаления и гипоксии в печени с последующей индукцией фиброгенеза. Общими патогномичными механизмами поражения печени при COVID-19 являются стеатоз, воспаление, холестаз и фиброз печени. Компенсация состояния предсуществующего ХЗП и тщательный подбор медикаментозной терапии с учетом патогномичных механизмов потенциальной гепатотоксичности лекарственных препаратов позволяют уменьшить риски неблагоприятных исходов при НКИ.

С 2020 г. урсодезоксихолевая кислота (УДХК) рассматривается медицинским сообществом в качестве первого средства для снижения и профилактики цитокинового шторма, вызванного COVID-19 [33]. Кроме того, мексиканские ученые в своем эксперименте доказали, что УДХК способна препятствовать

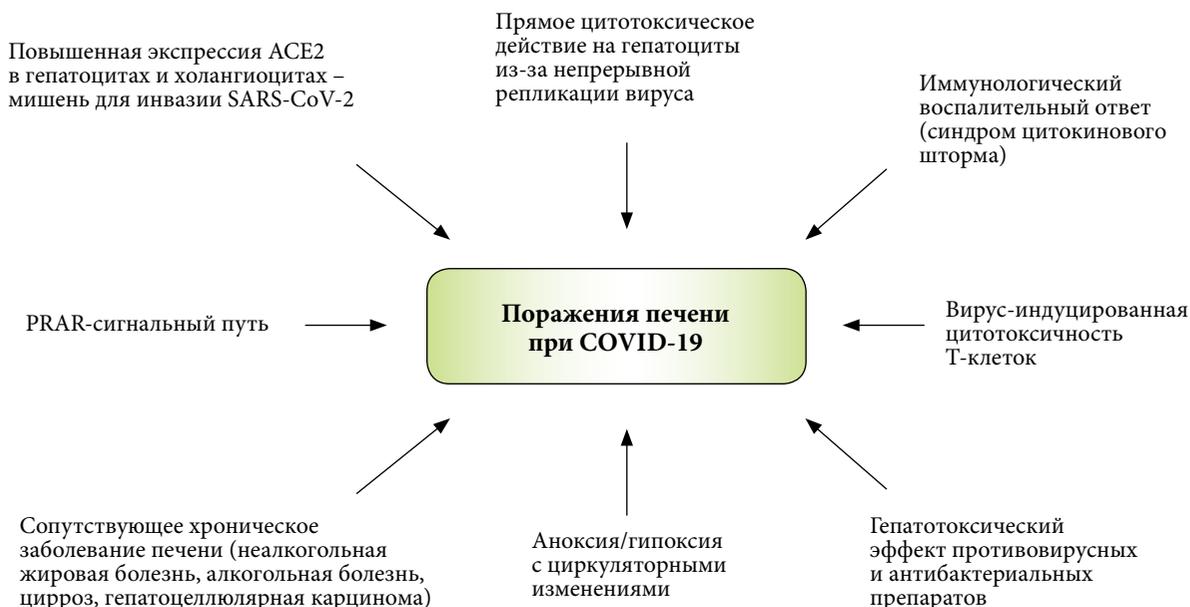


Рис. 2. Общая схема патогенеза поражения печени при COVID-19 (PPAR-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором; группа рецепторов клеточного ядра, функционирующих в качестве фактора транскрипции)

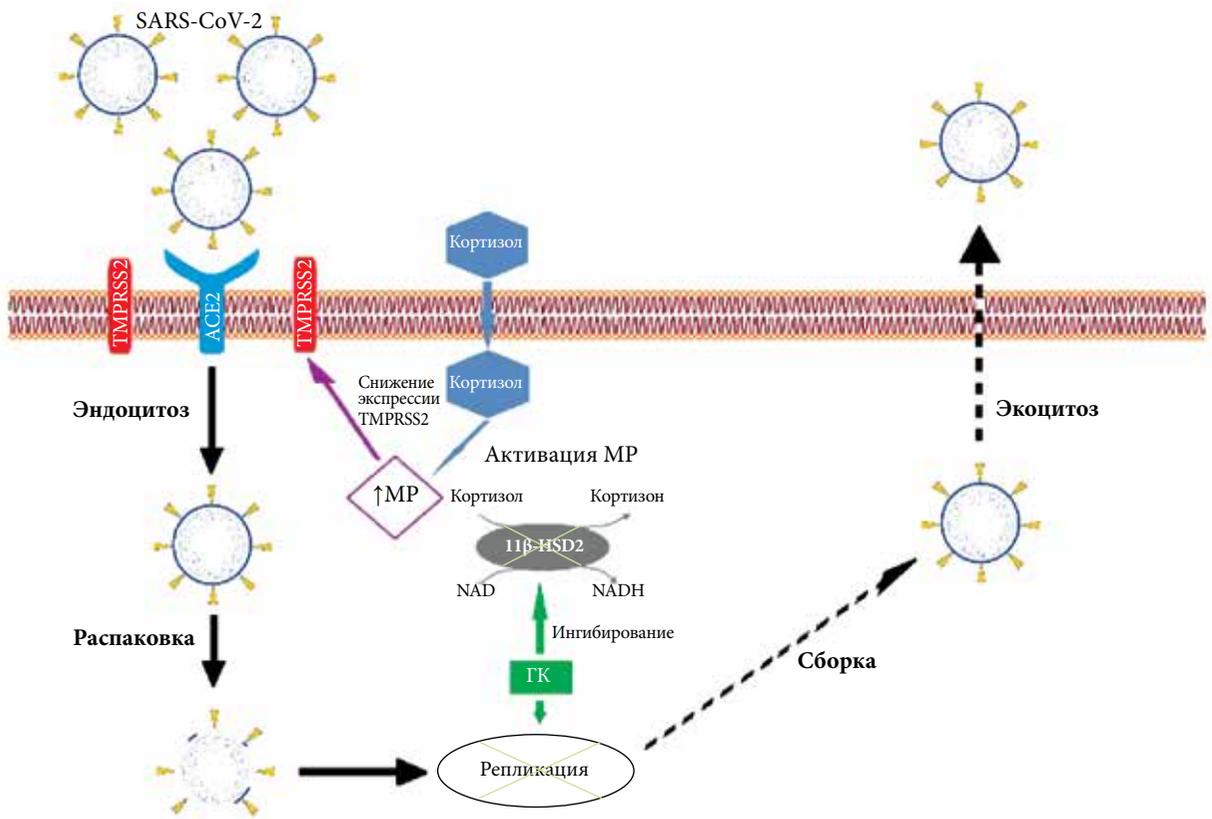


Рис. 3. Схематическое изображение влияния глицирризиновой кислоты на репликацию вируса SARS-CoV-2 (проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки, где он находит оптимальные условия для репликации, опосредуется рецептором ACE2 с кофактором TMPRSS2. Поскольку экспрессия ACE2 регулируется минералокортикоидными рецепторами (MP), глицирризиновая кислота внутри клетки ингибирует фермент 11β-HSD2, позволяя кортизолу активировать МР. Затем активация МР приводит к снижению экспрессии, вызывая подавление ACE2. Ингибирование 11β-HSD2 ограничивает доступ вируса к клетке и ингибирует его репликацию)

внедрению SARS-CoV2 в клетку человека за счет взаимодействия с S-протеином и мембранной моделью SARS-CoV-2, дестабилизируя взаимодействие вируса с его клетками-мишенями и препятствуя их инфицированию [34]. Введение УДХК в дозе 500 мг/сут защищает печень от повреждения, особенно если инфекция SARS-CoV-2 коррелирует с повышением уровней трансаминаз и общего билирубина в сыворотке [35]. Способность УДХК достоверно снижать уровень АЛТ описана в систематическом обзоре и метаанализе 2020 г. [36]. Кроме того, УДХК оказывает цитопротективный, антиапоптотический, антиоксидантный и антифибротический эффект на клетки печени [37, 38], что служит обоснованием ее назначения пациентам с COVID-19.

Для лечения пациентов с НКИ также рассматривается глицирризиновая кислота (ГК), которая влияет на SARS-CoV-2 несколькими путями. Один из них связан со снижением экспрессии TMPRSS2 за счет прямого ингибирования 11β-HSD2 (фермента 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа) и последующим снижением экспрессии ACE2. Другой путь связан с противовирусной активностью ГК, индуцируемой ею в клетках печени синтазы закиси азота, что вызывает ингибирование репликации вируса (рис. 3)

[39]. Показано, что ГК может связываться с S-протеином, блокируя взаимодействие вируса с клетками хозяина [40]. Кроме того, доказана дозозависимая эффективность ГК против SARS-CoV-2, реализуемая через ингибирование основной протеазы вируса, необходимой для его репликации [41].

Общие гепатопротективные возможности ГК обусловлены ее способностью связывать активные формы кислорода, восстанавливать работу митохондрий, уменьшать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижать воспаление через молекулы межклеточной адгезии, ферментные системы и факторы транскрипции, такие как NF-κB [39, 42]. ГК может подавлять COVID-19 благодаря своим антиоксидантным, противовирусным, противовоспалительным эффектам, особенно благодаря способности активировать иммунную систему, что реализуется преимущественно через интерлейкины 6 и 17, фактор некроза опухоли альфа, систему комплемента, интерфероны и ряд активных молекул (например, ICAM-1 – молекула клеточной адгезии 1, MMP9 – матриксная металлопротеиназа 9, TLR2 – толл-подобный рецептор 2) [43]. Кроме того, огромное значение имеет уникальное антифибротическое действие ГК на печень [44].



В России доступна фиксированная комбинация УДХК и ГК (препарат Фосфоглив® УРСО), доказавшая биоэквивалентность референтному препарату по УДХК с сопоставимым профилем безопасности [45]. Сочетание двух компонентов в составе препарата позволяет потенцировать положительные эффекты УДХК и ГК как в рамках противовирусного действия на SARS-CoV-2, так и в отношении фонового состояния печени, воздействуя на основные патогенетические механизмы поражения печени – стеатоз, воспаление, холестаза и фиброз.

Заключение

Поражение печени при COVID-19 достаточно частая проблема, которая связана с тяжестью НКИ и сопутствующим ХЗП, при этом она значимо

влияет на общий прогноз пациента. Механизмы, лежащие в основе печеночной дисфункции при COVID-19, изучены не до конца. Предполагают как прямое повреждение печени вирусом, так и вторичное влияние системных реакций (цитокинового шторма, эндотелиопатии, гиперкоагуляции) и применения гепатотоксических лекарственных препаратов.

Наиболее перспективным средством лечения пациентов с поражением печени на фоне COVID-19 представляется комбинация УДХК и ГК (препарат Фосфоглив® УРСО), характеризующаяся как противовирусным действием в отношении SARS-CoV-2, так и гепатопротекторным, противовоспалительным, антифибротическим. ☉

Литература

1. ourworldindata.org/coronavirus.
2. Cichoż-Lach H., Michalak A. Liver injury in the era of COVID-19. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (5): 377–390.
3. Cai Y., Ye L.P., Song Y.Q., et al. Liver injury in COVID-19: detection, pathogenesis, and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (22): 3022–3036.
4. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513.
5. Wang J., Zhu L., Xue L., et al. Risk factors of liver injury in patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu, China: a retrospective, multi-center study. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 3305–3311.
6. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720.
8. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26 (7): 1017–1032.
9. Kaneko S., Kurosaki M., Nagata K., et al. Liver injury with COVID-19 based on gastrointestinal symptoms and pneumonia severity. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0241663.
10. Wijarnpreecha K., Ungprasert P., Panjawan P., et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 33 (7): 990–995.
11. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhanc Y., et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2021; 21: 100273.
12. Ding Z.Y., Li G.X., Chen L., et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2021; 74 (6): 1295–1302.
13. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S., et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (5): 348–364.
14. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 705–708.
15. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int.* 2021; 41 (1): 20–32.
16. McConnell M.J., Kondo R., Kawaguchi N., Iwakiri Y. COVID-19 and liver injury: role of inflammatory endotheliopathy, platelet dysfunction, and thrombosis. *Hepatol. Commun.* 2022; 6: 255–269.
17. Du M., Yang S., Liu M., Liu J. COVID-19 and liver dysfunction: Epidemiology, association and potential mechanisms. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2022; 46 (2): 101793.
18. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. 2020 Preprint. *BioRxiv*, 2020 // doi.org/10.1101/2020.02.03.931766.
19. Wang Y., Liu S., Liu H., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2020; 73 (4): 807–816.
20. Yang L., Han Y., Nilsson Payant B.E., et al. A human pluripotent stem cell based platform to study SARS CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell Stem. Cell.* 2020; 27: 125–136.e7.
21. Zhao B., Ni C., Gao R., et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020; 11 (10): 771–775.
22. Faruqui S., Okoli F.C., Olsen S.K., et al. Cholangiopathy after severe COVID-19: clinical features and prognostic implications. *Am. J. Gastroenterol.* 2021; 116 (7): 1414–1425.



23. Paizis G., Tikellis C., Cooper M.E., et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005; 54: 1790–1796.
24. Huang Q, Xie Q, Shi C.C., et al. Expression of angiotensin-converting enzyme 2 in CCL4 induced rat liver fibrosis. *Int. J. Mol. Med*. 2009; 23: 717–723.
25. Suárez-Fariñas M., Tokuyama M., Wei G., et al. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2-related disease. *Gastroenterology*. 2021; 160 (1): 287–301.e20.
26. Gkogkou E., Barnasas G., Vougas K., Trougakos I.P. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators. *Redox Biol*. 2020; 36: 101615.
27. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol*. 2004; 203: 631–637.
28. Sonzogni A., Previtalli G., Seghezzi M., et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int*. 2020; 40: 2110–2116.
29. Varga Z, Flammer A.J., Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395: 1417–1418.
30. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 2020.
31. Sharma A., Jaiswal P, Kerakhan Y, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol*. 2021; 21: 100273.
32. Lagana S.M., Kudose S., Iuga A.C., et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod. Pathol*. 2020; 33 (11): 2147–2155.
33. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 109897.
34. Rodal Canales F.J., Pérez-Campos Mayoral L., Hernández-Huerta M.T., et al. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis. *Sci. Rep*. 2021; 11 (1): 22288.
35. Sivandzadeh G.R., Askari H., Safarpour A.R., et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9 (22): 6178–6200.
36. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2020; 29 (4): 696–705.
37. Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Баева Т.А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2018; 3: 54–59.
38. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *PMЖ*. 2017; 17: 1248–1257.
39. Stecanella L.A., Bitencourt A.P.R., Vaz G.R., et al. Glycyrrhizic acid and its hydrolyzed metabolite 18β-glycyrrhetic acid as specific ligands for targeting nanosystems in the treatment of liver cancer. *Pharmaceutics*. 2021; 13: 1792.
40. Li J, Xu D., Wang L., et al. Glycyrrhizic acid inhibits SARS-CoV-2 infection by blocking spike protein-mediated cell attachment. *Molecules*. 2021; 26 (20): 6090.
41. Van de Sand L., Bormann M., Alt M., et al. Glycyrrhizin effectively inhibits SARS-CoV-2 replication by inhibiting the viral main protease. *Viruses*. 2021; 13 (4): 609.
42. Tang Q, Cao Y, Xiong W, et al. Glycyrrhizic acid exerts protective effects against hypoxia/reoxygenation-induced human coronary artery endothelial cell damage by regulating mitochondria. *Exp. Ther. Med*. 2020; 20 (1): 335–342.
43. Zheng W, Huang X, Lai Y, et al. Glycyrrhizic acid for COVID-19: findings of targeting pivotal inflammatory pathways triggered by SARS-CoV-2. *Front. Pharmacol*. 2021; 12: 631206.
44. Bailly C., Vergoten G. Glycyrrhizin: an alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? *Pharmacol. Ther*. 2020; 214: 107618.
45. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. и др. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2021; 5: 102–110.

Liver Damage in COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Treatment

S.N. Mekhtiev, PhD, Prof.^{1,2}, O.A. Mekhtieva, PhD², O.M. Berko^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² Gastroenterological Center 'Expert', St. Petersburg

Contact person: Sabir N. Mekhtiev, sabirm@mail.ru

The article discusses the epidemiology and pathogenesis of liver damage in a new coronavirus infection, as well as the possibility of drug therapy.

Key words: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, liver damage, epidemiology, pathogenesis

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

Ежегодная научно-практическая конференция

Гастроэнтерология в клинических примерах

11 ноября 2022
Москва

Председатель: Минушкин Олег Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Главного медицинского управления Управления делами Президента Российской Федерации, вице-президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, вице-президент по ЦФО Научного общества гастроэнтерологов России

Место проведения: г. Москва, центральный дом учёных РАН, ул.Пречистенка, 16/2
Конференция проходит аккредитацию в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

Предварительная регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по тел. +7 (499) 728-06-38

Мед•практикум

EEC Medical
Educational Event Coordinator



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

² Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

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

Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: анализ современных рекомендаций

Э.Р. Валитова, к.м.н.¹, М.В. Чеботарева^{1,2}, О.И. Березина, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,3,4}

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Чеботарева М.В., Березина О.И., Бордин Д.С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: анализ современных рекомендаций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 94–99.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-94-99

В статье обобщены данные международных и российских рекомендаций по диагностике и лечению одного из самых распространенных заболеваний XXI в. – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), представлены показания к применению инструментальных методов и уточненные критерии диагностики ГЭРБ, описаны принципы лечения, в том числе при рефрактерной форме ГЭРБ. Особый акцент сделан на значимости манометрии пищевода и рефлюкс-мониторинга перед антирефлюксной хирургией. Перечислены показания для проведения антирефлюксных операций.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение, международные и российские рекомендации

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание, симптомы которого выявляются у 20–40% населения [1]. Недавно опубликованное многоцентровое исследование продемонстрировало высокую распространенность симптомов ГЭРБ у пациентов отечественных поликлиник – 34,2% [2]. До сих пор остаются спорными некоторые вопросы диагностики и лечения ГЭРБ. С внедрением новых методов выявления и терапии возникает потребность в систематизации полученных данных и их сопоставлении с ранее принятыми постулатами. В связи с этим цель данной работы – проанализировать российские и международные [3] рекомендации по диагностике и лечению ГЭРБ.

Определение

В Монреальском консенсусе 2006 г. ГЭРБ определена как заболевание, при котором рефлюкс содержимого желудка в пищевод вызывает беспокоящие симптомы и/или осложнения [4]. Это определение в той или иной модификации приведено в международных и российских рекомендациях [5, 6]. Однако в российских рекомендациях

содержится указание на патогенетическую связь заболевания с нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны, что является одной из точек приложения терапии [6]. В более ранних версиях международных рекомендаций акцент делался на количественной оценке (один-два раза в неделю), в последней версии – на качественном признаке (степени беспокойства пациента, снижении качества его жизни). Между тем качество жизни может ухудшаться не только при ГЭРБ, но и при функциональных заболеваниях органов пищеварения, депрессивных и тревожных расстройствах.

Классификация

По итогам Монреальского консенсуса 2006 г. была принята классификация ГЭРБ, основанная на клинических проявлениях и выделяющая пищеводные и внепищеводные синдромы. Эта классификация актуальна до сих пор и широко используется как в научных статьях, так и в клинической практике [4].

Пищеводные синдромы разделены на синдромы, проявляющиеся исключительно симптомами, и синдромы с повреждением пищевода (ослож-



нения). Наиболее частым считается классический рефлюксный синдром, который проявляется изжогой и регургитацией. Под изжогой понимается чувство жжения, которое распространяется от эпигастральной зоны вверх за грудиной. Регургитация – ощущение, развившееся в результате поступления в ротовую полость или нижнюю часть глотки содержимого желудка. Еще одним симптоматическим проявлением ГЭРБ может быть загрудинная боль, не связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на то что этот симптом включен в группу пищеводных проявлений, подходы к его диагностике и лечению отличаются [3, 4].

Внепищеводные синдромы подразделяют на две группы:

- 1) симптомы, связь которых с ГЭРБ установлена (астма рефлюксной природы, ларингит рефлюксной природы, кашель рефлюксной природы, эрозии эмали зубов);
- 2) симптомы, которые предположительно связаны с ГЭРБ (фарингит, легочный фиброз, синусит, отит) [4, 7].

Кашель считается хроническим только в том случае, если его продолжительность превышает восемь недель [8]. Согласно данным R.S. Irwin и соавт., ГЭРБ служит причиной хронического кашля в 85% случаев, особенно в развитых странах. В соответствии с Монреальским соглашением, ларингит, астма и кашель могут быть связаны с ГЭРБ. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) способен усугублять течение других заболеваний и редко рассматривается как самостоятельная причина развития астмы, ларингита и кашля. В настоящее время существует две теории патогенеза кашлевого синдрома [8, 9]. Первая концепция связана с аспирацией рефлюктата в гортань, вторая – с рефлекторным воздействием рефлюктата на пищевод и, как следствие, стимуляцией блуждающего нерва.

Методы диагностики ГЭРБ

Большинство зарубежных авторов сходятся во мнении, что наличие типичных жалоб служит основанием для установления диагноза. Оценка адекватности клинического диагноза и период, когда необходимо проводить инструментальные методы обследования, в рекомендациях отличаются. Американская коллегия гастроэнтерологов (ACG) рекомендует пациентам с симптомами изжоги в качестве эмпирической терапии назначать адекватную дозу ингибиторов протонной помпы (ИПП) в течение восьми недель [3]. При неэффективности подобной терапии следует рассмотреть вопрос о проведении эндоскопии, рН-мониторинга, манометрии пищевода [3, 10]. В рекомендациях Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) [5] предусмотрено, что при установлении диагноза ГЭРБ учитываются жалобы, анамнез и данные диагностических методов обследования.

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [6] диагноз устанавливается на основании жалоб и данных инструментального обследования. Рекомендации НОГР и РГА учитывают высокий уровень распространенности рака желудка в России, поэтому эзофагогастро-дуоденоскопия (ЭГДС) должна проводиться на ранних этапах диагностики даже при типичных симптомах ГЭРБ. При нетипичных проявлениях (дисфагия, боль за грудиной, кашель, ЛОР-проявления и др.) выполняется полный комплекс диагностических мероприятий, включающий ЭГДС, манометрию пищевода, электрокардиограмму, ЭхоКГ, при необходимости – компьютерную томографию органов грудной клетки, ангиографию, ларингоскопию, бронхоскопию, спирографию, суточный рефлюкс-мониторинг. Пациентам с загрудинной болью без изжоги, прошедшим адекватное обследование для исключения заболеваний сердца, ACG рекомендует объективное обследование на наличие ГЭРБ (эндоскопия и/или рефлюкс-мониторинг). При этом нецелесообразно выполнять рефлюкс-мониторинг вне терапии исключительно в качестве диагностического теста на ГЭРБ у пациентов с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита степени С или D по Лос-Анджелесской классификации и пациентов с длинным сегментом пищевода Барретта [3].

Роль эндоскопии в диагностике заболевания

Выполнение эндоскопии в качестве первого исследования ACG рекомендует пациентам с дисфагией или другими тревожными симптомами (потеря веса и желудочно-кишечное кровотечение), а также пациентам с множественными факторами риска развития пищевода Барретта [3].

В других зарубежных рекомендациях предлагается выполнять ЭГДС при наличии тревожных симптомов (дисфагия, снижение веса и признаки желудочно-кишечного кровотечения), рефрактерных к эмпирической терапии жалоб, а также перед антирефлюксной хирургией [10, 11]. ACG указывает на целесообразность отмены ИПП за 2–4 недели до проведения ЭГДС и суточного рефлюкс-мониторинга у пациентов, у которых классические симптомы ГЭРБ не реагируют адекватно на восьминедельное эмпирическое лечение ИПП или возвращаются после отмены ИПП [3].

Принципиально изменилась трактовка эндоскопических данных. Так, если, согласно Монреальскому консенсусу, любые эрозии в пищеводе считались подтверждением ГЭРБ, то в настоящее время, в соответствии с Лионским консенсусом, эрозивный эзофагит степени А и В по Лос-Анджелесской классификации не является надежным доказательством ГЭРБ. В то же время эрозивный эзофагит степени С и D достоверно подтверждает заболевание [10]. Следует отметить, что, согласно рекомендациям ACG, эрозивный эзофагит степени В может служить диагностическим при-



знаком ГЭРБ при наличии типичных симптомов ГЭРБ и реакции на ИПП, тогда как эзофагит степени С практически всегда является диагностическим признаком ГЭРБ [3]. Обнаружение любого сегмента пищевода Барретта > 3 см с кишечной метаплазией при биопсии является диагностическим признаком ГЭРБ и устраняет необходимость рН-мониторинга для подтверждения этого диагноза. Пациентам с эзофагитом степени С и D рекомендуется выполнение эндоскопии после лечения ИПП, чтобы подтвердить заживление и оценить наличие пищевода Барретта, диагностика которого может быть затруднена на фоне тяжелого эрозивного эзофагита. Наиболее частой эндоскопической находкой у пациентов с типичными симптомами ГЭРБ является нормальная слизистая оболочка пищевода. При этом диагноз неэрозивной рефлюксной болезни устанавливаются, только если эндоскопия проводится без лечения ИПП или после прекращения приема ИПП в течение как минимум двух недель [3].

В российских рекомендациях биопсия рекомендована при рефрактерном течении, наличии стриктуры пищевода и пищевода Барретта. Последние два условия, по нашему мнению, крайне важны и обязательны для выполнения эндоскопистами, поскольку своевременная диагностика аденокарциномы пищевода и кардиоэзофагеального перехода улучшает прогноз заболевания.

Отметим, что в рекомендациях RGA и ACG проведение рентгенологического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта с барием не рассматривается исключительно в качестве диагностического теста на ГЭРБ.

Функциональные методы исследования

Роль манометрии пищевода не раз оценивалась в международных и российских рекомендациях. Ее можно использовать для оценки нарушений моторики, связанных с ГЭРБ, но манометрия не является самостоятельным диагностическим методом при этом заболевании. Низкое давление нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и неэффективная моторика пищевода часто сопровождают тяжелую ГЭРБ, тем не менее манометрические отклонения неспецифичны для ГЭРБ. Манометрия помогает определить местоположение НПС для правильного позиционирования трансназального катетера при проведении рН-импеданс-мониторинга. Она также играет важную роль при обследовании пациентов, которым планируется проведение хирургических или эндоскопических антирефлюксных процедур, прежде всего для исключения ахалазии. Как известно, больные ахалазией могут испытывать изжогу и регургитацию, которые ошибочно принимают за симптомы ГЭРБ. Антирефлюксные процедуры, проведенные при ошибочном диагнозе ГЭРБ, способны привести к тяжелой дисфагии. Таким образом, манометрию пищевода в идеале следует проводить всем

пациентам перед любой антирефлюксной процедурой [3].

Внепищеводные проявления ГЭРБ могут наблюдаться как в сочетании с пищеводными симптомами, так и без них. Считается, что наличие изолированного внепищеводного синдрома значительно затрудняет диагностический поиск [7]. У пациентов с внепищеводными проявлениями зачастую отсутствуют эрозии в пищеводе, поэтому большинство международных обществ рекомендует проведение диагностических исследований, включающих рН-импеданс-мониторинг и манометрию пищевода. В 1999 г. D. Sifrim и соавт. впервые сообщили, что симптоматика ГЭРБ может быть обусловлена не только кислотными, но и щелочными рефлюксами. Данное заключение было сделано при проведении суточной рН-импедансометрии [12]. В Монреальском консенсусе указано, что проявления ГЭРБ обусловлены не только кислым рефлюксом, но также газообразным и слабокислым рефлюксами [4]. Согласно Лионскому консенсусу, рН-импедансометрия – золотой стандарт мониторинга рефлюксов. Основным преимуществом данного инструментального метода считается регистрация всех видов рефлюксов – жидкого, газового и смешанного, независимо от рН [10]. Лионский консенсус, RGA и ACG единогласно рекомендуют проведение рН-импедансометрии для диагностики ГЭРБ на фоне отмены ИПП за две недели до исследования. Напротив, пациентам с доказанной и/или рефрактерной ГЭРБ (отсутствие эффекта от терапии ИПП) целесообразно проводить рН-импедансометрию на фоне продолжающегося приема ИПП [3, 4, 10, 13]. Наиболее принятым определением рефрактерной ГЭРБ признано наличие постоянной изжоги и/или регургитации несмотря на восьминедельную терапию двойными дозами ИПП [14]. Другие авторы указывают временной интервал 12 недель [13]. Считается, что положительная клиническая динамика на фоне приема ИПП в стандартной дозе отсутствует у 20–40% больных ГЭРБ [15].

В Лионском консенсусе скорректированы критерии патологического рефлюкса и предложены критерии функциональных состояний, в том числе гиперчувствительного синдрома. Согласно консенсусу, кислотная экспозиция в пищеводе (АЕТ) < 4% и количество рефлюксов < 40 в нижней трети пищевода – достоверный признак физиологического рефлюкса. Патологическое время воздействия кислоты на пищевод (АЕТ) > 6% и общее количество рефлюксов > 80 подтверждают ГЭРБ. Промежуточные уровни АЕТ от 4 до 6% и общее количество рефлюксов от 40 до 80 требуют пересмотра диагноза ГЭРБ или повторного исследования. Для оценки связи симптомов с рефлюксом используют такие показатели, как индекс симптома (SI) и вероятность ассоциации рефлюкса с симптомом (SAP). Индекс симптома – процент



симптомов одного типа, связанных с рефлюксами, по отношению к общему числу рефлюксов. Вероятность ассоциации рефлюкса с симптомом (SAP) – характеристика, которая устанавливает вероятность взаимосвязи симптомов и рефлюксов. Согласно американским и российским клиническим рекомендациям, а также Лионскому консенсусу, превышение индекса симптомов $\geq 50\%$ и/или вероятности ассоциации симптомов $> 95\%$ свидетельствует о высокой связи с рефлюксами [4]. Оценка связи симптома и рефлюкса позволяет дифференцировать функциональные заболевания пищевода [16]. Так, сочетание физиологического количества гастроэзофагеальных рефлюксов с высокой связью симптома с рефлюксом указывает на гиперсенситивность (ГЭРБ с гиперсенситивным пищеводом). Физиологическое количество ГЭР и отсутствие их связи с симптомами говорит о функциональной изжоге. Функциональная изжога и гиперсенситивный пищевод являются ведущими причинами отсутствия ответа на адекватную терапию ИПП [17].

Немедикаментозная терапия ГЭРБ

В разделе лечения ГЭРБ в первую очередь обсуждаются вопросы изменения образа жизни и диеты. Российские и американские рекомендации единогласно утверждают, что снижение веса у пациентов с ожирением, отказ от курения и подъем изголовья кровати снижают риск возникновения ГЭР и способствуют уменьшению симптомов ГЭРБ [3, 6]. В большинстве случаев избыточная масса тела и ожирение влекут за собой повышение внутрибрюшного давления, что увеличивает градиент давления, направленный из желудка в пищевод, способствующий рефлюксу, а также повышают риск развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. По данным исследования, проведенного В.С. Jacobson и соавт., у пациентов женского пола с увеличением индекса массы тела (ИМТ) риск возникновения симптомов ГЭРБ возрастает в два раза по сравнению с теми, у кого ИМТ остается без изменений [18].

Некоторые продукты, такие как шоколад, алкоголь, газированные напитки, перец, жирная пища, в лабораторных условиях могут снижать давление покоя НПС, но в реальных клинических условиях такой эффект отсутствует. Поэтому ограничительные мероприятия с исключением из рациона кофе, кофеиносодержащих продуктов, цитрусовых и острой пищи не имеют доказательной базы [3]. Выявление продуктов, вызывающих симптомы, и ограничение их употребления должны носить сугубо индивидуальный характер.

Лекарственная терапия ГЭРБ

Выбор доз и длительности приема препаратов для лечения ГЭРБ определяется клиническими и эндоскопическими проявлениями заболевания. АСГ предлагает пациентам с классическими симптома-

ми ГЭРБ (изжога и регургитация), у которых нет тревожных симптомов, назначать восьминедельную эмпирическую терапию ИПП один раз в день перед едой. При устранении симптомов у больных без эрозивного эзофагита или пищевода Барретта следует попытаться прекратить прием ИПП. Больным, которым требуется поддерживающая терапия ИПП, целесообразно назначать их в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей контроль симптомов и заживление рефлюкс-эзофагита. Пациентам с эзофагитом степени С или D АСГ рекомендует поддерживающую терапию ИПП на неопределенный срок или антирефлюксную операцию. Особо следует отметить, что АСГ не рекомендует лечение прокинетиками любого типа при ГЭРБ, если нет объективных доказательств гастропареза. РГА предлагает прием прокинетиков в составе комплексной терапии с ИПП.

При сочетании внепищеводных проявлений с классическими рекомендуют 12-недельный курс ИПП. Пациентам с внепищеводными проявлениями без типичных симптомов ГЭРБ до начала терапии ИПП следует провести рефлюкс-мониторинг. Двукратная доза ИПП эффективнее однократной [3].

Вопросы неэффективности терапии ИПП также затрагиваются в американских рекомендациях. Существует несколько причин так называемой рефрактерной ГЭРБ. Из них можно выделить неадекватную дозу ИПП и неправильный прием препарата после еды или на ночь (абсолютно недопустимо).

В качестве первого шага в лечении рефрактерной ГЭРБ АСГ рекомендует оптимизировать терапию ИПП. Пациентам с установленным диагнозом ГЭРБ, у которых симптомы не реагируют адекватно на терапию ИПП два раза в день, следует провести импеданс-рН-мониторинг на фоне приема ИПП. Это позволит определить причину сохранения клинических проявлений – недостаточный антисекреторный эффект ИПП или гиперсенситивность пищевода. Пациентам, у которых регургитация является основным ИПП-рефрактерным симптомом и у которых выявлен патологический ГЭР по данным рефлюкс-мониторинга, рекомендуется рассмотреть целесообразность антирефлюксной хирургии [3].

Безопасность длительного применения ИПП

Одним из важнейших вопросов, поднятых АСГ, является безопасность длительного применения ИПП. Предлагается информировать пациентов о том, что ИПП относится к наиболее эффективным средствам лечения ГЭРБ. В ряде медицинских исследований выявлена связь между длительным использованием ИПП и развитием множества неблагоприятных состояний, включая кишечные инфекции, пневмонию, рак желудка, переломы костей, связанные с остеопорозом, хроническое заболевание почек, дефицит некоторых витами-



нов и минералов, сердечные приступы, инсульты, деменцию и раннюю смерть. Эти исследования имеют недостатки, не считаются окончательными и не устанавливают причинно-следственную связь между приемом ИПП и неблагоприятными состояниями. Высококачественные исследования показали, что ИПП существенно не увеличивают риск любого из перечисленных состояний, за исключением кишечных инфекций. Тем не менее нельзя исключать возможность того, что прием ИПП приведет к небольшому увеличению риска развития неблагоприятных состояний. Что касается лечения ГЭРБ, гастроэнтерологи в целом согласны с тем, что общепризнанные преимущества ИПП намного превышают их теоретические риски.

Пациентам с ГЭРБ, которые принимают ИПП и у которых нет других факторов риска заболевания костей, ACG не рекомендует повышать потребление кальция или витамина D а также проводить регулярный мониторинг минеральной плотности костей. В отсутствие других факторов риска дефицита витамина B₁₂ не следует повышать потребление витамина B₁₂ или проводить регулярный мониторинг его уровня в сыворотке крови. Пациентам, у которых нет других факторов риска заболевания почек, нецелесообразно проводить регулярный мониторинг уровня креатинина в сыворотке крови. ИПП могут использоваться для лечения ГЭРБ у пациентов с почечной недостаточностью при тщательном мониторинге функции почек или после консультации с нефрологом [3].

Антирефлюксная хирургия ГЭРБ

Одним из дискуссионных вопросов остается вопрос о показаниях к антирефлюксной хирургии (АРХ). В рекомендациях НОГР отмечается, что показания к хирургическому лечению ГЭРБ спорные, а отдаленные результаты не гарантируют полного отказа от применения ИПП. В качестве показаний к хирургическому лечению указываются осложненное течение ГЭРБ (пищевод Барретта, эрозивный рефлюкс-эзофагит III–IV степени (C–D по Лос-Анджелесской классификации), рецидивирующая язва пищевода с высоким риском кровотечения, стриктура пищевода), в том числе сочетающееся с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [5].

РГА рекомендует антирефлюксное хирургическое лечение при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Барретта с дисплазией эпителия высокой степени, доказанной двумя морфологами, частые аспирационные пневмонии). В тех случаях, когда пациент по объективным или субъективным причинам не может получать консервативную терапию ГЭРБ, рассматривают вопрос о хирургическом лечении и при неосложненном течении. Хирургическое лечение ГЭРБ может быть более эффективным у пациентов с ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления заболевания и лечение ИПП эффективно [6].

ACG рекомендует антирефлюксную операцию, проводимую опытным хирургом, как вариант лечения пациентов с объективными признаками ГЭРБ. Операция может принести наибольшую пользу пациентам с тяжелым рефлюкс-эзофагитом (C или D по Лос-Анджелесской классификации), большими ГПОД и/или стойкими неприятными симптомами ГЭРБ. Перед инвазивным лечением у пациентов с резистентными к ИПП симптомами ГЭРБ, за исключением регургитации, должна проводиться тщательная оценка. Перед антирефлюксной операцией для исключения ахалазии и отсутствия сократительной способности пищевода выполняется манометрия высокого разрешения [3].

В 2019 г. был опубликован международный консенсус по АРХ, в котором перечислены критерии эффективной АРХ [11]. Практически всеми участниками было признано, что больные ГЭРБ с изжогой и ответом на терапию ИПП либо эрозивным эзофагитом C и D, пищеводом Барретта могут иметь успех от хирургического лечения.

Подчеркивается, что перед оперативным вмешательством необходимо полное комплексное обследование, включающее ЭГДС, манометрию пищевода, рентгеноскопию, суточный рН-импеданс-мониторинг. Эти мероприятия позволят выявлять те группы пациентов, у которых эффективность АРХ может быть сомнительной. Это прежде всего пациенты с эзофагитом A и B по Лос-Анджелесской классификации, эозинофильным эзофагитом, склеродермией, спастическими дискинезиями пищевода, неэффективной моторикой пищевода, функциональной изжогой или гиперсенситивным пищеводом, пациенты с коротким пищеводом. Группа пациентов с функциональными заболеваниями, гиперчувствительностью, избыточной массой тела, склеродермией также плохие кандидаты на проведение АРХ. Кроме того, пациенты с внепищеводными проявлениями ГЭРБ, болью в грудной клетке, эозинофильным эзофагитом, психическими отклонениями (депрессия и тревожность) могут рассматриваться как кандидаты на выполнение АРХ, только если доказана связь симптомов с ГЭРБ.

По некоторым группам пациентов имеется ограниченное число исследований, достоверность результатов которых оценить крайне сложно. В частности, речь идет о больных с эозинофильным эзофагитом, склеродермией и неэффективной моторикой пищевода, пациентах с параэзофагеальными грыжами, гиперсенситивным пищеводом. Не случайно авторы рекомендуют воздерживаться от проведения каких-либо антирефлюксных хирургических вмешательств. Важным постулатом международных рекомендаций на пути предупреждения неэффективных антирефлюксных процедур является обязательность проведения манометрии пищевода в предоперационном периоде. Несмотря на ограниченное количество исследований, принято считать, что пациентам с гиперконтрактивным пищеводом, «пищеводом шелкунчика» или эзофагоспазмом проведение АРХ противопоказано [11].



Литература

1. Eusebi L.H., Ratnakumaran R., Yuan Y., et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; 67 (3): 430–440.
2. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (1): 48–56.
3. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., et al. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2022; 117 (1): 27–56.
4. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900–1920.
5. 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; 138 (2): 3–21.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (4): 70–97.
7. Durazzo M., Lupi G., Cicerchia F., et al. Extra-esophageal presentation of gastroesophageal reflux disease: 2020 update. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (8): 2559–2580.
8. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018; 153 (1): 196–209.
9. Li X., Lin S., Wang Z., et al. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: a possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 31 (12): e13707–e13717.
10. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67 (7): 1351–1362.
11. Pauwels A., Boecxstaens V., Andrews C.N., et al. How to select patients for antireflux surgery? The ICARUS guidelines (international consensus regarding preoperative examinations and clinical characteristics assessment to select adult patients for antireflux surgery). *Gut*. 2019; 68: 1928–1941.
12. Hungin A.P.S., Molloy-Bland M., Scarpignato C. Revisiting Montreal: new insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (3): 414–421.
13. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61 (9): 1340–1354.
14. Yadlapati R., Vaezi M.F., Vela M.F., et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am. J. Gastroenterol.* 2018; 113 (7): 980–986.
15. Jung H.K., Tae C.H., Song K.H., et al. 2020 Seoul consensus on the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021; 27 (4): 453–481.
16. Aziz Q., Fass R., Gyawali C.P., et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368–1379.
17. Naik R.D., Meyers M.H., Vaezi M.F. Treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 16 (4): 196–205.
18. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (22): 2340–2348.

Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: Analysis of Current Recommendations

E.R. Valitova, PhD¹, M.V. Chebotaryova^{1,2}, O.I. Berezina, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management

³ Tver State Medical University

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

Contact person: Elen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

The article summarizes the data of international and Russian recommendations for the treatment and diagnosis of one of the most common diseases of the XXI century – gastroesophageal reflux disease (GERD), provides indications for the use of instrumental methods and refined criteria for the diagnosis of GERD, describes the principles of treatment, including the refractory form of GERD. Special emphasis is placed on the importance of esophageal manometry and reflux monitoring before antireflux surgery. Indications for antireflux operations are listed.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diagnosis, treatment, international and Russian recommendations



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

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

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

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

⁵ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
колопроктологии
им. А.Н. Ръжих

Теоретические и практические аспекты выбора генно-инженерных биологических препаратов для терапии пациентов с болезнью Крона

Н.А. Фадеева, к.м.н.^{1,2}, Э.И. Алиев¹, О.В. Князев, д.м.н., проф.^{1,5},
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,3,4}, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Нина Александровна Фадеева, n.fadeeva@mknc.ru

Для цитирования: Фадеева Н.А., Алиев Э.И., Князев О.В. и др. Теоретические и практические аспекты выбора генно-инженерных биологических препаратов для терапии пациентов с болезнью Крона. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 100–105.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-100-105

Представлен клинический случай осложненного течения болезни Крона (БК) у пациента молодого возраста. В статье отражены особенности диагностики, тактики консервативного лечения БК, обсуждается проблема потери ответа на биологическую терапию.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб, биологическая терапия

Введение

Болезнь Крона (БК) до настоящего времени остается одной из серьезных проблем гастроэнтерологии и колопроктологии. Несмотря на значительные достижения в области изучения патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), принципиальных сдвигов в понимании их этиологии не произошло. Заболеваемость как язвенным колитом (ЯК), так и БК во всем мире возрастает с каждым годом, причем преимущественно среди трудоспособного контингента населения, что делает ВЗК социально значимыми заболеваниями [1].

БК характеризуется поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и не имеет способов полного излечения. Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ [2].

На протяжении многих лет медикаментозная терапия БК была ограничена глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуномодуляторами, а единственной альтернативой являлось хирургическое лечение. Появление биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), повлияло на ход истории заболевания и расширило терапевтические возможности для контроля над его активностью [3, 4].

С каждым годом увеличивается число лекарственных средств из ряда генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия. Однако доступные на сегодня подходы к терапии не вызывают стойкую ремиссию более чем у 50% пациентов с ВЗК, имеющими хроническое течение, что делает актуальными вопросы оптимизации и смены ГИБП [5]. Кроме того, по данным реальной



клинической практики, на терапии ингибиторами ФНО- α у 15–30% пациентов развивается первичная неэффективность, у 46% пациентов отмечается потеря ответа (вторичная неэффективность) ежегодно [6, 7]. По данным ряда исследований, клинический ответ на первый ингибитор ФНО- α снижается с течением времени: 20% пациентов с ВЗК теряют ответ в течение 12 месяцев, а более 60% пациентов с ЯК и около 50% пациентов с БК имеют минимум один показатель недостаточной эффективности терапии через два года [8–11].

В этой связи постоянный мониторинг эффективности биологической терапии у больных БК в настоящее время позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов благодаря своевременной оптимизации или смене ГИБП. Кроме того, одним из основных этапов ведения данной группы больных является четкая маршрутизация, которая позволяет сократить время на каждом этапе и наиболее быстро оказать помощь пациенту.

Клиническое наблюдение

Пациент Ш., наблюдается в МКНЦ им. А.С. Логинова с марта 2017 г. Из анамнеза известно, что в апреле 2016 г. пациент отметил появление вздутия, урчания в животе, диарею до четырех раз в сутки без патологических примесей, появление болей в коленных суставах, которые купировались самостоятельно. В феврале 2017 г. после употребления в пищу рыбы отметил повышение температуры тела, диарею до четырех раз в сутки, припухлость в области правого коленного сустава, левого голеностопного сустава, сопровождающуюся болью. Самостоятельно принимал обезболивающие препараты с минимальным положительным эффектом. В связи с выраженным болевым синдромом госпитализирован по каналу скорой медицинской помощи (СМП) в ревматологическое отделение. При обследовании в клиническом анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 113 г/л, лейкоцитоз – 12 тыс., тромбоцитоз – до 639 тыс. В биохимическом анализе крови: повышение С-реактивного белка до 20,1 мг/л, снижение сывороточного железа до 2,7 мкмоль/л, снижение калия до 3,3 ммоль/л. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Выполнено иммунологическое исследование крови на антитела к иерсиниям – титр составил 1:50. Состояние расценивалось как острый реактивный олигоартрит иерсиниозной этиологии. Проводилось консервативное лечение антибактериальными препаратами, препаратами 5-АСК, полиэлектролитными и витаминными растворами внутривенно капельно. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования суставного синдрома, однако сохранялись тошнота, периодическая рвота, диарея до пяти раз в сутки с примесью крови, лихорадка до 39,5 °С. Пациент был переведен в инфекционную больницу г. Москвы, где при обследовании в клиническом анализе крови сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия. В биохимическом анализе крови обра-



Рис. 1. Колоноскопия: высокая активность воспалительного процесса в толстой кишке

щало на себя внимание снижение общего белка до 49 г/л. Повторно выполнено иммунологическое исследование на кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз) – антитела не обнаружены. При ректосигмоскопии – эндоскопическая картина БК выраженной степени активности (рис. 1).

Проведено консервативное лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), антибактериальными препаратами, полиэлектролитными растворами, назначена терапия системными ГКС в дозе 60 мг в сутки перорально с незначительным положительным эффектом – сохранялись субфебрильная лихорадка, боли в животе, диарея до 10–15 раз в сутки с примесью крови, тошнота.

По каналу СМП пациент переведен в МКНЦ им. А.С. Логинова. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и кишечника выявлены увеличение печени, эхопризнаки колита, тотальное поражение, активность процесса выражена. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и энтерографии брюшной полости контрастным усилением: МСКТ-картина воспалительных изменений терминального отдела подвздошной кишки, нисходящей ободочной и сигмовидной кишки (илеоколит), вероятно, проявление БК, небольшое количество жидкости в малом тазу.

Для выявления признаков и степени тяжести белково-энергетической недостаточности у пациента исследовали его нутриционный статус с последующей консультацией нутрициолога. Диагностирована белково-энергетическая недостаточность второй степени. Дефицит циркулирующего белка первой-второй степени. Показатели крови в отношении нутриционного статуса (табл. 1) имели отклонения в виде гипокалиемии (минимальное значение 2,28 ммоль/л), снижения уровня белка до 49 г/л, снижения гемоглобина до 11,1 г/дл.

Таким образом, с учетом снижения веса в течение шести месяцев, признаков белкового дефицита, проявляющихся лимфоцитопенией, отклонений нутри-



Таблица 1. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Март 2017. Назначение адалимумаба	Июль 2018. Ускользание ответа адалимумаба	Март 2019. Вторичная потеря ответа адалимумаба	Июль 2019. Назначение цертолизумаба	Октябрь 2019. Вторичная потеря ответа цертолизумаба	Февраль 2020. Назначение устекинумаба	Май 2021. Ускользание ответа устекинумаба	Апрель 2022. Ремиссия	Референсные значения
Гемоглобин	11,1	11,2	12,4	13,7	13,6	13,5	13,5	13,4	12,0–14,0 г/дл
Лейкоциты	12	11,8	8,85	7,99	13	11,7	8,9	6,45	4,00–9,00 10 ⁹ /л
Тромбоциты	639	577	631	439	512	498	465	392	28,0–100,0 Ед/л
Альбумин	49	39,8	35,1	39,5	40,8	41,8	41,1	43,2	34,0–48,0 г/л
Сывороточное железо	2,7	2,6	4,8	7,62	6,29	6,75	5,2	5,5	9,0–30,4 мкмоль/л
Калий	2,28	4,57	2,57	4,77	5,27	4,58	3,91	4,33	3,50–5,10 ммоль/л
СРБ	20,1	23,8	54,04	16,63	20,5	9,73	6,09	8,9	0,00–5,00 мг/л

ционного статуса (соответствовали белково-энергетической недостаточности первой-второй степени тяжести с явлениями гипокалиемии, гипохромной анемии легкой степени тяжести), дегидратации были назначены альбумин внутривенно капельно, парентеральное введение аминокислотных растворов с антиоксидантами и повышенным уровнем калия, препараты железа. Для исключения латентного туберкулеза пациенту были проведены диаскин-тест (результат отрицательный) и консультация фтизиатра, в результате которой противопоказаний к проведению биологической терапии выявлено не было. На основании проведенных исследований был установлен диагноз: «болезнь Крона в форме илеоколита, впервые выявленная, тяжелой степени, высокой активности, гормонорезистентная форма с метаболическими нарушениями в виде гипопротеинемии, гипоальбуминемии, гипокалиемии, гипокальциемии. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести». С учетом гормонорезистентной формы БК у пациента начат индукционный курс ГИБП адалимумабом (Хумира). На фоне проводимой терапии больной отмечал улучшение состояния в виде купирования лихорадки, болевого синдрома, урежения стула до двух раз в сутки, полуоформленного, без патологических примесей. В дальнейшем пациент продолжал инъекции препарата адалимумаб (Хумира) 40 мг п/к каждые две недели. В июле 2018 г. пациент отметил ухудшение состояния в виде учащения стула до трех-пяти раз в сутки с примесью крови, общей слабости, периодических болей и вздутия живота, полиартралгии и был вновь госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова. При обследовании, по данным колоноскопии (КС), отмечалась умеренная активность БК (множественные афты в терминальном отделе подвздошной кишки и на всем протяжении толстой кишки). По данным лабораторных исследований, отмечалось наличие железодефицитной анемии легкой степени, повышение уровня СРБ до 23,8 мг/л (табл. 1).

С учетом сохраняющейся активности БК по клиническим и лабораторно-инструментальным данным был сделан вывод об «ускользании» эффекта от терапии адалимумабом, в связи с чем проведена оптимизация антицитокиновой терапии с уменьшением интервала введений (по 40 мг п/к каждые семь дней). Состояние пациента улучшилось: болевой синдром купирован, стул уредился до одного-двух раз в сутки без примеси крови и слизи. Однако в марте 2019 г. пациент повторно госпитализирован в стационар с жалобами на кашицеобразный стул с примесью крови и слизи, боли в нижних отделах живота, общую слабость. По результатам проведенных клинико-инструментальных исследований, у пациента сохраняются эндоскопические признаки высокой активности БК (тотальное поражение толстой кишки, наличие продольных язв до 1 см в диаметре, выраженная активность в сигмовидной и прямой кишке), снижение уровня сывороточного железа до 4,8 мкмоль/л, повышение СРБ до 54,04 мг/л, тромбоцитоз – 631 тыс. С учетом сохраняющейся активности БК, по данным КС, у больного зарегистрирована вторичная неэффективность адалимумаба, в связи с чем рекомендована смена ГИБП на цертолизумаба пэгол (Симзия) по стандартной схеме: одно введение 400 мг подкожно, далее через две недели 400 мг подкожно, а затем по 400 мг ежемесячно подкожно. Также к терапии добавлен азатиоприн из расчета 2 мг/кг перорально. На фоне проводимой терапии больной отмечал улучшение состояния в виде урежения стула до двух раз в сутки, оформленного, без примесей. Через три месяца от начала терапии цертолизумаба пэголом проведено контрольное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова, при котором, по данным эндоскопического исследования, отмечалась ремиссия БК (визуализировались две афты размерами 5 × 3 и 6 × 5 мм в подвздошной кишке, остальные отделы толстой кишки – без патологических измене-



ний). По данным лабораторных исследований, признаков воспаления отмечено не было (СРБ – 2,9 мг/л, СОЭ – 13 мм/час, лейкоциты – 6 тыс.). Решено продолжить биологическую терапию препаратом цертолизумаба пэгол в комбинации с азатиоприном в дозе 150 мг в сутки (из расчета 2 мг/кг).

Ухудшение состояния отмечено в июле 2019 г., когда больной вновь отметил диарею до шести раз в сутки, появление постоянной примеси крови в кале, боли в нижних отделах живота, появление болей в коленных суставах и пояснице. По данным КС, сохранились эндоскопические признаки высокой активности БК (в терминальном отделе подвздошной кишки и на всем протяжении толстой кишки визуализировались множественные язвенные дефекты). По данным лабораторных исследований: СРБ – 16,63 мг/л, тромбоцитоз – 439 тыс. С учетом рецидива БК, по данным обследования, отмечено «ускользание» эффекта от терапии препаратом цертолизумаба пэгол, в связи с чем рекомендовано сократить интервалы введения: 400 мг п/к каждые 14 дней. Несмотря на это состояние пациента не улучшалось, и в октябре 2019 г. в связи с сохранением активности БК, по данным лабораторно-инструментальных исследований и клинической картины, зарегистрирована вторичная неэффективность цертолизумаба пэгола. Рекомендовано назначить пациенту ГИБП с другим механизмом действия. Назначен курс системных ГКС (метилпреднизолон), азатиоприна в суточной дозе 150 мг, препаратов 5-АСК с положительным эффектом. Однако при снижении дозы метилпреднизолона до 16 мг пациент отметил учащение стула, развилась угревая сыпь на коже лица. В последующем самочувствие постепенно ухудшилось, появились боли в животе.

В феврале 2020 г. пациент вновь госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова. Принято решение о назначении ГИБП с другим механизмом действия – устекинумаба, и 20 февраля 2020 г. выполнена первая инфузия устекинумаба – 390 мг в/в капельно – без осложнений. Уже после первого введения устекинумаба состояние пациента улучшилось: стул уредился до трех раз в сутки, исчезла примесь крови. Далее амбулаторно устекинумаб вводили в дозе 90 мг п/к каждые 12 недель.

В ноябре 2020 г. пациент проходил контрольное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова. Боли в животе пациента не беспокоили, стул – один-два раза в день, без патологических примесей. При обследовании, по данным МСКТ-энтерографии с контрастным усилением, выявлена картина поствоспалительных хронических изменений стенок терминального отдела подвздошной кишки, а также правых и левых отделов толстой кишки. При КС – эндоскопическая ремиссия БК. Было принято решение продолжить терапию препаратами 5-АСК в дозе 3 г в сутки, азатиоприном 150 мг в сутки, устекинумабом 90 мг п/к каждые 12 недель.

Ухудшение состояния отмечено в конце января 2021 г., когда вновь появились боли в правой подвздошной области, примесь крови в стуле. Значимое ухудше-

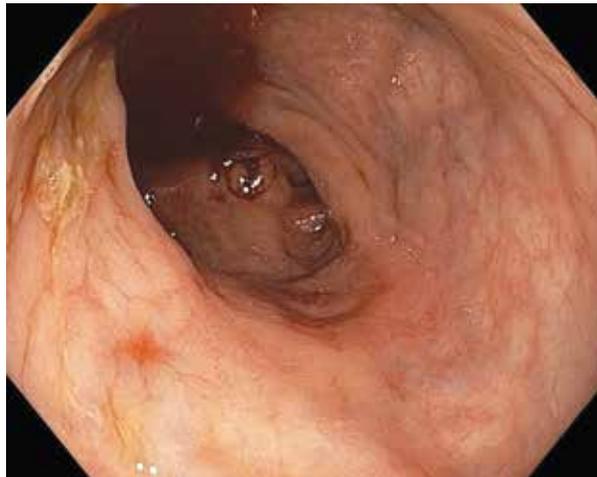


Рис. 2. Колоноскопия: умеренная активность воспалительного процесса у пациента с болезнью Крона в толстой кишке



Рис. 3. Колоноскопия: эндоскопическая ремиссия у пациента с болезнью Крона

ние – с апреля 2021 г. в виде учащения стула до 10 раз в сутки с примесью крови, снижение веса на 13 кг за пять месяцев, боли в суставах. При КС выявлен рецидив БК: в поперечном отделе определяются множественные белесоватые рубцы, в левых отделах слизистая гиперемирована, отечна, с множественными плоскими эрозиями до 0,2 см в диаметре и язвами до 1,0 см в диаметре, с глубоким дном (рис. 2).

Таким образом, зарегистрировано «ускользание» эффекта от терапии устекинумабом. Проведена оптимизация терапии устекинумабом: введение подкожно по 90 мг каждые восемь недель, к терапии добавлены системные ГКС по схеме.

Последняя госпитализация пациента была в апреле 2022 г. По данным КС, эндоскопическая картина минимальной активности воспалительного процесса в прямой кишке, в остальных отделах ободочной кишки – картина ранее перенесенного воспаления слизистой оболочки (рис. 3). При-



знаков анемии, белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений у пациента не отмечено. По лабораторным данным, признаков воспаления не отмечалось (СРБ, СОЭ, лейкоциты, тромбоциты в пределах референсных значений). В дальнейшем пациент чувствовал себя хорошо, соблюдал рекомендации. Контрольное обследование было запланировано через шесть месяцев.

Обсуждение

Болезнь Крона – прогрессирующее заболевание, требующее регулярного контроля воспалительной активности с помощью клинических данных, лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, кальпротектин кала) и оценки эндоскопической активности заболевания для выявления неэффективности ГИБП и проведения своевременной оптимизации или смены ГИБП.

По современным представлениям, первичная неэффективность ГИБП – это отсутствие эффекта от терапии через 8–12 недель от момента начала биологической терапии (после окончания индукционной фазы терапии). Вторичная неэффективность ГИБП – это потеря эффекта от ранее успешно проводимой терапии по клиническим, лабораторным, эндоскопическим, рентгенологическим данным. Понятие «ускользание эффекта» от терапии ГИБП демонстрируется отсутствием достижения ремиссии или сохраняющейся минимальной или умеренной активностью ВЗК по клиническим, лабораторным, эндоскопическим, рентгенологическим данным [12].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО), при развитии неэффективности у двух ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α рекомендуется переход на биологический препарат с другим механизмом действия.

В 2019 г. в России для лечения больных БК, а в 2020 г. для лечения пациентов с ЯК зарегистрирован препарат устекинумаб. Препарат представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1 κ , которое специфично связывается с общей единицей белка p40 интерлейкина 12 (ИЛ-12) и ИЛ-23 человека. Устекинумаб ингибирует биоактивность ИЛ-12 и ИЛ-23 человека, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R β 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Устекинумаб не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12R β 1 на поверхности клеток. Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, может влиять на клиническое течение БК и ЯК посредством прерывания пути выработки цитокинов Th1 и Th17, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний. У пациентов с БК и ЯК в результате терапии препаратом устекинумаб отмечалось значимое снижение уровней маркеров воспаления, в том числе СРБ и фекального кальпротектина [13].

С каждым годом увеличивается число лекарственных средств из ряда генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с различными механизмами действия. Однако доступные на сегодня подходы к терапии не вызывают стойкую ремиссию более чем у 50% пациентов с ВЗК, имеющими хроническое течение, что делает актуальными вопросы оптимизации и смены ГИБП.

Данный клинический случай демонстрирует раннее назначение биологической терапии, а также в дальнейшем своевременную диагностику потери эффекта от биологической терапии, оптимизацию лечения ГИБП, а также смену ГИБП на биологический препарат с другим механизмом действия (ингибитор интерлейкинов 12/23 – устекинумаб) у пациента с БК.

Несмотря на прогрессирующее, трудно контролируемое течение заболевания, развитие вторичной неэффективности двух ГИБП из группы ингибиторов ФНО- α , использование устекинумаба у данного пациента продемонстрировало развитие быстрого клинического ответа и высокую эффективность терапии, что сопоставимо с данными предшествующих многоцентровых исследований, проводимых в мире [14–16].

Согласно данным нашего, опубликованного в 2021 г. исследования, у пациентов, получавших ранее один или несколько анти-ФНО- α -препаратов, зарегистрирована тенденция в необходимости уменьшения интервала введения устекинумаба до восьми недель с целью повышения эффективности проводимой терапии. Данный клинический пример полностью демонстрирует эту тенденцию [17].

Заключение

Раннее назначение ГИБП и своевременная оптимизация терапии у данного пациента позволили на протяжении пяти лет избежать развития хирургических осложнений и приостановить прогрессирование заболевания.

Важно подчеркнуть, что динамическое наблюдение пациентов с ВЗК каждые три месяца с оценкой клинических симптомов, лабораторных показателей (СРБ, СОЭ, лейкоциты в крови, кальпротектин кала), проведением УЗИ кишечника (оценка толщины стенок) и проведением КС при необходимости позволяет оказать своевременную и высокотехнологическую помощь с применением современных ГИБП и возможностью смены биологических препаратов по показаниям. ●



Литература

1. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ИРЕСС, 2017.
2. Satsangi J, Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55 (6): 749–753.
3. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (15): 1383–1395.
4. Sandborn W.J., Feagan B.G., Rutgeerts P., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (8): 711–721.
5. Hindryckx P, Vande Castele N., Novak G., et al. The Expanding Therapeutic Armamentarium for Inflammatory bowel disease: how to choose the right drug[s] for our patients? *J. Crohn's Colitis*. 2018; 12 (1): 105–119.
6. Armuzzi A., Ardizzone S., Biancone L., et al. Digestive and liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50 (7): 653–660.
7. Giulia R., Bindia J. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016; 7: e135. doi:10.1038/ctg.2015.63.
8. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359 (9317): 1541–1549.
9. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006; 130 (2): 323–333.
10. Colombel J.-F., Sandborn W.J., Rutgeerts P., et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 52–65.
11. Kennedy N.A., Heap G.A., et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4 (5): 341–353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3. Epub 2019 Feb 27.
12. Geert R., Panaccione R., Higgins P.D., et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (2): 199–212.
13. STELARA (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Janssen Biotech, Inc., 2018.
14. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (20): 1946–1960.
15. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C., et al. Longterm efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. 48 (1): 65–77.
16. Li K., Chan D., Pollack P., et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2017; 152 (1): 595.
17. Князев О.В., Никольская К.А., Фадеева Н.А. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (39): 40–47.

Theoretical and Practical aspects of Genetically Engineered Biological Drug Selection for the Treatment of Patients with Crohn's Disease

N.A. Fadeeva, PhD^{1,2}, E.I. Aliev¹, O.V. Knyazev, PhD, Prof.^{1,5}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,2}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

³ Tver State Medical University

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

⁵ Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

Contact person: Nina A. Fadeeva, n.fadeeva@mknc.ru

Presented the clinical case of Crohn's disease (CD) complicated course in a young patient. The article reflects the features of diagnosis, tactics of CD conservative treatment, discusses the problem of loss of response to biological therapy.

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



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

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

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Трудный случай дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы

М.А. Кирюкова¹, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹, Л.В. Винокурова, д.м.н.¹,
И.В. Савина¹, М.В. Малых¹, К.К. Носкова, к.м.н.¹, Е.В. Парфенчикова,
д.м.н.¹, Р.В. Воробьев¹, М.Э. Байчоров, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Мария Анатольевна Кирюкова, m.kirukova@mknc.ru

Для цитирования: Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Винокурова Л.В. и др. Трудный случай дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 106–111.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-106-111

Дифференциальный диагноз рака поджелудочной железы (РПЖ) и других заболеваний данного органа представляет собой сложную задачу для врачей разных специальностей. Особенностью диагностики становятся общие факторы риска, схожая клиническая картина, аналогичные уровни лабораторных маркеров и семиотика по данным методов визуализации. В статье представлен случай трудной диагностики РПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, дифференциальная диагностика

Введение

Дифференциальная диагностика рака поджелудочной железы (РПЖ) с другими заболеваниями этого органа остается одной из самых сложных задач современной панкреатологии. Трудность объясняется возможностью манифестации новообразования эпизодом острого панкреатита (ОП), схожими признаками по данным методов визуализации с очаговой формой аутоиммунного панкреатита (АИП) и наличием хронического панкреатита (ХП) как фактора риска. РПЖ представляет собой неблагоприятное злокачественное новообразование с неудовлетворительным прогнозом: пятилетняя выживаемость пациентов с этим диагнозом составляет около 5% [1, 2]. Радикальное хирургическое вмешательство остается предпочтительным методом лечения, обеспечивающим лучшие результаты, однако оно применимо исключительно на ранних стадиях заболевания. С учетом того, что на этих стадиях диагноз устанавливается у 10–15% больных, большинству пациентов этот способ лечения недоступен [3]. РПЖ может манифестировать ОП: в этих случаях новообразование сдавливает главный панкреатический проток и, вызвав обструкцию, проявляет себя до момента установления факта наличия самого новообразования [4]. Известно также о множестве факторов, влияющих на развитие РПЖ на фоне ХП. Существующие данные позволяют предположить определенную

причинно-следственную связь. Главной гипотезой остается концепция о том, что долго присутствующее воспаление поджелудочной железы (ПЖ) ведет к появлению онкогенных мутаций. Такие мутации могут способствовать канцерогенезу у пациентов, уже имеющих генетическую предрасположенность или подверженных факторам риска (например, потребление никотина) [5]. Дополнительно к вероятности прогрессии ХП в РПЖ существует риск неверной диагностики РПЖ при уже существующих изменениях в данном органе [6].

С учетом многообразия симптомов, которыми проявляется РПЖ на начальных стадиях заболевания, злокачественное поражение ПЖ должно оставаться в дифференциально-диагностическом ряду до постановки основного диагноза.

Клинический случай

В ноябре 2021 г. в отделение заболеваний поджелудочной железы и желчевыводящих путей МКНЦ был госпитализирован мужчина 50 лет. При поступлении он предъявлял жалобы на ежедневную опоясывающую тупую боль в верхних отделах живота, в основном в ночное время, купирующуюся приемом мебеверина. Пациент длительное время страдал артрозом голеностопных суставов, по поводу чего принимал препараты хондроитинсульфата и глюкозамина. После очередного курса лечения в октябре 2021 г. пациент



отметил появление болей в верхних отделах живота с иррадиацией в спину. Мужчина обратился к терапевту по месту жительства. Была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), по данным которой выявлен поверхностный диффузный гастрит, недостаточность кардии и положительный результат быстрого уреазного теста на *H. pylori*. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) определялись УЗ-признаки взеси в просвете желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы (реактивные изменения), пневматоз. Гастроэнтерологом были назначены 14-дневная эрадикационная тройная терапия, дополненная препаратами висмута, а также мебеверин, препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 750 мг/сут и панкреатин в суточной дозе 75 000 Ед. Контроль эрадикации не проводился. На фоне лечения был отмечен незначительный положительный эффект, но в связи с тем, что боли по ночам сохранялись, пациент был госпитализирован после консультации в клинику-диагностическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова.

При поступлении в клиническом анализе крови (КАК) клинически значимых отклонений выявлено не было, а в биохимическом анализе крови (БАК) обращало на себя внимание незначительное повышение уровня амилазы крови до 109 Ед/л (норма – до 100 Ед/л) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 76,7 Ед/л (норма – до 55 Ед/л). Пациент курил на протяжении 15 лет по 20 сигарет в день и в течение 20 лет употреблял алкоголь в объеме до 500 мл крепких алкогольных напитков два-три раза в месяц, на момент госпитализации последние семь лет алкоголь не употреблял. По данным объективного осмотра была отмечена только болезненность в эпигастриальной и околопупочной областях при глубокой пальпации.

При ЭГДС выявлены недостаточность кардии, очаговый гастрит, быстрый уреазный тест – отрицательный. При УЗИ ОБП: УЗ-признаки увеличения и диффузных изменений печени, диффузных изменений поджелудочной железы (панкреатит, обострение?), отечных изменений парапанкреатической клетчатки, невыраженной вирусного гепатита, билиарного сладжа, нельзя исключить частично реканализованный тромбоз селезеночной вены, небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости (БП) с контрастным усилением (КУ) выявлены картина инфильтрации в корне брыжейки с распространением на сосуды целиако-мезентериального бассейна, паренхиму ПЖ и стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК) с наличием регионарной лимфаденопатии, тромбоз селезеночной вены, жидкость в полости малого таза. Выявленные изменения следовало дифференцировать между воспалительными изменениями тела ПЖ (панкреатит) и наличием злокачественного новообразования.

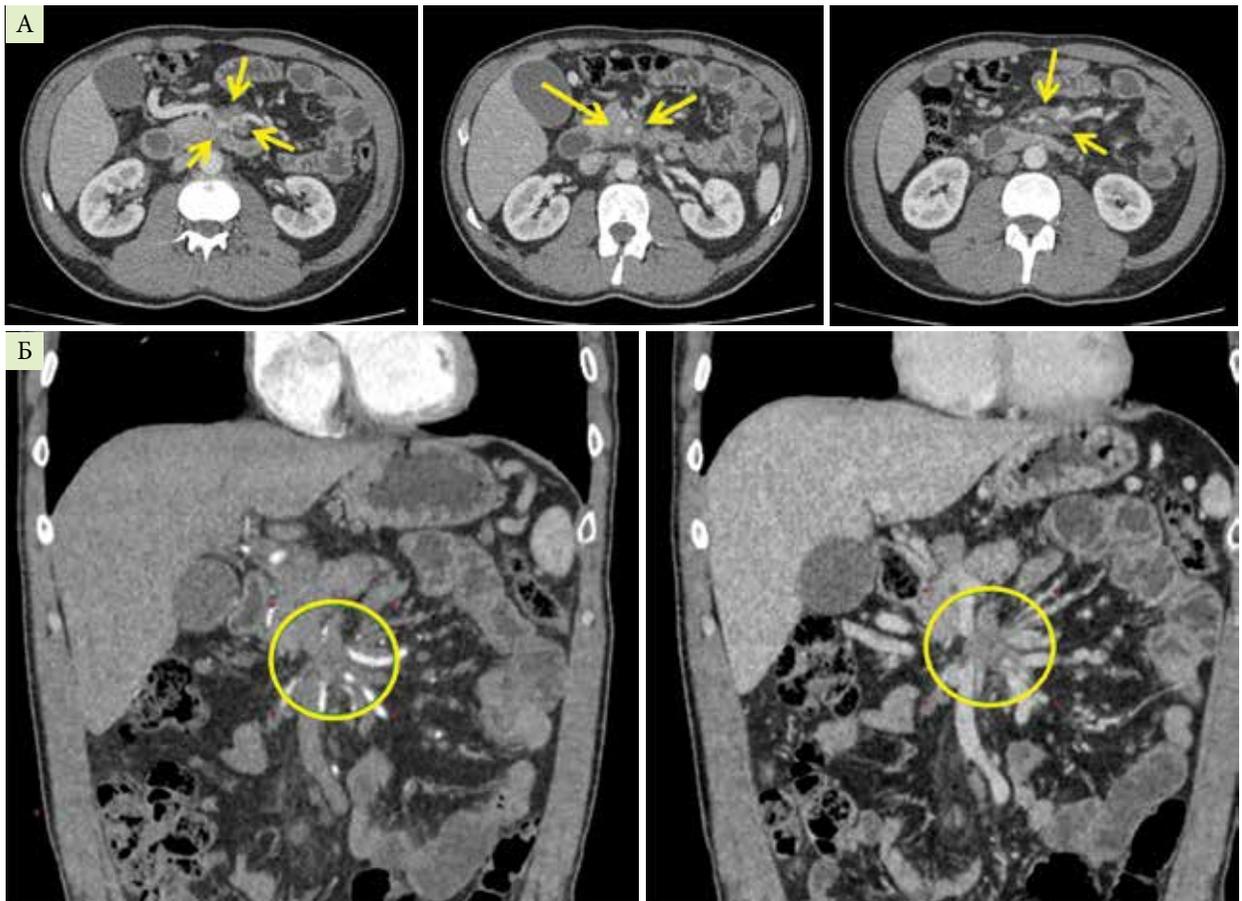
Получены результаты анализа крови на онкомаркеры: СА 125 – 41,5 (0,0–35,0) Ед/мл, СА 19-9 – 833,4 (0,0–30,0) Ед/мл.

Следующим этапом в рамках дифференциально-диагностического поиска было решено провести эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС). При исследовании были выявлены сонографические признаки, наиболее соответствующие ХП, и лимфатический узел 12 × 8 мм по ходу гепатодуоденальной связки. Выявленные при обследовании изменения не позволяли ни подтвердить, ни опровергнуть диагноз РПЖ и завершить дифференциальную диагностику. С учетом имеющегося у специалистов отделения опыта ведения таких больных было решено динамически наблюдать пациента, рекомендовать прием сопроводительной терапии и обследоваться повторно через шесть недель или ранее в случае ухудшения самочувствия. Пациент был рекомендован прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), препаратов УДХК и полиферментных препаратов в суточной дозе 95 000 Ед липазы (25 000 Ед три раза в сутки с основными приемами пищи и 10 000 Ед два раза в перекусы).

Через три недели пациент вновь обратился в МКНЦ им. А.С. Логинова и был госпитализирован повторно. Боль в верхних отделах живота приняла ежедневный характер, возникала преимущественно в ночное время и не купировалась приемом НПВС и анальгетиков, снизился аппетит, пациент похудел на 4 кг и стал отмечать тошноту по утрам. В контрольных лабораторных исследованиях: КАК – без клинически значимых отклонений, в БАК амилаза крови 111 Ед/л, ГГТП 99 Ед/л, щелочная фосфатаза – 134 Ед/л; онкомаркеры: раковый эмбриональный антиген – в пределах референсных значений, СА 19-9 – 1259 Ед/мл (был 833,4 Ед/мл). Полученный на амбулаторном этапе уровень IgG4 1,28 г/л (норма – 0,1–1,35 г/л) позволял исключить IgG4-ассоциированное заболевание. Существенно возросший уровень СА 19-9 без выраженного холестаза свидетельствовал в пользу злокачественного новообразования. На этом моменте с целью определения дальнейшей тактики было принято решение провести МСКТ БП с КУ повторно (рис. 1).

При повторной МСКТ БП характеристики парапанкреатической инфильтрации с большей степенью вероятности свидетельствовали в пользу злокачественной природы изменений. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества клинической онкологии и NCCN, Министерства здравоохранения РФ и Российского общества клинической онкологии по диагностике и лечению РПЖ, первичным этапом в таких случаях является получение материала образования для морфологического исследования [7–10]. Исследование позволило сориентировать специалистов диагностической эндоскопии на попытку прицельного забора материала (рис. 2).

При повторной ЭУС в головке поджелудочной железы определялась зона пониженной эхогенности с неровными нечеткими контурами размером около 2,5 см, которая муфтообразно охватывала просвет верхней брыжеечной артерии. Была произведена тонкоигльная пункция иглой 25G с получением материала для цитологического исследования. Для купирования абдоминального болевого синдрома больному был



Примечание. В области корня брыжейки определяется мягкотканное образование с неровными, нечеткими контурами, размерами ~ 30 × 29 × 43 мм, при введении контрастного препарата накапливает его максимально до 65 ед. Н, данное образование распространяется на верхнюю брыжеечную артерию (муфтообразно охватывая просвет артерии на протяжении ~ 60 мм), на тело ПЖ и стенку горизонтальной ветви ДПК; также в структуре проходит селезеночная вена, которая тромбирована на данном участке (определяется коллатеральное кровоснабжение). Отмечается инфильтрация прилежащей клетчатки с наличием лимфоузлов до 8 мм.

Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением: А – аксиальная проекция, Б – сагиттальная проекция

выполнен нейролизис: с использованием иглы 22G произведена блокада ганглиев чревного сплетения из двух точек введением 10 мл раствора 95%-ного этилового спирта. При цитологическом исследовании пунктата, полученного при ЭУС, в препаратах на фоне эритроцитов фрагменты стромы, клеток протокового эпителия выявлена часть с дегенеративными изменениями – цитологическая картина, соответствующая доброкачественным изменениям (Panc 2 по Папаниколау) [11]. Таким образом, морфологического подтверждения РПЖ получено не было. Для контроля развития осложнений после пункции образований ПЖ пациентам выполняется УЗИ брюшной полости. У больного при контрольном исследовании в малом тазуросло количество свободной жидкости (объемом до 450 мл). В связи с тем, что цитологическое исследование асцитической жидкости могло бы подтвердить или исключить метастатический характер выпота, было принято решение выполнить диагностический лапароцентез. При цитологическом исследовании элементов злокачественного новообра-

зования в предоставленной жидкости также получено не было. Однако трудно купируемый абдоминальный болевой синдром, крайне высокий уровень СА 19-9 и визуальные характеристики парапанкреатической инфильтрации корня брыжейки делали весьма вероятным злокачественный генез данных изменений. В связи с этим, согласно вышеуказанным клиническим рекомендациям, с учетом невозможности получения материала опухоли при УЗИ и эндоУЗИ онкологическим консилиумом было рекомендовано выполнить диагностическую лапароскопию с перитонеальными смывами и забором материала опухоли для верификации новообразования и последующей консультации онколога с результатами дообследования [7–10].

Интраоперационно при ревизии во всех отделах брюшной полости выявлен молочно-белый выпот, не опалесцирующий, непрозрачный, без запаха. При помощи аспиратора эвакуировано 400 мл выпота и направлено на цитологическое исследование. Выявлена выраженная лимфаденопатия. Корень брыжейки, ДПК инфильтрированы. При помощи ульт-

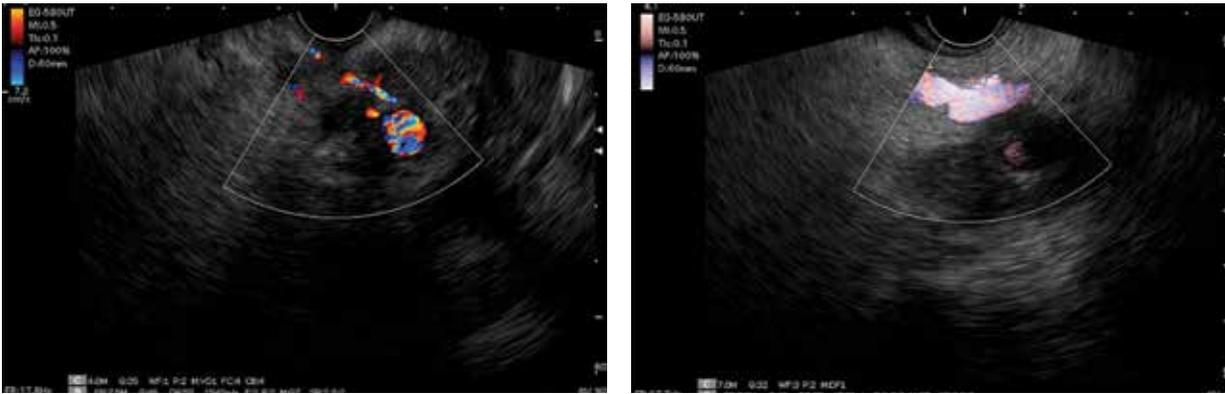


Рис. 2. Эндоскопическая ультрасонография

тразвукового скальпеля totally удален лимфоузел восьмой группы. Далее иссечен фрагмент брюшины размером $0,8 \times 0,8$ см с корня брыжейки. Цитологическое исследование выявило в выпоте картину воспаления. В иссеченном фрагменте брюшины также достоверных гистологических признаков роста злокачественной опухоли не обнаружено, а в одном из двух иссеченных лимфоузлов восьмой группы выявлен метастаз аденокарциномы протокового типа (рис. 3).

Пациенту был установлен диагноз «аденокарцинома крючковидного отростка поджелудочной железы T4N0M0 с вовлечением верхней брыжеечной артерии и верхней брыжеечной вены. Тромбоз селезеночной вены. Желчнокаменная болезнь: билиарный сладж». Через две недели уровень СА 19-9 был выше 2000 Ед/мл (ранее – 1259 Ед/мл). Пациенту с учетом морфологического подтипа опухоли, распространенности опухолевого процесса, сохранного соматического статуса

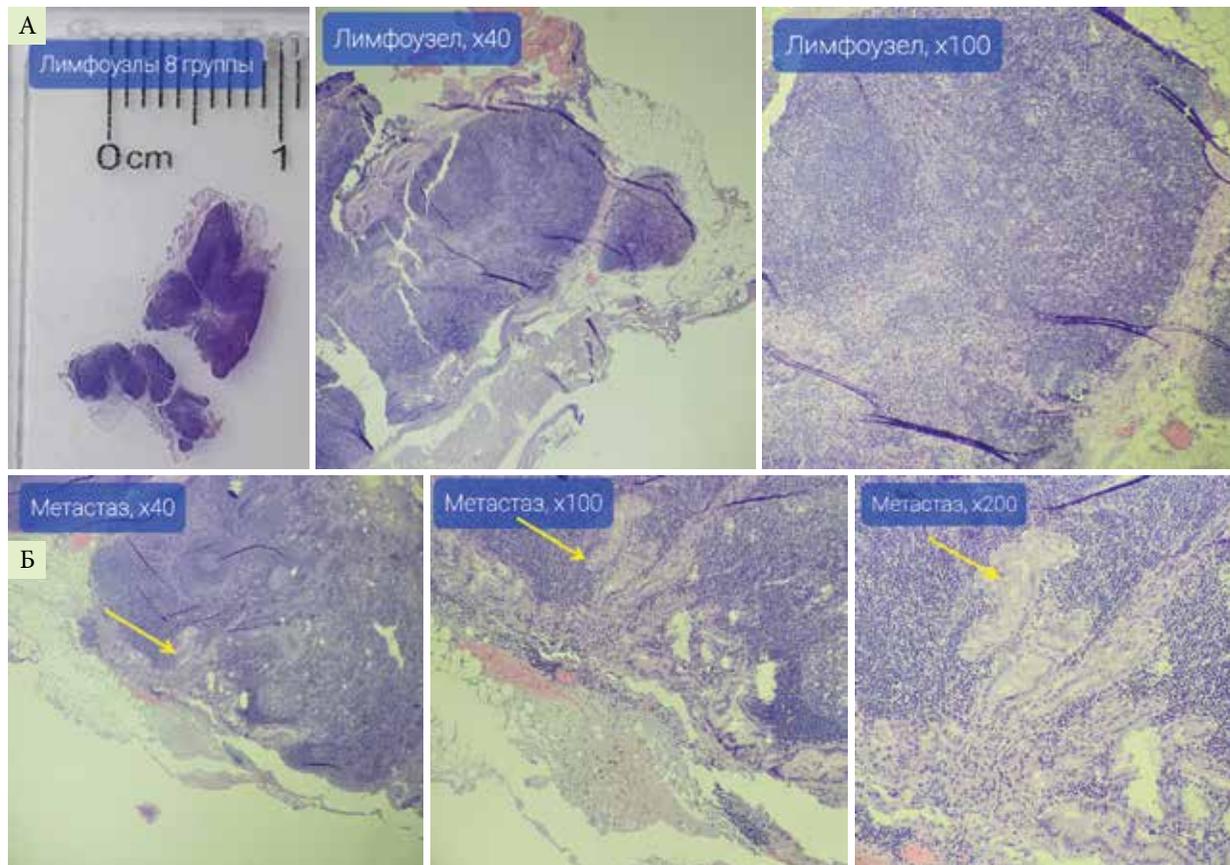


Рис. 3. Морфологическое исследование удаленных интраоперационно препаратов: А – препарат лимфоузла восьмой группы в кратном увеличении, Б – микрокартина метастаза протоковой аденокарциномы в одном из двух удаленных лимфоузлов в кратном увеличении (стрелкой отмечены тубулярные структуры из атипичных эпителиальных клеток)



были рекомендованы курсы противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FOLFIRINOX.

Обсуждение

Нашей первичной диагностической концепцией с учетом подтвержденных факторов риска был ХП. Однако по мере накопления данных обследования были выявлены признаки, вызывающие сомнения у команды врачей в отношении последнего и направляющие на поиск злокачественного поражения ПЖ.

Необходимо отметить, что сложные случаи диагностики заболевания ПЖ не редкость. Особенную опасность в такой группе представляют ложноотрицательные случаи РПЖ. В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2014 г., было показано, что РПЖ остается недиагностированным у 5% больных ХП ввиду сложности дифференциации при инструментальной диагностике [12]. Интересно, что с течением времени вероятность постановки диагноза РПЖ снижается по мере отдаления во времени от точки постановки диагноза ХП (оценка эффекта составила 16,16 (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 12,59–20,73), 7,90 (95% ДИ: 4,26–14,66) и 3,53 (95% ДИ: 1,69–7,38) на точках два года, пять и девять лет соответственно). При этом, хотя вероятность диагноза РПЖ в когорте больных ХП со временем снижалась, через пять лет после установки диагноза ХП риск РПЖ был все еще в восемь раз выше, чем у здоровых пациентов [13].

Аналогично РПЖ может манифестировать АИП: безболевая желтуха, повышенный уровень опухолевых маркеров, впервые возникший сахарный диабет [14]. В 4–7% случаев РПЖ встречается повышение уровня IgG4, характерное для АИП первого типа [15].

Семиотика очаговой формы АИП по данным МСКТ БП с КУ также может быть схожа с РПЖ. По данным МСКТ БП подтвердить или опровергнуть возможно только диффузную форму АИП: контуры ПЖ сглажены, орган диффузно увеличен, паренхима контрастируется отсроченно и имеет гиподенсный ободок [15]. В представленном случае очаговое поражение ПЖ было описано только при второй ЭУС; признаки, характерные для обеих форм АИП по МСКТ БП, отсутствовали.

Среди диагностических методик, использованных при диагностике в данном случае, особо стоит отметить ЭУС. Ее преимущество заключается в возможности забора биоматериала. И хотя за проведенной пункционной биопсией в представленном случае

подтверждения РПЖ не последовало, по данным литературы, диагностическая ценность ЭУС с проведением тонкоигольной аспирационной биопсии и безопасностью исследования довольно высоки (чувствительность 85–92%, специфичность 94–100%, доля осложнений 0,85%) [16–20].

Повышение уровня онкомаркера СА 19-9, отмеченное у нашего пациента, может встречаться как при РПЖ, так и при ХП, при этом у последних причиной становится присутствующее паренхимальное воспаление или (в большей степени) холестаза [21]. Поэтому международными рекомендациями по наблюдению и скринингу РПЖ у больных ХП не рекомендуется использовать только СА 19-9 в качестве диагностического теста на РПЖ [6]. Чувствительность и специфичность СА 19-9 варьируют в пределах 70–92% и 68–92% соответственно, однако чувствительность тесно связана с размером образования, поэтому при образованиях малых размеров диагностическая ценность низкая, и руководствоваться уровнем этого параметра нужно с осторожностью [22, 23]. Отсутствие холестаза у нашего пациента и быстрое нарастание уровня СА 19-9 не позволяло остановить диагностический поиск.

Среди клинических симптомов, отсутствующих у нашего пациента, настороженности у врача, проводящего дифференциальный диагноз, должна также вызывать впервые выявленная гипергликемия. В ретроспективных исследованиях среди пациентов старше 50 лет в пределах трех лет от постановки диагноза «сахарный диабет» РПЖ был диагностирован у 0,5–1% группы, то есть в 6–8 раз чаще, чем в здоровой популяции [24, 25]. В представленном случае завершить диагностический процесс позволило лишь морфологическое подтверждение РПЖ. Команда врачей следовала международным и отечественным рекомендациям по диагностике РПЖ, переходя от минимально к максимально инвазивным способам получения материала из опухоли.

Дифференциальный диагноз РПЖ с другими заболеваниями ПЖ остается серьезной задачей. Сложность заключается в схожести клинической картины разных заболеваний данного органа и отсутствии, за исключением цитологического или морфологического подтверждения, патогномоничных симптомов или исследований. Ввиду трудности проблемы РПЖ должен оставаться в дифференциально-диагностическом ряду до установления клинического диагноза. ●

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136 (5): E359–386.
2. Schöffel N., Krempel M., Bundschuh M., et al. Pancreatic cancer-critical examination of the global research architecture and recent scientific developments. *Pancreas.* 2016; 45 (10): 1378–1385.
3. Park W., Chawla A., O'Reilly E.M. Pancreatic cancer: a review. *JAMA.* 2021; 326 (9): 851–862.
4. Minato Y., Kamisawa T., Tabata T., et al. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2013; 20: 628–633.
5. Umans D.S., Hoogenboom S.A., Sissingh N.J., et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a case of the chicken or the egg. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (23): 3148–3157.



6. Greenhalf W., Lévy P., Gress T., et al. International consensus guidelines on surveillance for pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2020; 20 (5): 910–918.
7. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (5): v56–68.
8. Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M., et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15 (8): 1028–1061.
9. Рак поджелудочной железы: клинические рекомендации. 2021. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf.
10. Покатаев И.А., Кудашкин Н.Е., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021; том 11. <https://rosoncology.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-26.pdf>.
11. Chen B., Zhao Y., Gu J., et al. Papanicolaou society of cytopathology new guidelines have a greater ability of risk stratification for pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens. *Oncotarget*. 2017; 8 (5): 8154–8161.
12. Munigala S., Kanwal F., Xian H., et al. New diagnosis of chronic pancreatitis: risk of missing an underlying pancreatic cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109 (11): 1824–1830.
13. Kirkegård J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (9): 1366–1372.
14. Kamisawa T., Imai M., Yui Chen P., et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas*. 2008; 37 (3): e62–67.
15. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2016; 388 (10039): 73–85.
16. Puli S.R., Bechtold M.L., Buxbaum J.L., Eloubeidi M.A. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? A meta-analysis and systematic review. *Pancreas*. 2013; 42 (1): 20–26.
17. Hewitt M.J., McPhail M.J., Possamai L., et al. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 75: 319–331.
18. Chen J., Yang R., Lu Y., et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for solid pancreatic lesion: a systematic review. *J Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2012; 138: 1433–1441.
19. Wang W., Shpaner A., Krishna S.G., et al. Use of EUS-FNA in diagnosing pancreatic neoplasm without a definitive mass on CT. *Gastrointest. Endosc.* 2013; 78: 73–80.
20. Eloubeidi M.A., Tamhane A., Varadarajulu S., Wilcox C.M. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63: 622–629.
21. Furuya N., Kawa S., Hasebe O., et al. Comparative study of CA 242 and CA 19-9 in chronic pancreatitis. *Br. J. Cancer*. 1996; 73: 372–376.
22. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85 (4): 350–355.
23. Zhang Y., Yang J., Li H., et al. Tumor markers CA 19-9, CA 242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (7): 11683–11691.
24. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterol.* 2005; 129 (2): 504–511.
25. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterol.* 2018; 155 (3): 730–739. e3.

Difficult Differential Diagnosis of Pancreatic Cancer: a Case Report

M.A. Kiryukova¹, E.A. Dubtsova, PhD¹, L.V. Vinokurova, PhD¹, I.V. Savina¹, M.V. Malykh¹, K.K. Noskova, PhD¹, E.V. Parfenchikova, PhD¹, R.V. Vorobyov¹, M.E. Baichorov, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

³ Tver State Medical University

Contact person: Maria A. Kiryukova, m.kiryukova@mknc.ru

Differential diagnosis of pancreatic cancer (PC) and other pancreatic diseases is a difficult task for physicians in various specialties. This is due to the common risk factors, alike clinical manifestations, similar laboratory markers and radiology semiotics. The paper presents a clinical case with complex differential diagnosis of PC.

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic cancer, differential diagnosis



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

² Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

³ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

Проблемы диагностики и лечения сочетания целиакии и микроскопического колита

Н.А. Фадеева, к.м.н.^{1,2}, А.М. Осадчук, д.м.н., проф.³, Е.О. Куколева¹,
Г.Б. Артыкова¹, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹, И.Д. Лоранская, д.м.н., проф.³,
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Нина Александровна Фадеева, n.fadeeva@mknc.ru

Для цитирования: Фадеева Н.А., Осадчук А.М., Куколева Е.О. и др. Проблемы диагностики и лечения сочетания целиакии и микроскопического колита. Клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 112–116.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-112-116

Типичной формой целиакии страдает 1% населения Земли. Трудность в диагностическом и особенно терапевтическом плане представляют собой атипичные, рефрактерные к безглютеновой диете формы целиакии, а также случаи коморбидной патологии – целиакия и микроскопический колит (МК). Вероятность возникновения МК у пациента с целиакией увеличивается в десятки раз, что нередко ассоциируется с трудно поддающейся лечению целиакией даже при соблюдении строгой аглютеновой диеты.

В данной статье представлен клинический случай коморбидности целиакии и МК. Сочетанная патология целиакии и МК у больной П. сопровождалась запором, что встречается сравнительно редко. Соблюдение строгой аглютеновой диеты на протяжении более шести месяцев не привело к ремиссии заболевания. После диагностики МК была назначена терапия будесонидом в дозе 9 мг в сутки на срок восемь недель. Через восемь недель на фоне соблюдения аглютеновой диеты и приема будесонида состояние больной полностью нормализовалось.

Таким образом, при длительной (более 6–12 месяцев) персистенции симптомов целиакии на фоне применения аглютеновой диеты требуется исключение рефрактерных форм целиакии, а также сочетанной аутоиммунной патологии – МК.

Ключевые слова: целиакия, микроскопический колит, лимфоцитарный колит, диагностика, лечение, коморбидность

Введение

Целиакия не ограничивается одним типом, характеризующимся диареей, но также имеет атипичные, латентные и рефрактерные формы. Распространенность классической формы целиакии составляет 1% населения земного шара, в то время как 3% населения страдают целиакией, включая атипичные и скрытые формы [1]. При этом отсутствие клинических симптомов или наличие нетипичных проявлений заболевания порой не позволяет поставить диагноз своевременно, в результате чего целиакия диагностируется в относительно позднем возрасте. Как многие заболевания с аутоиммунным патогенезом, целиакия примерно в 2–3 раза чаще встречается у женщин. Существует также ряд конкретных групп населения с повышенным риском развития целиакии [2]. Последние исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с целиакией обнаруживается 70-кратный риск развития микроскопического колита

(МК), который регистрируется у 4,3% пациентов с целиакией, по сравнению с населением в целом [3]. Согласно популяционным данным, приведенным в последних европейских клинических рекомендациях UEG/EMCG (2021 г.), обобщенная распространенность МК достигает 119,4 (95-ый доверительный интервал (ДИ) 72,9–165,9) случая на 100 тыс. человек [4]. При этом у 25% больных регистрируется коллагенозный (КК) и у 75% – лимфоцитарный колит (ЛК). В приведенных исследованиях КК встречался только у женщин. Данная группа пациентов была в среднем на 15 лет старше ($p=0,0001$) и характеризовалась выраженной атрофией ворсинок слизистой тонкой кишки ($p=0,002$). МК диагностировался после манифестации целиакии у 64% больных, одновременно с целиакией – у 25% и до целиакии – у 11% пациентов ($p=0,0001$). У обследованной группы пациентов преобладал панколит (64%), у 16% был колит с поражением правой половины ободочной кишки,



у 20% выявлялось левостороннее поражение. Стероидная или иммуносупрессивная терапия (циклоsporин, азатиоприн) требовалась 66% пациентов с целиакией в сочетании с МК и назначалась в качестве поддерживающей терапии 50% этих пациентов. Результаты последующих биопсий показали, что колит сохранялся у 57% пациентов с целиакией и МК, несмотря на разрешение симптомов диареи. При этом атрофия ворсин двенадцатиперстной кишки определялась у 20% лиц [5]. В другом исследовании сообщается, что целиакия встречается у 15% пациентов с ЛК. Для сравнения: в США распространенность целиакии составляет 4 на 1000 человек. Высокая распространенность целиакии у пациентов с МК требует исключения целиакии у пациентов с рефрактерной диареей [6, 7], а лечение коморбидной патологии (целиакия и МК) – назначения сочетанной терапии [8].

В представленном клиническом наблюдении обсуждается проблема диагностики, дифференциальной диагностики и лечения сочетанной патологии – целиакии и МК (в форме ЛК).

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 года, поступила в гастроэнтерологическое отделение МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ в мае 2021 г. с жалобами на периодические боли в мезогастррии без четкой связи с приемом пищи, шелушение и сухость кожных покровов, быструю утомляемость, тревожность, прогрессивное снижение веса, запоры до двух-трех дней. Из анамнеза известно, что в 2014 г. спустя небольшое количество времени после вторых родов стала отмечать появление и прогрессирование общей слабости. Тогда в анализах крови выявлено снижение Hb до 76 г/л, сывороточного железа – до 1 мкмоль/л. Амбулаторно проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) без биопсии – патологии не выявлено. При консультации гематолога была диагностирована железодефицитная анемия неясной этиологии. Пациентка принимала препараты железа перорально с временным положительным эффектом.

В 2016 г. повторно обратилась за медицинской помощью в связи с прогрессивным снижением массы тела, общей слабостью. В анализах крови обращала на себя внимание железодефицитная анемия (уровень Hb – 92 г/л) и дефицит витамина D – 22 ммоль/л (норма 30–50 ммоль/л), дефицит фолиевой кислоты – 2,7 нг/мл (норма 3,0–20,5 нг/мл), в связи с чем вновь были назначены препараты железа и препараты витамина D; терапия – без эффекта.

В сентябре 2017 г. впервые выполнено определение антител к эндомизию, которые обнаружены в титре 1:320 (норма < 1:2,5). Морфологической верификации диагноза целиакии, а также убедительной беседы о необходимости соблюдения аглютенной диеты не проводилось. Так же как и годом ранее, осуществляли коррекцию железодефицитной анемии, дефицита фолиевой кислоты и витамина D.

В ноябре 2020 г. пациентка вновь обратилась к врачу с теми же жалобами. Объективно: состояние без существ-

венной динамики, сохраняются общая слабость, лабораторные признаки железодефицитной анемии. Антитела к глиадину (IgA) – 11,21 Ед/мл (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к глиадину (IgG) – 72,93 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к тканевой транслугуаминазе (IgA) – 97,57 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к тканевой транслугуаминазе (IgG) – 12,54 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л).

В анализах крови: Hb – 80 г/л, сывороточное железо – 1,4 мкмоль/л, витамин B₁₂ – 378 ммоль/л.

По результатам ЭГДС диагностирован смешанный гастродуоденит. При гистологическом исследовании биопсийного материала нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (два фрагмента) выявлена гиперплазированная слизистая двенадцатиперстной кишки с хроническим умеренно выраженным воспалением.

В связи с повышением уровня антител к глиадину, тканевой транслугуаминазе с пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения строгой аглютенной диеты. В феврале 2021 г. проведено плановое лечение в терапевтическом стационаре г. Улан-Удэ. В анализах крови обнаружена низкая концентрация ферритина – 17,4 мкг/л и Hb – 110 г/л (на фоне лечения препаратами железа).

В мае 2021 г. в связи с усилением болей в животе и прогрессированием общей слабости госпитализирована в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ для дообследования и коррекции терапии.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает аутоиммунным тиреоидитом с узлообразованием в состоянии эутиреоза. Аллергоанамнез не отягощен. У тети по матери – непереносимость глютена. Индекс массы тела – 16,3 кг/м². По органам и системам – без особенностей.

При последней госпитализации в мае 2021 г. в анализах крови: железо – 3,9 мкмоль/л, ферритин – 8,2 мкг/л. Клинический анализ крови: Hb – 11,3 г/дл, эритроциты – 4,88 × 10⁶/мкл, гематокрит – 35%, в остальном – в пределах референсных значений.

Антитела к тканевой транслугуаминазе (IgA) – 179,2 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к тканевой транслугуаминазе (IgG) – 68,3 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к деамидированному пептидам глиадин (IgA) – 15,1 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л), антитела к деамидированному пептидам глиадин (IgG) – 19,6 Ед/л (норма 0–10,0 Ед/л). Результат анализа кала на скрытую кровь отрицательный. При УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено. ЭГДС: эндоскопическая картина поверхностного антрального гастрита без признаков активного воспаления. Эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень А (по LA-классификации).

Выполнена биопсия дистальной части двенадцатиперстной кишки для теста на лактазную недостаточность, а также биопсия луковицы, средней и дистальной части двенадцатиперстной кишки для диагностики целиакии, исключения амилоидоза и болезни Уиппла (пять фрагментов). При гистологическом исследовании материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обнаружены скопление межэпителиальных лимфоцитов более 40 на 100 эпителиоцитов, умеренная инфильтрация стромы ворсин лимфоцитами и плазматоцитами с примесью эозинофилов; глубина крипт увеличена; соотношение ворсина/крипта не превышает 1/1. Заключение: гистологическая картина хронического субатрофического

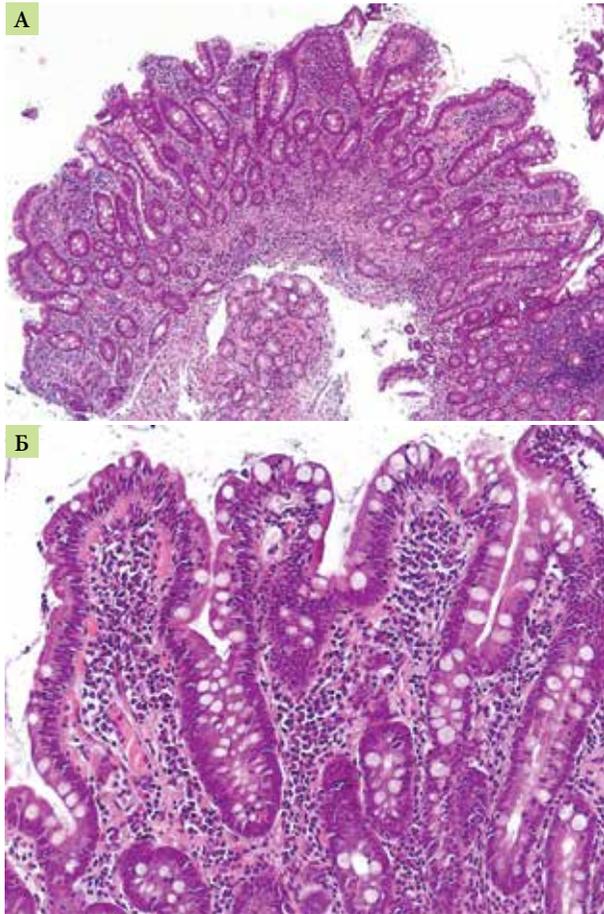


Рис. 1. Гистологическое исследование материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: А – увеличение $\times 100$, Б – увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

дуоденита с увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, характерная для глютеновой энтеропатии, на фоне безглютеновой диеты (рис. 1 А, Б). Экспресс-тест на лактазную недостаточность показал наличие гиполактазии тяжелой степени.

При колоноскопии обнаружены множественные очаги лимфоидной гиперплазии слизистой дистальной части подвздошной кишки, слепой, восходящей и поперечной ободочной кишки. Выполнена биопсия слизистой оболочки правых отделов толстой кишки для исследования путем полимеразно-цепной реакции (ПЦР) титров цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, туберкулеза. Выполнена лестничная биопсия № 1–7 по два фрагмента из всех отделов толстой кишки для гистологического исследования. При биопсии ткань эластичная. При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки обнаружены дистрофия и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Между клетками эпителия встречаются лимфоциты в количестве 25–30 на 100 эпителиоцитов. Архитектоника кишечных крипт не нарушена. В эпителиальной выстилке крипт много бокаловидных клеток. Между клетками эпителия крипт часто встречаются лимфоциты. Заключение: МК в форме лимфоцитарного колита (рис. 2). Результаты ПЦР-иссле-



Рис. 2. Гистологическое исследование слизистой оболочки толстой кишки. Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

дования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки на цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, туберкулез кишечника отрицательные. Анализ крови на кишечные инфекции (иерсинии, шигеллы, сальмонеллы) также показал отрицательные результаты.

По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, КТ-энтерографии определено наличие лимфаденопатии брыжейки тонкой кишки. Долихосигма. Таким образом, по результатам инструментальных, лабораторных и гистологических исследований установлен диагноз: «Основной. 1. Целиакия, латентная форма, впервые выявленная. 2. МК в форме лимфоцитарного колита, впервые выявленный. Осложнение: синдром нарушенного всасывания второй степени тяжести. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Гиполактазия тяжелой степени.

Сопутствующее заболевание: эрозивный рефлюкс-эзофагит. Аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием, эутиреоз».

Пациентке назначено лечение: строгое и пожизненное соблюдение аглютеновой диеты, будесонид 9 мг в сутки в течение восьми недель с последующим снижением дозы на 3 мг в неделю до полной отмены препарата, препараты железа 100 мг внутримышечно, прием фермента лактозы по одной капсуле три раза в сутки при употреблении молочных продуктов, омега-3 по 20 мг два раза в сутки четыре недели, далее по 20 мг в сутки четыре недели.

Через восемь недель после назначения лечения отмечены улучшение общего самочувствия, нормализация стула до одного-двух раз в сутки, без патологических примесей, повышение массы тела на 6 кг, при этом индекс массы тела составил 18,6 кг/м².

Также отмечалась положительная динамика по лабораторным данным: повышение Hb с 83 до 122 г/л, уровня сывороточного железа – с 3,9 до 15 ммоль/л, ферритина – с 7,2 до 63 ммоль/л, витамина D – с 22 до 30 ммоль/л.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует, что диарея не является строго специфичным симптомом как для целиакии, так и для МК. МК может протекать бессим-



птомно, с запором или с клинической симптоматикой синдрома раздраженного кишечника [9]. Так, при лимфоцитарном колите запор регистрируется у 18% лиц, при коллагенозном – у 39% [10]. При целиакии не менее чем у 4–15% пациентов верифицируется запор. В исследованиях [10, 11] показано, что МК и целиакия могут сопровождаться резистентным к слабительным средствам запором. В другом клиническом исследовании показано, что обнаружение МК при рефрактерной к аглютиновой диете целиакии составляет 4,5%, а при рефрактерном к лечению МК частота встречаемости целиакии достигает 6,7%. Целиакия в популяции больных с рефрактерным МК встречается достоверно чаще, чем в человеческой популяции (отношение шансов 8,12; ДИ 4,92–13,41, $p < 0,001$) [12]. Коморбидная патология отличается трудностями в диагностике и лечении [13]. Так, атрофия ворсин тонкой кишки может наблюдаться у пациентов с аутоиммунной энтеропатией, коллагенозным спру, общим вариабельным иммунодефицитом при эозинофильном гастроэнтерите, лямблиозе, энтеропатии, ассоциированной с ВИЧ, лимфомой кишечника, неглютиновой чувствительностью к белкам пшеницы, радиационным энтеритом, туберкулезом, болезнью Уиппла, синдромом Золлингера – Эллисона [14]. Подозрение на целиакию требует обязательного взятия биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки, даже если эндоскопическая картина остается нормальной. Для подтверждения диагноза необходимо брать несколько биоптатов. Оптимальным считается взятие четырех биоптатов из дистальной части двенадцатиперстной кишки и двух – из луковицы двенадцатиперстной кишки. При этом биопсию необходимо проводить даже при отрицательных серологических результатах на целиакию. Подтверждение диагноза целиакии основывается на клинических данных, положительных серологических и морфологических критериях.

При целиакии у пациентов с положительным эффектом от безглютиновой диеты достаточно часто назначают дополнительное лечение. Так, например, безглютиновая диета содержит мало клетчатки, что сопровождается запорами. Существуют данные, свидетельствующие о наборе массы тела, повышении гликемического индекса, развитии жировой болезни печени у пациентов, находящихся на безглютиновой диете. Помимо безглютиновой диеты, пациентам с целиакией в связи с риском запора следует рекомендовать диету с высоким содержанием клетчатки, дополненную цельнозерновым рисом, кукурузой, картофелем и большим количеством овощей [15], проводить коррекцию недостаточности витаминов и минералов. В большинстве случаев аглютиновая диета сопровождается наступлением ремиссии целиакии. Тем не менее при коморбидной патологии (целиакия и МК) достаточно часто диагностируются формы, медленно отвечающие на аглютиновую диету. При этом симптомы целиакии персистируют 6–12 месяцев даже при соблюдении строгой аглютиновой диеты. В целом таких пациентов насчитывается 7–30% [15, 16]. В отношении медленно отвечающих на безглютиновую диету пациентов с целиакией возможна выжидательная тактика до года. При персистенции симптомов целиакии более года требуется проведение диагностических тестов на наличие рефрак-

терной формы целиакии. Это является принципиально важным для выбора тактики лечения.

При МК, в отличие от целиакии, требуются другие методы диагностики и лечения. Для адекватной диагностики МК необходимо проведение колоноскопии и биопсии из разных отделов толстой кишки. Согласно клиническим рекомендациям UEG-EMCG от 2021 г., комбинация результатов биопсии восходящей и нисходящей ободочной кишки позволяет поставить диагноз МК в 100% случаев [17]. Важный и основной гистологический критерий КК – утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (более 10 мкм) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки, а для ЛК – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (> 20 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов).

B. Virine и соавт. в ретроспективном исследовании проанализировали чувствительность биопсии из разных отделов толстой кишки – для установления диагноза МК необходимо взятие так называемой ступенчатой (лестничной) биопсии по два фрагмента из каждого отдела толстой кишки [17].

Без назначения топических стероидов терапия МК не будет эффективной, поэтому своевременная диагностика МК у пациентов с целиакией является принципиально важной. Кроме того, назначение будесонида может быть эффективным средством лечения пациентов с целиакией, медленно реагирующих на безглютиновую диету. Согласно некоторым клиническим исследованиям, у пациентов с рефрактерной формой целиакии будесонид назначается на три месяца с последующим переходом на поддерживающую терапию азатиоприном в течение двух-трех лет [15].

Заключение

Вероятность возникновения МК у пациента с целиакией увеличивается в десятки раз, что нередко ассоциируется с трудно поддающейся лечению целиакией, несмотря на соблюдение строгой аглютиновой диеты. Основная цель терапии МК – индукция клинической ремиссии и улучшение качества жизни пациента. Согласно клиническим рекомендациям UEG-EMCG от 2021 г., топический глюкокортикостероид будесонид является препаратом первой линии терапии МК и единственным средством, способствующим индукции и поддержанию ремиссии заболевания. При ЛК на фоне рецидива возможно назначение поддерживающей терапии будесонидом на срок не менее шести месяцев, хотя данное положение отличается очень низким уровнем доказательности за счет редкости возможных рецидивов заболевания. В отношении КК применение будесонида в качестве поддерживающей терапии имеет средний уровень доказательности. Так, шестимесячная терапия будесонидом позволяет поддерживать ремиссию у 75% пациентов с КК по сравнению с 25% больных, получающих плацебо [17].

Таким образом, длительная персистенция симптомов целиакии (более 6–12 месяцев) на фоне соблюдения аглютиновой диеты требует исключения рефрактерных форм целиакии, а также сочетанной аутоиммунной патологии – МК. ●



Литература

1. Binicier O.B., Tosun F. Evaluation of adult celiac disease from a tertiary reference center: a retrospective analysis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020; 66 (1): 55–60.
2. Pelkowski T.D., Viera A.J. Celiac disease: diagnosis and management. *Am. Fam. Physician.* 2014; 89 (2): 99–105.
3. Green P.H.R., Yang J., Cheng J., et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 1210–1216.
4. Miehle S., Guagnozzi D., Zabana Y., et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2021; 9 (1): 13–37.
5. Matteoni C.A., Goldblum J.R., Wang N., et al. Celiac disease is highly prevalent in lymphocytic colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001; 32 (3): 225–227.
6. Barta Z., Toth L., Szabo G.G., Szegedi G. Collagenous colitis: constipation or diarrhoea? *Gut.* 2003; 52 (8): 1230.
7. Shor J., Churrango G., Hosseini N., Marshall C. Management of microscopic colitis: challenges and solutions. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019; 12: 111–120.
8. Ohlsson B. New insights and challenges in microscopic colitis. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2015; 8 (1): 37–47.
9. Fedor I., Zold E., Barta Z. Microscopic colitis: controversies in clinical symptoms and autoimmune comorbidities. *Ann. Med.* 2021; 53 (1): 1280–1285.
10. Akman S., Şahaloğlu O., Dalkan C., et al. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29: 210–214;
11. Volta U., Caio G., Stanghellini V., De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 194.
12. Aziz M., Haghbin H., Khan R.S., et al. Celiac disease is associated with microscopic colitis in refractory cases in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Dig. Dis. Sci.* 2021.
13. Bohr J., Wickbom A., Hegedus A., et al. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 273–284.
14. Green P.H., Cellier C. Celiac disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (17): 1735.
15. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol. J.* 2019; 7 (5): 583–613.
16. Penny H.A., Baggus E.M.R., Rej A., et al. Non-responsive coeliac disease: a comprehensive review from the NHS England National Centre for Refractory Coeliac Disease. *Nutrients.* 2020; 12 (1): 216.
17. Virine B., Chande N., Driman D.K. Biopsies from ascending and descending colon are sufficient for diagnosis of microscopic colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (9): 2003–2009.

The Problems of Diagnosis and Treatment the Comorbidity of Celiac Disease and Microscopic Colitis

N.A. Fadeeva, PhD^{1,2}, A.M. Osadchuk, PhD, Prof.³, E.O. Kukoleva¹, G.B. Artykova¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, I.D. Loranskaya, PhD, Prof.³, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Research Institute of Health Organization and Medical Management

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Contact person: Nina A. Fadeeva, n.fadeeva@mknc.ru

1% of the world's population suffers from a typical form of celiac disease (CD). Difficult in diagnostic and, especially, therapeutic terms, are atypical, refractory to gluten-free forms of CD, as well as cases of comorbid pathology: CD and microscopic colitis (MC). The likelihood of MC in a patient with CD increases tenfold, which is often associated with difficult-to-treat CD even with a strict gluten-free diet.

This article presents a clinical case of comorbidity between CB and microscopic colitis (MC). The comorbid pathology of CD and MC was accompanied by constipation, which is relatively rare. Compliance with a strict gluten-free diet for more than 6 months did not lead to remission of the disease. After the diagnosis of LC, budesonide therapy was prescribed at a dose of 9 mg per day for a period of 8 weeks. After 8 weeks, while following a gluten-free diet and taking budesonide, the patient's condition completely returned to normal.

Thus, long-term persistence of CD symptoms (more than 6–12 months) against the background of the use of a gluten-free diet requires the exclusion of refractory forms of celiac disease, and also combined autoimmune pathology – microscopic colitis.

Key words: celiac disease, microscopic colitis, lymphocytic colitis, diagnosis, treatment, comorbidity

Фосфоглив УРСО

Новый шаг в лечении билиарной патологии

Первая фиксированная комбинация глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты для лечения заболеваний желчевыводящих путей и печени¹



Комплексное воздействие на гепатобилиарную систему²



Способствует устранению холестаза и воспаления²



Благоприятный профиль безопасности²

1. Данные IQVIA

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфоглив УРСО



Урсодезоксихолевая
кислота 250 мг

Желчнокаменная
болезнь



Глицирризиновая
кислота 35 мг



Воспаление
и боль

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ребамипид-С3

ГАСТРОПРОТЕКТОР
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

ЛП-006193



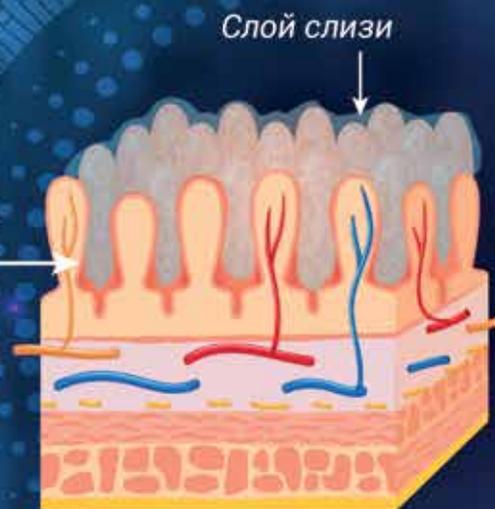
Способствует улучшению
кровоснабжения
слизистой желудка*

Может усиливать
пролиферацию
и обмен эпителиальных
клеток желудка*



Оказывает гастропротекторное
действие при воздействии
НПВП** на слизистую*

Способен защищать слизистую
желудка от поражения бактериями*



* Из инструкции по медицинскому применению препарата Ребамипид-С3

** НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания.

Северная
ЗВЕЗДА 
25 ЛЕТ