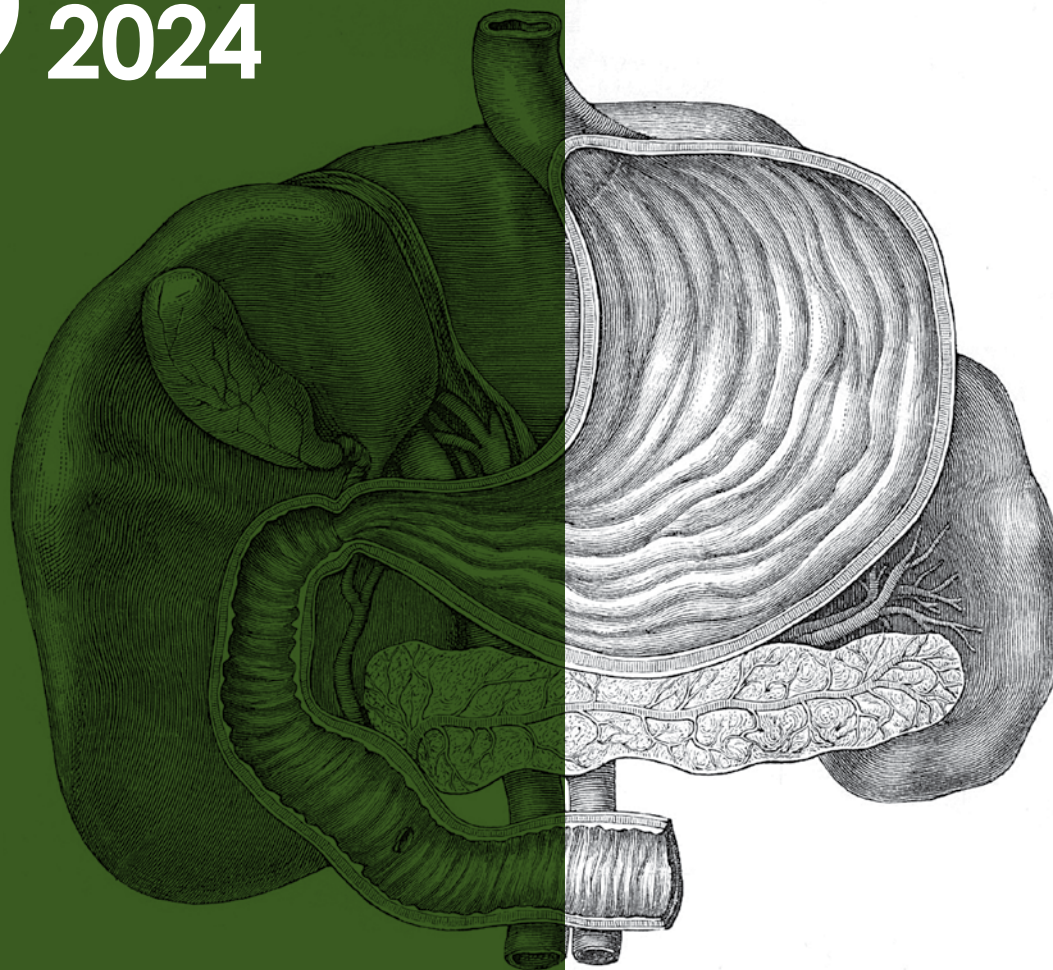


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **2** ТОМ 20  
**2024**



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 1

Профессор С.Г. ХОМЕРИКИ  
о самом главном  
в профессии  
клинического  
патоморфолога

6

Консенсус RE.GA.IN.:  
обновление в понимании  
гастрита

54

Эффективность  
и безопасность  
мебеверина  
при билиарной боли

98



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

ИЗЖОГА  
ОТРЫЖКА  
БОЛЬ  
ТЯЖЕСТЬ  
ВЗДУТИЕ  
ДИАРЕЯ  
ЗАПОР

# РЕБАГИТ®

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



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

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



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека, 2020;27(3):122-128. 2. Каштанова Д.А., Ткачева О.Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(3): 2474. 3. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения). Терапевтический архив. 2020; 92 (11). 4. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошницин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19. 5. Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. и др. Особенности аспирина-индуцированных поражений желудочно-кишечного тракта у больных хронической ишемической болезнью сердца и возможные пути их коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (2): 2463. 6. Клинические рекомендации РГА «гастрит и дуоденит», одобренные Министерством здравоохранения, 2021. Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru.

РЕКЛАМА

ЛП-001831

Эффективная фармакотерапия. 2024.  
Том 20. № 2. 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-Петербург)*  
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)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
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)*  
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2024.  
Volume 20. Issue 2. 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)*  
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)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
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)*  
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
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,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

G.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. КАМЧАТНОВ,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

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

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

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

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. 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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

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

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

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. 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

## Editorial Staff

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

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

# Содержание

## Люди. События. Даты

- Профессор С.Г. ХОМЕРИКИ:  
«Задача клинического патоморфолога – раскрыть глубинную  
сущность болезни в интересах эффективного лечения больного» 6
- Итоги VII Междисциплинарной конференции Московского  
региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения  
в гастроэнтерологии и гепатологии» 10

## Оригинальные исследования

- М.Ю. ГАЛУШКО, А.Ю. ИЩЕНКО, И.Г. БАКУЛИН  
От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой  
болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы  
как предикторы развития стеатогепатита 12
- И.Г. БАКУЛИН, К.Н. ИВАНОВА, А.В. АБДРАХМАНОВ  
Сравнительная эффективность различных режимов терапии  
рифаксимин-α у пациентов с минимальной печеночной  
энцефалопатией и циррозом печени  
(анализ шестимесячного наблюдения) 20
- С.Н. СТЯЖКИНА, Т.Г. ГЛУШКОВА, Н.А. КИРЬЯНОВ,  
Д.В. ЗАЙЦЕВ, С.И. ЛЕНЦОВА, М.А. ГОРБУНОВА  
Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной  
железы при воздействии гепатопротектора Ремаксол  
на фоне острого алкогольного воздействия у крыс 26
- О.В. КНЯЗЕВ, О.Б. ЩУКИНА, А.В. КАГРАМАНОВА,  
А.А. ЛИЩИНСКАЯ, И.А. ЛИ, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА,  
Б.А. НАНАЕВА, Н.А. ФАДЕЕВА, Т.В. ШКУРКО, К.А. НИКОЛЬСКАЯ,  
Н.В. ЛАЗУКА, А.И. ПАРФЕНОВ  
Опыт применения устекинумаба у биоинаивных пациентов  
с болезнью Крона, имеющих факторы неблагоприятного прогноза:  
реальная клиническая практика 30
- А.К. ГУСЕВА, А.В. ОХЛОБЫСТИН  
Диагностическое значение определения IgG<sub>4</sub> сыворотки  
в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов 42
- М.И. ГОНИК, П.О. БОГОМОЛОВ, А.О. БУЕВЕРОВ, Н.А. ШУБ,  
А.И. САПАНЮК, И.Н. УШКАНЕНКО, И.В. МАЕВ  
Телемедицинские технологии в гепатологии: время идти вперед? 48

## Обзор

- Д.С. БОРДИН, С.И. МОЗГОВОЙ, М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, И.В. МАЕВ  
Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового?  
Часть 1: понятие о норме, *Helicobacter pylori*-ассоциированный  
и аутоиммунный гастрит 54
- В.И. РЕШЕТНЯК, И.В. МАЕВ  
Механизм повреждения мелких холангиоцитов  
при первичном билиарном холангите 72
- Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА  
Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита 86

## Лекции для врачей

- М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, М.А. ЛISOVSKIY  
Патология билиарного тракта: от МКБ-10 к МКБ-11 98

## Клиническая практика

- М.С. ЯКОВЕНКО, А.И. ДЕМИНА, Н.Н. ДЕМИН  
Возможности применения энтеропротективной комбинации  
VERIS (пектин + инулин) + СЭР (солевой энтеральный раствор)  
для коррекции нарушения функции кишечника  
на фоне полихимиотерапии 108
- О.И. БЕРЕЗИНА, И.С. КАНИЩЕВ, Э.Р. ВАЛИТОВА, И.А. ПАВЛОВ,  
Д.С. БОРДИН, К.В. ШИШИН  
Ахалазия кардиальной части пищевода:  
мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению  
(обзор литературы и клинические наблюдения) 118

# Contents

## People. Events. Dates

- Professor S.G. KHOMERIKI:  
"The Task of a Clinical Pathologist – is to Discover the Internal Essence  
of a Disease in the Interests of Effective Treatment of a Patient"  
The Results of VII Interdisciplinary Conference of Moscow Area  
"Contemporary Algorithms and Treatment Standards in Gastroenterology  
and Hepatology"

## Original research

- M. Yu. GALUSHKO, A. Yu. ISHCENKO, I. G. BAKULIN  
From Nonalcoholic to Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver  
Disease. Steatometry and Cardiometabolic Risk Factors as the Predictors  
of Steatohepatitis Development
- I. G. BAKULIN, K. N. IVANOVA, A. V. ABDRAKHMANOV  
Comparative Effectiveness of Different Treatment Regimens  
with Rifaximin-α in Patients with Minimal Hepatic  
Encephalopathy and Liver Cirrhosis  
(Analysis of 6-Month Follow-Up)
- S. N. STYAZHKINA, T. G. GLUSHKOVA, N. A. KIR'YANOV,  
D. V. ZAITSEV, S. I. LENTSOVA, M. A. GORBUNOVA  
Morphofunctional Characteristic of the Liver and Pancreas  
when Exposed to the Hepatoprotector "Remaxol" in Cases of Acute  
Alcohol Damage in Rats
- O. V. KNYAZEV, O. B. SCHUKINA, A. V. KAGRAMANOVA,  
A. A. LISCHINSKAYA, I. A. LI, E. A. SABELNIKOVA,  
B. A. NANAIEVA, N. A. FADEEVA, T. V. SHKURKO, K. A. NIKOLSKAYA,  
N. V. LAZUKA, A. I. PARFENOV  
The Experience of Using Ustekinumab in Bio-Naive Patients  
with Crohn's Disease with Unfavorable Prognosis Factors:  
Real Clinical Practice
- A. K. GUSEVA, A. V. OKHLOBYSTIN  
Diagnostic Utility of Serum IgG<sub>4</sub> Determination  
in the Differential Diagnosis of Sclerosing Cholangitis
- M. I. GONIK, P. O. BOGOMOLOV, A. O. BUEVEROV, N. A. SHUB,  
A. I. SAPANYUK, I. N. USHKANENKO, I. V. MAEV  
Telemedicine Technologies in Hepatology: Time to Move Forward?

## Review

- D. S. BORDIN, S. I. MOZGOVOY, M. A. LIVZAN, O. V. GAUS, I. V. MAEV  
Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What's New?  
Part 1: Concept of Normality, *Helicobacter Pylori*-Associated  
and Autoimmune Gastritis
- V. I. RESHETNYAK, I. V. MAEV  
Mechanism of Small Cholangiocyte Injury in Primary  
Biliary Cholangitis
- Yu. G. SANDLER, E. V. VINNITSKAYA, E. N. ALEXANDROVA  
Clinical Phenotypes of Autoimmune Hepatitis

## Clinical Lectures

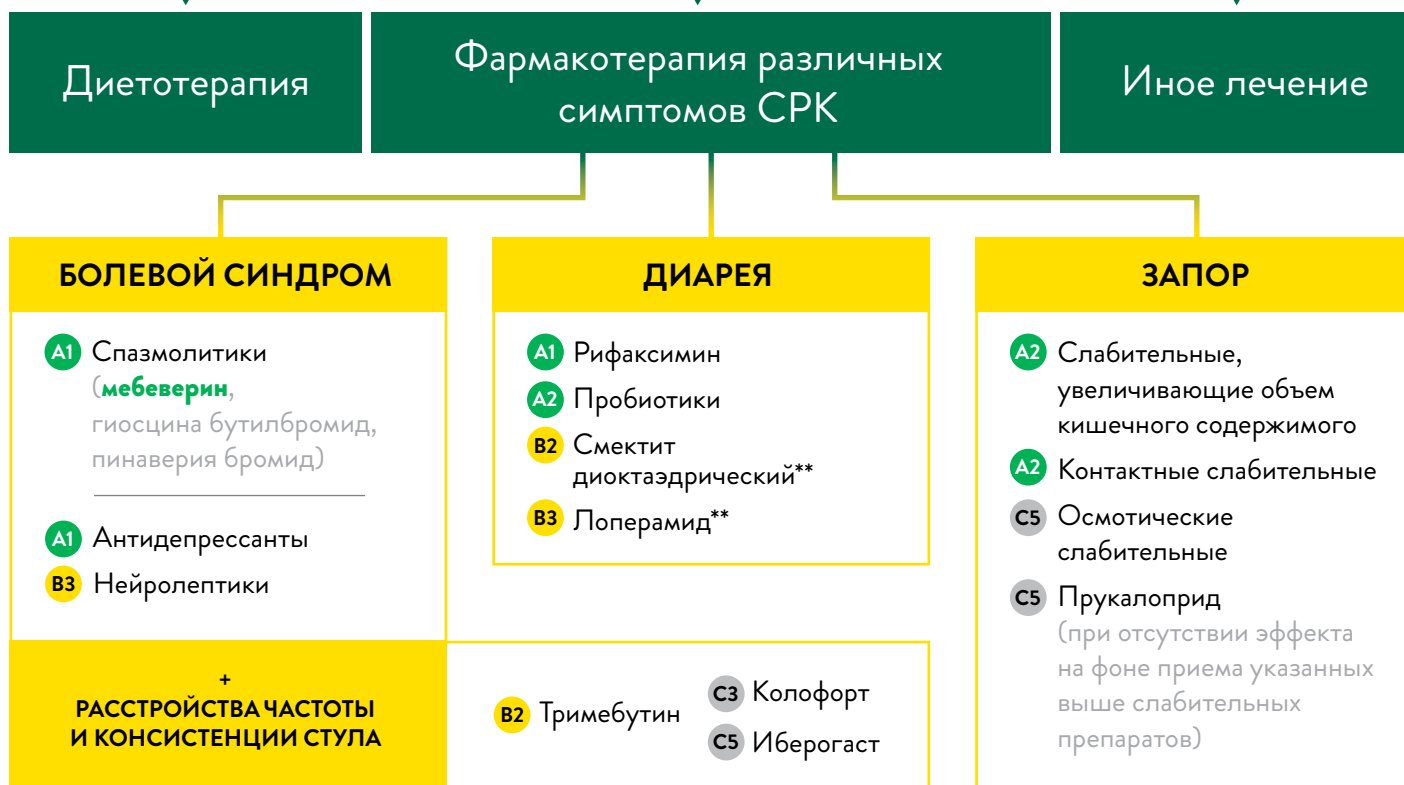
- M. A. LIVZAN, O. V. GAUS, M. A. LISOVSKIY  
Pathology of the Biliary Tract: from ICD X to ICD XI

## Clinical Practice

- M. S. YAKOVENKO, A. I. DEMINA, N. N. DEMIN  
The Possibilities of Enteroprotective Combination  
of VERIS (Pectin + Inulin) + SES (Salt Enteral Solution)  
for Correction of Intestinal Dysfunction on the Background  
of Polychemotherapy
- O. I. BEREZINA, I. S. KANISHCHEV, E. R. VALITOVA, I. A. PAVLOV,  
D. S. BORDIN, K. V. SHISHIN  
Achalasia of Esophagus Cardiac Part:  
a Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment  
(Literature Review and Clinical Observations)

# АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (СРК)

У ПАЦИЕНТА ДИАГНОСТИРОВАН СРК



**Уровень убедительности рекомендаций:**

- A Сильная рекомендация
- B Условная рекомендация
- C Слабая рекомендация

**Уровень достоверности доказательств:**

- 1 – Систематический обзор РКИ с мета-анализом
- 2 – РКИ и систематический обзор без мета-анализа
- 3 – Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
- 4 – Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
- 5 – Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

По данным отдельных исследований назначение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина\*), наряду с уменьшением боли в животе приводит к достоверному улучшению качества жизни пациентов с различными вариантами СРК.

Также мебеверин\* обладает высоким профилем безопасности и хорошо переносится при длительном применении.



\* Лекарственный препарат, внесенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Адаптировано из: Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника – 2021-2022-2023 (25.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190_2).



# Профессор С.Г. ХОМЕРИКИ: «Задача клинического патоморфолога – раскрыть глубинную сущность болезни в интересах эффективного лечения больного»

*Об истории Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) гастроэнтерологии, основных этапах изучения инфекции *Helicobacter pylori*, отечественных научных исследованиях в области патоморфологии и многом другом наш корреспондент беседует с д.м.н., профессором, заведующим лабораторией инновационной патоморфологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, ЦНИИ гастроэнтерологии Сергеем Германовичем ХОМЕРИКИ.*



**– Сергей Германович, в настоящее время вы являетесь заведующим лабораторией инновационной патоморфологии Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) гастроэнтерологии. Когда началось ваше сотрудничество с ЦНИИ гастроэнтерологии? Что этому предшествовало?**

– С момента основания в 1973 г. ЦНИИ гастроэнтерологии продолжительный период времени оставался единственным в Советском Союзе учреждением, занимавшимся глубоким и всесторонним изучением этиологии, патогенеза и лечения болезней органов пищеварения. Здесь концентрировались лучшие врачебные и научные

кадры. Специалисты пристально следили за последними разработками и научными достижениями и активно внедряли их в практику. Какие изменения происходят в организме при развитии той или иной болезни? Как реагирует организм на различные лечебные процедуры или лекарственные воздействия? До определенного момента при ответе на эти вопросы врачи руководствовались результатами патолого-анатомических вскрытий, данными о гистологической структуре органов и тканей. В середине XX в. развитие медицинской науки привело к появлению новых возможностей получения тканевого материала для прижизненного морфологического исследования структурных особенностей различных болезней. В патологической анатомии заро-

дилось новое направление – клиническая морфология. В рамках этого направления изучали возможности влияния эндокринной функции неэндокринных органов на течение и лечение различных заболеваний. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) привлекли внимание как гастроэнтерологов, так и морфологов. Одним из признанных авторитетов в этой области был руководитель лаборатории патоморфологии ЦНИИ гастроэнтерологии профессор Леонид Иосифович Аруин. В журнале «Клиническая медицина» в 1975 г. была опубликована его статья «Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в норме и патологии». В то время я был студентом Ленинградского санитарно-гигиенического меди-





## Актуальное интервью

цинского института. В студенческом научном кружке при кафедре патологической анатомии, возглавляемой известным советским патологоанатомом-онкоморфологом профессором Дмитрием Ивановичем Головиным, мы также занимались изучением эндокринных клеток. Первая встреча с профессором Л.И. Аруиным в ЦНИИ гастроэнтерологии в мае 1979 г. стала для меня судьбоносной. Последовавшее за этим знакомство с основателем лаборатории электронной микроскопии ЦНИИ гастроэнтерологии профессором Игорем Александровичем Морозовым положило начало долгому и плодотворному сотрудничеству в деле изучения морфофункциональных особенностей эндокринных клеток ЖКТ. Результаты сотрудничества вылились в многочисленные публикации, защиту мной кандидатской диссертации и в получение нами в 1987 г. премии АМН СССР им. Б.И. Лаврентьева в области гистологии за цикл работ «Функциональная морфология эндокринных клеток желудка и тонкой кишки».

### – Эта тема не была единственной в вашем сотрудничестве?

– Конечно, жизнь не стоит на месте. В 1983 г. была открыта бактерия *Helicobacter pylori*, вызывающая хронический гастрит. В ЦНИИ гастроэнтерологии не могли пройти мимо такого открытия, и уже в 1986 г. ученым советом института была утверждена тема, посвященная изучению роли *H. pylori* в этиологии и патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни. Ответственные исполнители – профессора Л.И. Аруин и Анатолий Афанасьевич Ильченко. В 1987 г. в журнале «Клиническая медицина» была опубликована первая статья, вышедшая из стен ЦНИИ гастроэнтерологии, с описанием роли *Campylobacter pyloridis* (так в то время называли этот микроб) в этиологии гастрита и язвенной болезни. Впервые было показано, что в формировании хронической язвы наряду с другими извест-

ными факторами ульцерогенеза участвует и инфекционный агент *C. pyloridis*. Ученые совместно с профессором И.А. Морозовым, ретроспективно оценив электронно-микроскопические фотографии клеток желудка (сделанные еще в 1974 г.), обнаружили в просвете секреторных канальцев париетальной клетки еще не открытую в то время спиралевидную бактерию. Этот факт был признан и описан лауреатом Нобелевской премии в области медицины и физиологии 2005 г. Барри Маршаллом в книге «*Helicobacter pioneers*», изданной в 2002 г.

### – Какое значение имеет открытие *H. pylori* для мировой медицины?

– Открытие *H. pylori* по праву может быть причислено к историческим революционным событиям в гастроэнтерологии. Кстати, не обошлось без морфолога. Как известно, соавтором открытия был простой врач-патологоанатом Робин Уоррен.

Обнаружение *H. pylori* и установление ее роли в патогенезе заболеваний ЖКТ дали мощный толчок к развитию новых методов лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ключ к пониманию механизмов желудочного канцерогенеза и профилактики развития рака желудка. Ученые осознали важность и необходимость изучения микробиоты как фактора, влияющего на формирование различных гастроэнтерологических заболеваний.

### – По каким основным направлениям вы осуществляли исследовательскую работу в составе Российской рабочей группы по изучению *H. pylori*?

– В 1994 г. по инициативе профессора Л.И. Аруина для координации научных изысканий о роли *H. pylori* в развитии заболеваний ЖКТ в нашей стране была создана Российская рабочая группа по изучению *H. pylori*. В 1996 г. ее возглавил профессор И.А. Морозов. С этим периодом нашего сотруд-

ничества связаны работы по внедрению в клиническую практику цитологического метода диагностики хеликобактерной инфекции и раскрытие механизмов бациллярно-кокковой трансформации *H. pylori* в ходе нерациональной антихеликобактерной терапии. При естественном течении хеликобактерной инфекции этот микроб в бациллярной форме обитает преимущественно в слизистой оболочке антрального отдела желудка. Под воздействием антибиотиков он переходит в кокковую форму, а повышение уровня pH вследствие антисекреторной терапии позволяет ему колонизировать слизистую оболочку тела желудка, приводя к развитию пангастрита. Нами впервые была показана способность *H. pylori* продуцировать активные формы кислорода и обнаружена способность H<sub>2</sub>-блокаторов подавлять эту продукцию и тем самым снимать проявления окислительного стресса при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях. Благодаря внедрению методов ультраструктурной цитохимии с хлоридом церия и люминолзависимой хемилюминесценции чистой культуры *H. pylori* была доказана способность различных штаммов микроорганизма к генерации активных форм кислорода, а также установлена связь между продукцией активных форм кислорода, уровнем внутригастрального pH и морфологическими проявлениями бациллярно-кокковой трансформации *H. pylori*. Результаты этих исследований неоднократно представлялись на международных конгрессах, а в 2000 г. на заседании Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* в Риме работа «Detection of oxygen free radicals in the bacterial suspension of *H. pylori*. Mechanisms of activation and suppression» была признана лучшей работой сессии. Нашей исследовательской группой впервые было выявлено избирательное бактерицидное действие излучения гелий-неонового лазера на штаммы *H. pylori*, устойчивые



## Актуальное интервью

к метронидазолу, а также разработан метод фотодинамической терапии для больных, инфицированных резистентными штаммами *H. pylori*.

**– Насколько можно судить, в период активной работы с эндокринными клетками ЖКТ и изучения *H. pylori* вы еще не были сотрудником ЦНИИ гастроэнтерологии?**

– Совершенно верно. Это были непростые времена, когда постоянными оставались только научный интерес и стремление придерживаться приоритетных направлений в развитии гастроэнтерологии. Место работы приходилось неоднократно менять. Наконец в 2002 г. мне посчастливилось стать сотрудником ЦНИИ гастроэнтерологии.

**– В каком направлении вы, возглавив лабораторию патоморфологии ЦНИИ гастроэнтерологии, продолжили научно-исследовательскую деятельность?**

– В тот период проблема эндокринных клеток ЖКТ отошла на второй план, а приоритетным направлением экспериментальной и исследовательской работы стало изучение хеликобактерной инфекции и ассоциированной с ней патологии ЖКТ. Данные вопросы не утрачивают актуальности и сегодня в силу доказанности участия бактерии в процессах желудочного канцерогенеза и быстрого развития резистентности бактерии к различным антибиотикам. Сейчас в МКНЦ им. А.С. Логинова активно осуществляются работы в рамках гранта Департамента здравоохранения Москвы «Эпидемиологическое исследование распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в г. Москве». По данным исследования, обнаружена высокая частота встречаемости атрофического гастрита аутоиммунной этиологии, сопровождающегося поражением слизистой оболочки тела желудка. Установлено, что в группу высокого риска развития рака желудка чаще попадают пациенты с *H. pylori*-ас-

социированным атрофическим гастритом. Первые результаты исследования были озвучены в прошлом году в Антверпене на заседании Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* и в Копенгагене в рамках Европейской гастроэнтерологической недели (UEGW).

Кроме того, работа в ЦНИИ гастроэнтерологии способствовала овладению новыми компетенциями как в области клинической морфологии печени, так и в области морфологической диагностики заболеваний других органов пищеварительной системы.

**– Какое место среди научных направлений ЦНИИ гастроэнтерологии занимают исследования морфологии печени?**

– Широкое внедрение в клиническую практику метода пункционной биопсии печени по инициативе первого директора ЦНИИ гастроэнтерологии академика Анатолия Сергеевича Логинова сделало клинико-морфологическое направление традиционно приоритетным в работе института со времени его создания. Организованная академиком А.С. Логиновым группа в составе врача-гастроэнтеролога, к.м.н. Владимира Дмитриевича Ткачева и профессора Л.И. Аруина на протяжении двух десятилетий проводила эксклюзивные для того времени исследования. В.Д. Ткачевым была модифицирована и запатентована специальная игла для биопсии печени. Морфологические исследования в диагностике хронических заболеваний печени, которые проводились профессором Л.И. Аруиным, благодаря широкому использованию пункционных и прицельных биопсий печени привели к тому, что морфолог в гепатологическом отделении стал активным участником диагностического процесса. Морфологическое исследование материала биопсий позволяло подтверждать, уточнять и даже изменять клинический диагноз. Накопленный уникальный опыт нашел отражение в издании совместной монографии акаде-

мика А.С. Логинова и профессора Л.И. Аруина «Клиническая морфология печени», вышедшей в свет в 1985 г. Обеспечить преемственность высокого уровня клинико-морфологических исследований было ответственной задачей. За последние 22 года работы в ЦНИИ гастроэнтерологии выполнено более 3500 прижизненных морфологических исследований биопсий печени. В 2021 г. подготовлен полный обучающий курс «Клиническая морфология печени» для системы непрерывного медицинского образования (144 академических часа).

**– Круг задач клинической морфологии в ЦНИИ гастроэнтерологии не ограничивался изучением печени и желудка?**

– Безусловно, еще одним из традиционных направлений в работе клинических морфологов ЦНИИ гастроэнтерологии являлось изучение структуры тонкой кишки при глютеновой энтеропатии (целиакии). Гистологический метод называют золотым стандартом диагностики этой патологии. Первые шаги в расшифровке структурных изменений в тонкой кишке при целиакии также были сделаны профессором Л.И. Аруиным. Был описан феномен «гиперрегенераторной атрофии» слизистой оболочки тонкой кишки, при котором усиление пролиферативной активности клеток в области кишечных крипт приводит к их углублению без формирования полноценных кишечных ворсин. Выяснилось, что иногда заболевание протекает в скрытой форме, без клинических проявлений и манифестирует в любом возрасте под влиянием различных провоцирующих факторов. Полученные данные показали необходимость проведения скрининговых исследований в различных группах больных. Кроме того, похожие на целиакию структурные изменения в виде уменьшения высоты кишечных ворсин и увеличения количества межэпителиальных лимфоцитов часто наблюдались и при других



## Актуальное интервью

заболеваниях. В связи с этим важнейшей задачей для клинических морфологов стало решение вопросов дифференциальной диагностики целиакии с учетом клинических и лабораторных данных. При сотрудничестве лаборатории патоморфологии под руководством профессора И.А. Морозова и отделения патологии желчевыводящих путей, которым руководил профессор А.А. Ильченко, проводилось научное исследование по изучению холестерина желчного пузыря. Результатом этой работы стала монография «Холестероз желчного пузыря», опубликованная в 2007 г.

В последние годы существенного прогресса удалось достичь в дифференциальной диагностике хронических воспалительных заболеваний кишечника. Благодаря совершенствованию эндоскопической техники стало возможным получение множественных биопсий из различных отделов кишечника (так называемые лестничные биопсии). Это позволило проводить сравнительный анализ структурных изменений на протяжении всего ЖКТ и выявлять критерии, характерные для различных заболеваний, в частности проводить эффективное разграничение признаков болезни Крона и язвенного колита, туберкулеза и саркоидоза, различных форм микроскопического колита и хронических кишечных инфекций. В 2020 г. мы подготовили полный обучающий курс для системы непрерывного медицинского образования (144 академических часа) «Морфологическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника». Следует отметить значительный вклад морфологических исследований в изучение таких видов патологии пищевода, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит. Накопленный сотрудниками ЦНИИ гастроэнтерологии многолетний опыт в диагностике этих заболеваний нашел отражение в коллективном атласе-

руководстве «Инструментальная и морфологическая диагностика заболеваний пищевода и желудка», опубликованном в этом году.

**– Можно ли сказать, что клиническая морфология всегда была одной из важных составляющих успешного развития ЦНИИ гастроэнтерологии?**

– За последние десять лет в структуре нашего учреждения произошли существенные изменения. Не совсем корректно говорить о трансформации ЦНИИ гастроэнтерологии в МКНЦ им. А.С. Логинова. Скорее ЦНИИ гастроэнтерологии вошел в состав многопрофильного мультидисциплинарного лечебного учреждения. Такой статус позволяет ему эффективно развивать современные инновационные технологии, включающие в себя и клиническую морфологию.

Открытие нового корпуса МКНЦ им. А.С. Логинова, оснащенного по последнему слову техники, в том числе для морфологических исследований, сделало возможным широкое использование иммуногистохимических методов, компьютерных технологий анализа изображений. Благодаря современным высокотехнологичным методам появилась возможность активно изучать онкологическую патологию, при которой заключение морфолога дает ключ к использованию таргетной терапии – избирательному применению лекарственных препаратов, специально воздействующих на опухолевые клетки.

**– Какие направления научных исследований в области патоморфологии вы считаете наиболее приоритетными на сегодняшний день?**

– Как и мои учителя – профессора Л.И. Аруин и И.А. Морозов, я всегда был сторонником максимальной объективизации научных исследований в патоморфологии за счет использования количественных статистических методов для оценки структурных изменений в тканях и клетках, а также при анализе

данных литературы. В отсутствие компьютерной техники мы создавали специальные картотеки, накладные сетки на микрофотографии и занимались ручным подсчетом анализируемых структур. Сегодня мы говорим о цифровой патологии – новом этапе развития патологической анатомии, который внедряется во многих лабораториях. Получение высококачественных изображений с большим разрешением создает основу для накопления цифровых архивов, удаленной работы и консультаций с ведущими специалистами всего мира. Цифровая патология способствует углубленному изучению и анализу изображений с помощью технологий искусственного интеллекта. Создание программ для автоматизированной компьютерной диагностики различных патологических состояний позволит справиться с кадровым дефицитом и повысит доступность пациентов к высококвалифицированной прижизненной патологоанатомической диагностике.

**– Сергей Германович, как человек науки, что вы можете пожелать молодым ученым?**

– Широкое внедрение компьютерных технологий не освобождает от необходимости думать и постоянно работать над повышением собственного профессионального уровня. Компьютерные программы и искусственный интеллект создаются людьми – высококлассными специалистами – мастерами своего дела, а совершенствование с адаптацией к меняющимся условиям не имеет границ. При этом не надо забывать, что наука всегда подтверждается практикой.

**– Что, на ваш взгляд, самое главное в профессии ученого, исследователя?**

– Трудолюбие и способность видеть то, что видят все, но думать так, как не думает и не думал никто!

**– Сергей Германович, спасибо за интересную беседу. ☺**



## Итоги VII Междисциплинарной конференции Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии»



*14–15 февраля 2024 г. в Москве в гибридном формате прошла VII Междисциплинарная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии». Научным организатором выступила ЦГМА УД Президента РФ.*

**М**ероприятие посетили около 250 гастроэнтерологов, гепатологов, терапевтов, колопроктологов, диетологов и эндоскопистов. За два дня более 1500 специалистов со всей страны подключились к онлайн-трансляции.

Открыл конференцию ее научный руководитель – вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по ЦФО, д.м.н., профессор Олег Николаевич Минушкин. Олег Николаевич отметил, что проведение конференции в текущих условиях стало еще более актуальным: «В последнее время на фармакологическом рынке появилось множество новых лекарственных препаратов, оценка эффективности которых должна быть пред-

ставлена медицинскому сообществу. Мы с вами избрали такую профессию, которую все время нужно насыщать знаниями, освежать их».

В рамках научной программы прозвучали 28 докладов по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения различных гастроэнтерологических заболеваний. Спикеры обсудили ключевые алгоритмы и современные стандарты лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, изменения в диагностике и лечении *H. pylori* в консенсусе Маастрихт VI и в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, современные возможности ферментозаместительной терапии, практические вопросы терапии больных язвен-

ным колитом, ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и другие не менее важные вопросы, с которыми практикующие врачи сталкиваются в своей ежедневной практике. Несколько докладов были посвящены такой актуальной проблеме, как синдром раздраженного кишечника (СРК). Докладчики представили новые подходы к терапии абдоминальной боли при СРК, данные новых зарубежных исследований, возможности и перспективы лечения СРК, основные принципы выбора пробиотика для лечения. Ряд выступлений касался вопросов лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), поскольку в России, как и во многих других странах, она явля-



## Здравоохранение сегодня



ется самым распространенным неинфекционным заболеванием печени. Эксперты рассмотрели особенности лечения коморбидного течения НАЖБП и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, метаболические изменения и дифференцированный подход к лечению НАЖБП.

Научные доклады представили 24 спикера из Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска и Екатеринбурга. На конференции выступили специалисты крупнейших в стране научных центров: МКНЦ им. А.С. Логинова, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ЦГМА УД Президента РФ, НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневецкого, Российского университета медицины, Тверского ГМУ, НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Смоленского ГМУ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, Уральского ГМУ.

В рамках мероприятия проходила выставка фармацевтиче-

ских препаратов, медицинских изделий и оборудования. Для онлайн-участников на сайте конференции работала виртуальная 3D-выставка. На интерактивных стендах специалисты могли посмотреть видеоролики, скачать брошюры и другие полезные материалы, задать вопросы и получить дополнительную информацию у представителей компании в онлайн-чате.

В течение семи лет Междисциплинарная конференция Московского региона «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» является важным событием для медицинского сообщества. Мероприятие стало площадкой для дискуссий, обсуждения сложных клинических случаев и обмена опытом среди практикующих врачей.

За завершение научной программы О.Н. Минушкин подвел итоги конференции: «За два дня работы мероприятия участники получи-



ли много новых теоретических и практических знаний, познакомились с новыми препаратами, их преимуществами и недостатками». Также профессор выразил благодарность организаторам за высокий уровень проведения конференции. ●



<sup>1</sup> Медицинский центр  
«МедЭлит», Москва

<sup>2</sup> Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

# От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы как предикторы развития стеатогепатита

М.Ю. Галушко, к.м.н.<sup>1</sup>, А.Ю. Ищенко<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Алина Юрьевна Ищенко, iecurmed@yandex.ru

Для цитирования: Галушко М.Ю., Ищенко А.Ю., Бакулин И.Г. От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы как предикторы развития стеатогепатита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-12-18

*Неалкогольная метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является самой распространенной патологией печени, связанной с высоким риском печеночных и внепеченочных осложнений. В статье представлены обзор изменений номенклатуры этой нозологии, анализ факторов риска ее развития и результаты собственных исследований.*

**Цель исследования** – определить клиническое значение стеатометрии, выполняемой с помощью аппарата Фиброскан (функция CAP), и кардиометаболических факторов в оценке риска развития стеатогепатита.

**Материал и методы.** Пациентам со стеатозом печени в сочетании с метаболическими нарушениями проведены стеатометрия и рутинное обследование, включающее биохимический анализ крови и ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Статистический анализ включал в себя  $\chi^2$ , критерий ранговой корреляции Спирмена, *t*-критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни, множественный линейный регрессионный анализ.

**Результаты.** В исследование было включено 74 пациента. Основные характеристики когорты: 62,2% мужчин, средний возраст – 48,8 года, случаев стеатогепатита – 41,9%. Выявлена взаимосвязь между количеством имеющихся у пациента метаболических факторов и наличием стеатогепатита ( $\chi^2 = 3,29$ ;  $p < 0,05$ ), выраженностью стеатоза по результатам стеатометрии ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

Выявлена различная степень влияния отдельно взятых клинико-лабораторных показателей на выраженность стеатоза. Наиболее значимыми из них оказались: окружность живота, концентрация ЛПВП, инсулина, активность АЛТ, ГГТП, наличие артериальной гипертензии. С использованием этих показателей создана формула для оценки риска выраженного стеатоза печени.

**Заключение.** Стеатометрию следует рассматривать как важный метод диагностики для оценки прогноза у пациентов, имеющих факторы риска развития и прогрессирования неалкогольной метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Высокая степень стеатоза является предиктором стеатогепатита. Количество метаболических факторов, имеющихся у одного пациента, играет важную роль в оценке риска выраженного стеатоза печени и стеатогепатита.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, МАЖБП, НАЖБП, стеатоз печени, стеатогепатит, стеатометрия (функция CAP), инсулин



## Введение

Самым распространенным заболеванием печени во всем мире является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, при котором более 5% гепатоцитов накапливают жир вне связи с употреблением токсичных доз этанола [1]. Тот факт, что избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ)  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) связаны со стеатозом, хроническим печеночным повреждением и фиброзом печени, был доказан и впервые представлен Юргеном Людвигом в 1980 г., когда был применен термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) [2]. В настоящее время термин «НАЖБП» как диагноз исключения подвергается критике, так как стеатоз печени встречается при разнообразных по этиологии заболеваниях печени.

## Эпидемиология и медико-социальное значение НАЖБП

Распространенность НАЖБП в мире в среднем составляет более 32% [3, 4]. В России было выполнено несколько кросс-секционных исследований по эпидемиологии НАЖБП (DIREG-1, 2007–2008 гг., более 30 тыс. человек и DIREG-2, 2015–2017 гг., более 50 тыс. человек). За семь лет распространенность НАЖБП возросла с 27 до 37,3%, при этом достоверно возросло число пациентов с НАСГ, а также случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в исходе НАЖБП, достигнув 6% [5]. Динамика показателей заболеваемости ГЦК в России с 2010 по 2020 г. демонстрирует прирост на 49,99% для обоих полов (у мужчин – на 61,69%, у женщин – на 35,31%), показатели смертности в исходе ГЦК – прирост на 23,18% (мужчины – 29,80%, женщины – 15,07%) [6]. НАСГ, сахарный диабет (СД) и ожирение приобретают все большее значение в развитии ГЦК. Эффективная терапия вирусных гепатитов, профилактическая вакцинация от гепатита В уменьшают число вирус-ассоциированного рака печени, но нарастающая эпидемия ожирения и СД, в частности в США, уже вывела метаболические факторы риска (МФР) на первое место – 36,6% случаев ГЦК ассоциируются с ожирением/диабетом [7].

Эпидемиологическое бремя метаболических нарушений и ассоциированных с ними заболеваний растет. По результатам исследования ЭССЭ-РФ, распространенность абдоминального ожирения в РФ составила 55%, тогда как доля людей с ожирением (ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) – 33,4%. У трети обследованных жителей РФ в возрасте 25–64 лет выявлена предгипертензия (систолическое артериальное давление 120–139 мм рт. ст., диастолическое – 80–89 мм рт. ст.), риск развития которой ассоциирован с мужским полом, старшим возрастом, ожирением и метаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией). Распространенность СД среди больных артериальной гипертензией (АГ) составляла ~14%, а впервые выявленный СД среди лиц с АГ регистрировался в 5,2% случаев. Полученные данные о плохо контролируемой АГ, высокой частоте АГ, сочетающейся с метаболическими нарушениями, включая СД и поражение почек, свидетельствуют о недостаточной информационно-просветительской работе как среди населения в целом, так и среди больных АГ [8].

По результатам исследования, включившего анализ 2220 аутопсий, каждый второй пациент с НАЖБП (49%) умер от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Доминирующей причиной смерти является инфаркт миокарда, на втором месте – нарушение мозгового кровообращения. Пик смертности приходится на средний и пожилой возраст, с преобладанием мужского пола. Общая летальность от ССЗ за три года ретроспективного анализа составила 2220 (19%) случаев. Среди всех смертей от ССЗ у каждого третьего (в 133 (31,4%) случаях) были выявлены жировые изменения в печени [9]. Метаанализ 26 исследований, включающих более 85 тыс. человек, продемонстрировал значительную связь наличия НАЖБП с развитием атеросклероза по сравнению с группой без НАЖБП (отношение шансов 1,60; 95%-ный доверительный интервал 1,45–1,78) [10]. Имеются убедительные данные о взаимосвязи НАЖБП с СД, хронической болезнью почек, синдромом поликистозных яичников, остеопорозом и другими социально значимыми заболеваниями [11, 12].

## Изменение номенклатуры жировой болезни печени

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, диагноз НАЖБП правомочен при избытке жира в печени, установленном с использованием гистологических или визуализационных методов, и при исключении других причин стеатоза (алкоголь в токсичных дозах, гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственные поражения печени и др.) [13]. Методы верификации стеатоза разнообразны и широко представлены в клинической практике [14, 15].

Однако лучшие визуализирующие стеатоз методы являются аппарат- и оператор-зависимыми, а биопсия печени рутинно не используется для этой цели. Алгоритм построения диагноза НАЖБП с помощью исключения всех возможных причин стеатоза не гарантирует получения точного результата и на практике трудноосуществим, поскольку подразумевает длительный диагностический процесс с вовлечением специфичных, сложных и дорогостоящих исследований, которые к тому же не являются широкодоступными.

Так, отрицание пациентом употребления алкоголя в токсичных дозах (свыше 210 г этанола для мужчин и 140 г этанола для женщин в неделю, без учета длительности и индивидуальной чувствительности к алкоголю) не позволяет объективизировать алкогольный анамнез [16]. Кроме того, размытым критерием алкогольной болезни печени (АБП) является ежедневное употребление этанола в дозе 40 г и более для мужчин и 20 г для женщин без уточнения длительности такого употребления [17]. Ни сбор анамнеза, ни использование опросников, ни расспрос родственников не могут гарантировать объективной оценки влияния алкоголя. Серологический маркер «углевод-дефицитный трансферрин» позволяет подтвердить только ежедневное употребление более 60 г этанола за последние две недели, поэтому применим на практике для выявления срыва абстиненции при алкоголизме [18].

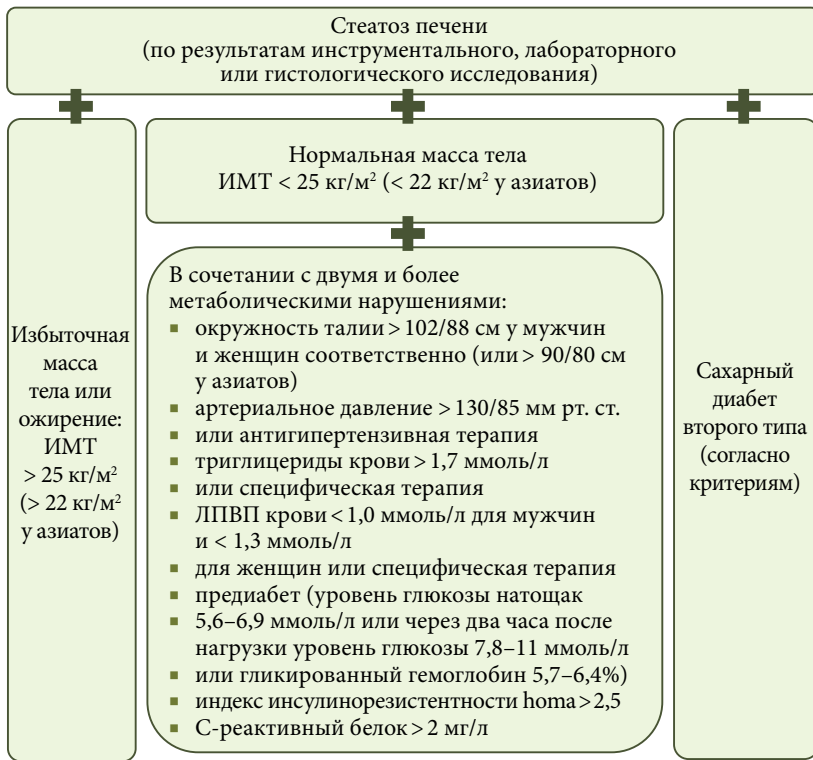


Рис. 1. Критерии диагноза метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Исключение гепатотропных вирусов с применением серологических методов широко доступно, однако неясны диагностические подходы к пациентам с наличием сывороточных anti-HCV в сочетании с авиремией и/или с наличием латентной формы HBV-инфекции (anti-HBscore «+», HBsAg «-»).

Среди лиц со стеатозом печени распространен прием лекарств, обладающих гепатотоксичным потенциалом (например, аспирин, нифедипин и т.п.), в связи с метаболическими нарушениями или сердечно-сосудистой патологией. Факт наличия такой терапии подразумевает исключение диагноза НАЖБП и, как следствие, ускользание этих пациентов из-под врачебного наблюдения в отношении жировой болезни печени, что несет опасность недооценки внутри- и внепеченочных рисков с развитием жизнеугрожающих осложнений.

Таким образом, целесообразно акцентировать внимание на том, какие нарушения имеются у пациента, а не на том, чего у него нет [19]. Изучение взаимосвязи между стеатозом печени и метаболическими нарушениями предоставляет все больше доказательств их взаимной сопряженности, что позволяет рассматривать НАЖБП как печеночную манифестацию метаболического синдрома, являющуюся при этом самостоятельным заболеванием [20]. Международным экспертным консенсусом под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2020 г. в качестве альтернативы НАЖБП был выдвинут термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)» [21], более точно отражающий этиологию и патогенез этого заболевания и позволяющий оптимизировать ди-

агностические и лечебные подходы. Для подтверждения диагноза МАЗБП необходимо наличие стеатоза печени в сочетании с определенными метаболическими нарушениями (рис. 1).

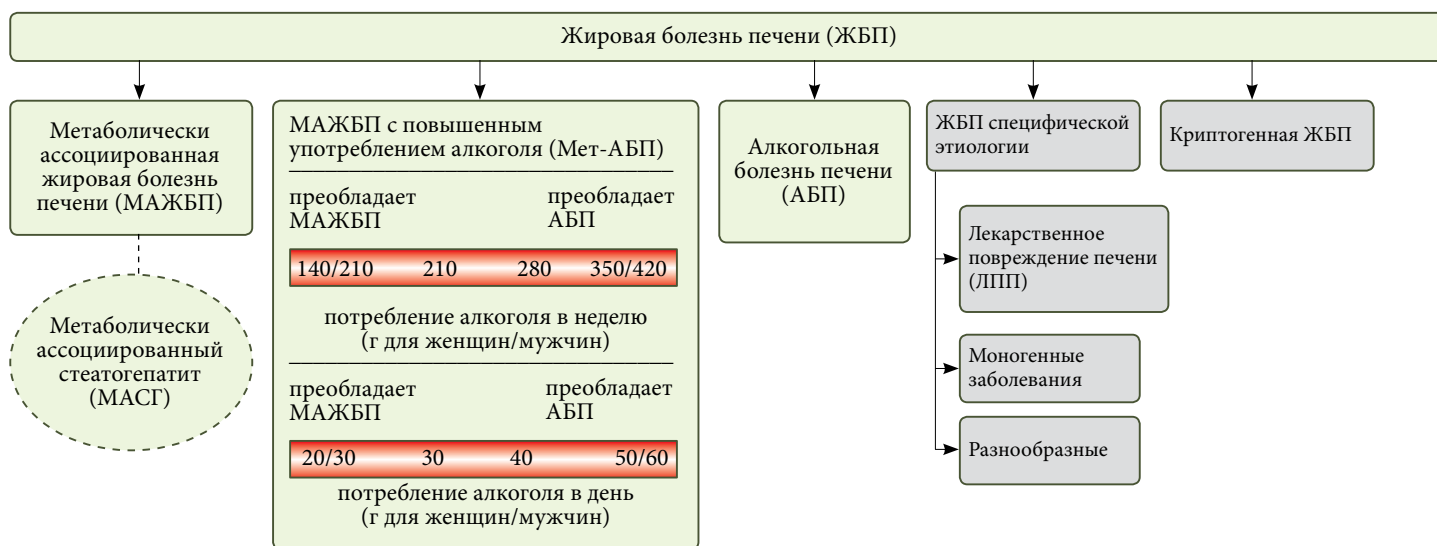
Термин «МАЗБП» вызвал активную дискуссию среди специалистов. Появление четких критериев значительно облегчает процесс установления диагноза по сравнению с диагнозом исключения НАЖБП и позволяет обосновать диспансерный контроль и своевременную терапию. В популяционных исследованиях [16, 22] и метаанализе [23] изучалось соотношение между НАЖБП и МАЗБП среди пациентов, подпадающих под критерии обоих диагнозов, с выделением категорий «НАЖБП + МАЗБП», «МАЗБП без НАЖБП» и «НАЖБП без МАЗБП». Результаты показывают, что МАЗБП является более распространенным заболеванием, поскольку критерии позволяют выявить пациентов с сочетанным поражением печени, не подпадающих под критерии НАЖБП в связи с наличием вирусной инфекции или употреблением алкоголя и, как следствие, не получающих адекватного наблюдения и лечения метаболических нарушений. В целом перекрытие (подпадание под критерии обоих диагнозов) НАЖБП + МАЗБП составляет порядка 80%, МАЗБП без НАЖБП – 15%, НАЖБП без МАЗБП – 5%, и этот феномен подтверждает практическое преимущество термина МАЗБП как более полно отражающего реальную картину распространенности метаболического поражения печени.

Важно отметить, что диагноз МАЗБП не исключает наличия печеночной коморбидности, однако особенности течения МАЗБП в сочетании с вирусными гепатитами, аутоиммунной патологией или употреблением алкоголя, очевидно, могут существенно отличаться, определяя разный прогноз, лечебную тактику и формат скрининга. Термин «МАЗБП» и предложенные кардиометаболические критерии стали переходным шагом к созданию современной терминологии и классификации жировой болезни печени.

В 2023 г. глобальный совет экспертов (представителей гепатологических ассоциаций EASL, AASLD, ALEN, APASL, AMAGE, INASL, SAASL, TAsL, а также сообществ гастроэнтерологов, эндокринологов, патоморфологов и пациентов) в результате применения дельфийского метода [24] утвердил новый термин – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD (в русскоязычной литературе сохранен термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени»), который, по мнению совета, наиболее корректно отражает суть заболевания, ранее известного как НАЖБП [2]. Не только термин, но и классификация жировой болезни подверглись ревизии в свете современных научно-практических представлений. Решением консенсуса стало исключение стигматизирующих терминов – nonalcoholic («неалкогольная») и fatty («жирная»), упрощение и систематизация критериев для постановки диагноза, а также впервые введение самостоятельной нозологической единицы «метаболическая и связанная с алкоголем болезнь печени» – Met-АБП (metabolic and alcohol related liver disease, MetALD) (рис. 2).

Критерием для постановки диагноза МАЗБП-MASLD (2023), как и ранее для МАЗБП-MAFLD (2020), яв-





Примечание. Дозы этанола указаны для мужчин/женщин соответственно. В группу моногенных заболеваний включены: дефицит лизосомальной кислой липазы, болезнь Вильсона – Коновалова, гипобеталипопротеинемия, другие врожденные ошибки метаболизма. В группу «разнообразные» включен стеатоз, связанный с HCV, HIV, мальнутрицией, целиакией.

Рис. 2. Нозологические формы жировой болезни печени

ляется объективное наличие стеатоза в сочетании с наличием кардиометаболических факторов риска (КМФР), перечень которых подвергся модификации. Кроме того, дополнительно были разработаны критерии для педиатрической практики. Ниже представлен перечень КМФР для взрослых, наличия хотя бы одного из которых в сочетании со стеатозом печени достаточно для постановки диагноза:

- ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> (> 23 кг/м<sup>2</sup> для азиатов) ИЛИ окружность живота > 94 см для мужчин, > 80 см для женщин (или этнические эквиваленты);
- глюкоза натощак ≥ 5,6 ммоль/л ИЛИ глюкоза через два часа после еды ≥ 7,8 ммоль/л ИЛИ гликированный гемоглобин ≥ 5,7% ИЛИ СД второго типа ИЛИ прием гипогликемических препаратов;
- артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст. ИЛИ прием антигипертензивных препаратов;
- триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л ИЛИ прием триглицерид-снижающих препаратов;
- ЛПВП ≤ 1,0 ммоль/л для мужчин, ≤ 1,3 ммоль/л для женщин ИЛИ прием липид-снижающих препаратов.

Нынешний консенсусный подход не настаивает на оценке инсулина натощак или НОМА-индекса исключительно по причине сложности, стоимости и ограниченной доступности этих методов в некоторых регионах мира. Однако у пациентов со стеатозом печени при отсутствии явных КМФР может потребоваться дополнительное обследование на инсулинорезистентность для подтверждения МАЗБП. Важно подчеркнуть, что набор диагностических критериев МАЗБП не предназначен для диагностики метаболического синдрома или оценки сердечно-сосудистого риска, он необходим для выявления пациентов с резистентностью к инсулину как основной причиной стеатоза печени. В критериях для МАЗБП (2020) была рассмо-

трена возможность дифференциального взвешивания КМФР – например, СД второго типа рассматривался как более весомый критерий по сравнению с абдоминальным ожирением, дислипидемией и другими нарушениями. В литературе встречаются противоречивые мнения о том, обладают ли превосходством одни параметры над другими [25].

#### **Изучение клинико-прогностического значения комплексного подхода (стеатометрия, кардиометаболические факторы) в оценке риска развития стеатогепатита: результаты собственных исследований**

Для участия в исследовании в медицинском центре «МедЭлит» (ООО «Медэлит-Про», Москва) из прошедших скрининговые исследования были отобраны 74 человека, соответствовавших критериям МАЗБП (2020). В когорте насчитывалось 46 (62,2%) мужчин, 28 (37,8%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 29 до 75 лет, средний возраст в когорте составил 48,8 ± 1,3 года (медиана – 47 лет). Обращает на себя внимание то, что средний возраст женщин в когорте был больше на девять лет: средний возраст мужчин составил 45,4 ± 1,3 года (медиана – 44 года), женщин – 54,4 ± 2,2 года (медиана – 54,5 лет). Разница статистически значима (t-критерий Стьюдента 3,55; p < 0,001). Этот феномен соотносится с широко известным фактом более ранней манифестации у мужчин МФР, таких, например, как дислипидемия и АГ. Кроме того, более старший возраст женщин в когорте может быть обусловлен преимущественной манифестацией МАЗБП в перименопаузальном периоде в связи с гормональной перестройкой организма. Каждому пациенту было проведено обследование, включающее в себя сбор анамнеза, получение антропометрических данных, биохимический анализ



крови, общий анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эластографию и стеатометрию печени с использованием прибора Фиброскан.

МАЗБП не имеет специфичных симптомов, и самыми распространенными жалобами в когорте были диспепсия – 37 (50,0%) случаев, боль в правом подреберье – 25 (33,8%), астенический синдром – 22 (29,7%), а также сухость и зуд кожи – 5 (6,8%), нарушение сна – 4 (5,4%), сухость во рту – 2 (2,7%) случая; 11 (14,9%) пациентов никаких жалоб не имели. На момент обращения лекарственную терапию нарушения обмена углеводов получали 11 (14,9%), дислипидемии – 10 (13,5%), гиперурикемии – 2 (2,7%) обследуемых; всего в когорте насчитывалось 45 человек с АГ, однако из них терапию получали только 25 (55,6%).

Поводом для обращения к гастроэнтерологу-гепатологу у 21 (28,4%) стала диспепсия, у 16 (21,6%) – боль в правом подреберье, у 11 (14,9%) – астения, у 2 (2,7%) – изменения кожи. У 24 (32,4%) пациентов причиной обращения к специалисту стали отклонения, выявленные по результатам анализа крови – 16 (21,6%) или УЗИ – 8 (10,8%).

Эти наблюдения подтверждают важность скринингового комплексного обследования, в том числе бессимптомных пациентов, отражают в целом невысокую информированность пациентов с метаболическими нарушениями об опасности ассоциированных заболеваний, поведенческих и медикаментозных способах их коррекции.

В ходе исследования была проанализирована частота и выраженность МФР, являющихся критериями для диагноза МАЗБП (2020). У каждого пациента в исследованной когорте количество выявленных МФР составило от двух до семи: два МФР – в 15 (20,3%), три – в 18 (24,3%), четыре – в 15 (20,3%), пять – в 16 (21,6%), шесть – в 5 (6,8%), семь МФР – в 5 (6,8%) из всех 74 случаев. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием НАСГ и количеством метаболических факторов ( $\chi^2 = 3,29$ ;  $p = 0,0426$ ). В подгруппе НАСГ, включающей 31 из 74 (41,9%) пациентов, количество случаев с большим количеством МФР (четыре и более) составило 21 (67,7%), с минимальным количеством МФР (до трех) – 10 (32,3%) случаев, в подгруппе без НАСГ (неалкогольный стеатоз печени, НАСП), включающей 43 (58,1%) пациентов из всех 74 обследованных, – 20 (46,5%) и 23 (53,5%) случаев соответственно.

Полученная в результате стеатометрии количественная характеристика стеатоза (в дБ/м) показала прямую корреляцию с количеством МФР ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ). Самыми распространенными МФР стали избыток массы тела (29 (93,5%) из 31 случая в подгруппе НАСГ и 40 (93,0%) из 43 случаев НАСП), абдоминальное ожирение в соответствии с гендерными критериями (22 (71,0%) из 31 – НАСГ, 30 (69,8%) из 43 – НАСП), повышение индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), свидетельствующего о повышении уровня глюкозы или инсулина натощак (18 (58,1%) из 31 и 20 (46,5%) из 43 соответственно).

Статистически значимая взаимосвязь выявлена между наличием НАСГ и стадией фиброза  $F \geq 2$  по

шкале METAVIR ( $E \geq 8,2$  кПа) ( $\chi^2 = 5,42$ ;  $p = 0,0114$ ), что соответствует современным научным представлениям, рассматривающим НАСГ как прогностически неблагоприятную форму жировой болезни печени, имеющую высокий риск прогрессирования фиброза вплоть до цирроза печени. В изучаемой когорте не было выявлено статистически значимой связи между наличием НАСГ, с одной стороны, и ожирением, абдоминальным ожирением, НОМА-индексом, гликированным гемоглобином, триглицеридами, мочевой кислотой ( $\chi^2 = 0,01$ ; 0,04; 0,96; 2,35; 0,06; 0,01 соответственно,  $p > 0,05$  для всех пар) – с другой.

В подгруппе НАСГ по сравнению с НАСП были достоверно выше значения НОМА-индекса ( $p = 0,037$  для критерия Манна – Уитни), уровни глюкозы ( $p = 0,007$ ), ГГТП ( $p = 0,011$ ), а также был более выражен стеатоз, определяемый при УЗИ ( $p = 0,047$ ). Стеатоз, измеряемый при стеатометрии в дБ/м, продемонстрировал достоверно ( $p = 0,002$ ) более высокие показатели в подгруппе НАСГ (Mean = 312; SD = 46), чем в подгруппе НАСП (Mean = 280; SD = 41). Фиброз, измеряемый при эластографии в кПа, также показал достоверные ( $p = 0,049$ ) отличия в подгруппах НАСГ (Mean = 6,5; SD = 3,0), чем в подгруппе НАСП (Mean = 5,2, SD = 1,6).

Для определения вклада каждого отдельного МФР в общий риск развития стеатоза был проведен множественный линейный регрессионный анализ. Математическая модель была рассчитана при помощи программного пакета XLSTAT (разработчик Lumivero). В качестве зависимой переменной выступал результат стеатометрии, выраженный в степенях стеатоза в соответствии с рекомендуемой шкалой интерпретации, где S0 соответствует значениям до 293 дБ/м, S1 – 294–309 дБ/м, S2 – 310–330 дБ/м, S3 – 310 дБ/м и выше. В качестве независимых переменных выступали все изученные параметры (лабораторные и антропометрические). Различные варианты регрессионного анализа показали, что такие факторы, как пол, возраст, рост, сывороточная концентрация щелочной фосфатазы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, не имели прямого влияния на выраженность стеатоза. Окончательное уравнение регрессии ( $R^2 = 0,51$ ;  $F = 11,58$ ;  $p < 0,0001$ ), выглядит следующим образом:

$$\text{ROST (Risk of Steatosis)} = -3,813 + 0,567 \times \text{АЛТ/ВГН} + 0,16 \times \text{ГГТП/ВГН} - 0,217 \times \text{ЛПВП} + 0,342 \times \text{АГ} + 0,022 \times \text{инс} + 0,037 \times \text{ОЖ},$$

где ROST – числовой результат, отражающий риск наличия выраженного стеатоза печени, рассчитанный при помощи множественного линейного регрессионного анализа; АЛТ/ВГН – отношение актуальной активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови к верхней границе референсного интервала, выраженное в числе, округленном до десятой доли; ГГТП/ВГН – отношение актуальной активности гамма-глутамилтранспептидазы сыворотки крови к верхней границе референсного интервала, выраженное в числе, округленном до десятой доли; ЛПВП – ак-



туальная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови, измеренная в ммоль/л; АГ – факт приема гипотензивных препаратов и/или наличие артериальной гипертензии  $\geq 130/85$  мм рт. ст. принимает значение 1, отсутствие принимает значение 0; инс – концентрация инсулина сыворотки крови, сданной натощак, измеренная в ммоль/л; ОЖ – окружность живота, измеренная в сантиметрах на уровне пупка.

Для определения диагностической точности предлагаемого способа оценки риска наличия выраженного стеатоза печени был проведен ROC-анализ с определением чувствительности, специфичности и точности модели при использовании различных пороговых значений. Полученное значение меньше 0,5 позволяет исключить наличие выраженного стеатоза с чувствительностью 96,2%, значение 2,0 и выше – заподозрить наличие выраженного стеатоза со специфичностью 97,9%. Наибольшая точность модели достигается при использовании порогового значения 1,2 и выше: чувствительность – 65,4%, специфичность – 93,8%, точность – 83,8%, AUC-ROC – 0,796. Наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью достигается при использовании значения 1,0 и выше: чувствительность – 76,9%, специфичность – 85,4%, точность – 82,4%, AUC-ROC – 0,812.

Результат подлежит математическому округлению до одной десятой. При значении меньше 0,5 делают вывод о низком риске выраженного стеатоза, при значении от 0,6 до 1,9 – об умеренном риске стеатоза, а при значении 2,0 и выше – о высокой вероятности выраженного стеатоза, что требует активного углубленного обследования, лечения и наблюдения.

В результате исследования было установлено, что вероятность наличия у пациента НАСГ тем выше, чем больше насчитывается у него МФР. Также было установлено, что получаемая с помощью стеатометрии ко-

личественная характеристика стеатоза (в дБ/м) применима в качестве предиктора течения жировой болезни печени. Высокий уровень стеатоза, сопровождавший большинство случаев НАСГ, может рассматриваться в качестве фактора риска перехода «простой» жировой болезни печени в ее агрессивную форму (НАСГ), активность которой тем выше, чем выше уровень стеатоза. Кроме того, выраженность стеатоза печени может также рассматриваться в качестве предиктора фиброза печени: риск формирования и прогрессирования фиброза был значимо выше при выраженном стеатозе. Таким образом, стеатометрию следует рассматривать как важный метод исследования с точки зрения прогноза прогрессирования стеатогепатита у пациентов с НАЖБП/МАЖБП и КМФР.

### Заключение

МАЖБП представляет собой серьезную угрозу в урбанизированных популяциях, постепенно вытесняя долю вирусных и алкогольных поражений печени среди причин развития цирроза и ГЦК. Такие тревожные тенденции свидетельствуют о необходимости с помощью новых медицинских исследований поиска путей доступного скрининга и эффективной терапии, а от врачей первичного звена – внимательного обследования пациентов с наличием КМФР, особенно с сочетанием нескольких из них, для раннего выявления заболевания, регулярной просветительской работы в целях профилактики как МАЖБП, так и ассоциированных ССЗ. Стеатометрию следует рассматривать как важный прогностический метод риска развития стеатогепатита у пациентов с НАЖБП/МАЖБП и метаболическими факторами. Высокая степень стеатоза является предиктором стеатогепатита. Количество метаболических факторов, имеющих у одного пациента, играет важную роль в оценке риска выраженного стеатоза печени и стеатогепатита. ☉

### Литература

1. 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 и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52.
2. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J. Hepatol.* 2023; 79: 1542–1556.
3. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab P., et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023; 79 (2): 516–537.
4. Xing Y., Chen J., Liu J., Ma H. Associations between GGT/HDL and MAFLD: a cross-sectional study. *Diabetes Metab. Syndr.* 2022; 15: 383–394.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 6: 31–41.
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
7. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е. и др. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. *Медицинский совет.* 2016; (10): 10–18.
8. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (5): 3007.



9. Тирикова О.В., Козлова Н.М., Кравченко С.Д. и др. Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистой патологией по данным аутопсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 7: 38–44.
10. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018; 2: 376–392.
11. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 10: 5–13.
12. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (2): 59–65.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (4): 104–140.
14. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру*. 2015; 12 (113): 57–64.
15. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (2): 49–57.
16. Yu C., Wang M., Zheng S., et al. Comparing the diagnostic criteria of MAFLD and NAFLD in the Chinese population: a population-based prospective cohort study. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2022; 10: 6–16.
17. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174 (2): 4–28.
18. Suzuki T., Eguchi A., Shigefuku R., et al. Accuracy of carbohydrate transferrin as a biomarker of chronic alcohol abuse during treatment for alcoholism. *Hepatology*. 2022; 52 (1): 120–127.
19. Hernaez R., Peck-Radosavljevic M. MAFLD, HCC and the dilemma of (changing) terminology in liver diseases. *Gut*. 2023; 72 (1): 9–11.
20. Корой П.В., Сляднев С.А., Ягода А.В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020; 15 (1): 23–27.

## From Nonalcoholic to Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. Steatometry and Cardiometabolic Risk Factors as the Predictors of Steatohepatitis Development

M.Yu. Galushko, PhD<sup>1</sup>, A.Yu. Ishchenko<sup>1</sup>, I.G. Bakulin, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MedElit Medical Center, Moscow

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Alina Yu. Ishchenko, [iecurmed@yandex.ru](mailto:iecurmed@yandex.ru)

*Non-alcoholic metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is the most common liver sickness linked with the high risk of hepatic and extrahepatic complications. The article provides an overview of changes in the nomenclature of this disease, analysis of risk factors for its development and the results of own research.*

**The aim** of the study was to estimate the clinical significance of steatometry (CAP function) by Fibroscan and cardiometabolic factors in assessing the risk of steatohepatitis development.

**Material and methods.** Patients with hepatic steatosis accompanied by metabolic disorders were examined. Steatometry as well as routine physical and laboratory examination, including biochemical blood tests and abdominal ultrasound were provided. Statistical analysis included  $\chi^2$  test, Spearman's rank correlation test, Student's t-test, Mann–Whitney test, multiple linear regression analysis.

**Results.** 74 patients were included. Main characteristics of the cohort: 62.2% male, mean age – 48.8 years, cases of steatohepatitis – 41.9%. It was revealed that the number of metabolic factors in an individual patient correlated with the presence of steatohepatitis ( $\chi^2 = 3.29$ ;  $p < 0.05$ ) and the severity of steatosis by steatometry ( $r_s = 0.37$ ;  $p < 0.05$ ). Individual clinical and laboratory parameters influenced the severity of steatosis with varying degrees. The most significant parameters were: abdominal circumference, concentration of HDL, insulin, activity of ALT, GGTP, and the presence of arterial hypertension. Using these indicators, a formula for assessing the risk of severe liver steatosis was created.

**Conclusion.** Steatometry is to be considered as an important diagnostic method for the prognosis assessment in patients who have risk factors for the development and progression of non-alcoholic metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Severe steatosis is a predictor of steatohepatitis. The number of metabolic factors present in an individual patient is important in assessing the risk of severe liver steatosis and steatohepatitis.

**Keywords:** metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD, NAFLD, liver steatosis, steatohepatitis, steatometry (CAP-function), insulin

✓ НМО



X Научно-практическая конференция  
**Возрастные аспекты  
в гастроэнтерологии**

**27 / 03 / 2024**



**г.Москва, Холидей Инн Сокольники**  
ул. Русаковская, д. 24 (Зал «Покровка-Неглинка»)

[eventumc.com](http://eventumc.com)



# Сравнительная эффективность различных режимов терапии рифаксимином-α у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией и циррозом печени (анализ шестимесячного наблюдения)

И.Г. Бакулин, д.м.н., проф., К.Н. Иванова, А.В. Абдрахманов

Адрес для переписки: Кристина Наполеоновна Иванова, [naroleonovna20@gmail.com](mailto:naroleonovna20@gmail.com)

Для цитирования: Бакулин И.Г., Иванова К.Н., Абдрахманов А.В. Сравнительная эффективность различных режимов терапии рифаксимином-α у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией и циррозом печени (анализ шестимесячного наблюдения). Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 20–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-20-25

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) представляет собой самую раннюю и легкую форму печеночной энцефалопатии (ПЭ), однако ее появление ассоциируется с неблагоприятным прогнозом течения цирроза печени (ЦП) у пациентов данной категории.

При МПЭ увеличивается число падений, травм, попадания пациентов в дорожно-транспортные происшествия, несчастных случаев, что имеет серьезные последствия для качества жизни, а также отражается на увеличении частоты госпитализаций и смертности у пациентов данной категории.

Своевременная коррекция когнитивных нарушений является ключом к лечению и обратному разрешению МПЭ, а также повышению качества жизни пациентов с ЦП.

**Цель исследования** – изучение оптимальных режимов применения рифаксиминон-α и его влияния на основные клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с МПЭ на фоне ЦП в ходе продолжительного лечения.

**Материал и методы.** Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 75 лет; наличие ЦП; наличие МПЭ; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании; острый гепатит; коинфекция вирусом иммунодефицита человека; тяжелая коморбидная патология; психические заболевания; болезнь Вильсона – Коновалова.

Проведены клиническое обследование (анализ жалоб пациентов, оценка объективного статуса); лабораторные исследования (уровень аммиака); оценка степени тяжести заболевания печени по шкале Чайлда – Пью; оценка степени ПЭ по результатам психометрических тестов (тест связи чисел, тест на наименование животных, краткая шкала оценки психического статуса); анкета оценки качества жизни (SF-36).

**Результаты.** При отсутствии терапии рифаксимином-α отмечается ухудшение качества жизни вследствие снижения показателей психического компонента здоровья, а также увеличение времени выполнения психометрического теста связи чисел.

На фоне постоянной и циклической терапии рифаксимином-α у пациентов с ЦП и МПЭ в течение шести месяцев наблюдения снизился уровень аммиака капиллярной крови.

**Заключение.** При сравнении эффективности непрерывной и курсовой терапии рифаксимином-α результаты не показали существенных различий, что указывает на равноценность указанных режимов терапии через шесть месяцев наблюдения.

**Ключевые слова:** цирроз печени, осложнения цирроза печени, печеночная энцефалопатия, минимальная печеночная энцефалопатия, лечение цирроза печени, рифаксимин-α



## Введение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это прогностически значимый нейропсихиатрический синдром, который возникает в ходе острого или хронического заболевания печени. Пациенты с ПЭ обычно испытывают широкий спектр когнитивных нарушений, степень тяжести которых варьируется от изменений скорости психомоторных движений и рабочей памяти до более прогрессирующих психиатрических проявлений, таких как грубая дезориентация и кома [1]. При циррозе печени (ЦП) в течение одного года, пяти и 10 лет совокупная заболеваемость ПЭ колеблется от 0 до 21%, от 5 до 25% и от 7 до 42% соответственно. Данные о распространенности ПЭ варьируются в зависимости от основной причины, тяжести проявления заболевания и определения ПЭ (латентной/минимальной или явной) [2].

ПЭ варьируется по тяжести от минимальной ПЭ (обнаруживаемой только с помощью нейропсихометрического тестирования и затрагивающей 20–80% пациентов с ЦП) до явной ПЭ (определяемой как Уэст-Хейвен второй степени или выше и затрагивающей до 40% пациентов с ЦП) [3].

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), ранее называемая субклинической ПЭ, представляет собой самую раннюю и легкую форму ПЭ. При МПЭ отсутствуют явные клинические проявления, поэтому ее можно диагностировать только с помощью нейропсихологических или психометрических тестов [4]. МПЭ также может проявляться как недавние падения (40% в течение предыдущего года для тех, у кого диагностирована МПЭ, по сравнению с 12,9% для лиц без МПЭ), а также нарушением качества сна [5, 6]. Помимо этого, наличие МПЭ у пациентов с ЦП имеет более высокий однолетний риск автомобильных аварий (17% из 97 пациентов с МПЭ против 3% из 70 лиц без МПЭ) [7].

Проведены исследования, направленные на анализ распространенности МПЭ при ЦП в различных группах. В исследовании с участием 1868 пациентов с ПЭ при ЦП МПЭ была обнаружена у 650 человек (35%). При этом после исключения пациентов с анамнезом явной ПЭ распространенность МПЭ составила 29%. Распространенность МПЭ у пациентов с ЦП была высокой, но существенно варьировалась между стадиями заболевания [8].

По результатам исследования с участием 170 пациентов с ЦП, пациенты с МПЭ имели более высокие показатели госпитализации (47% в сравнении с 15%) и смерти (18% в сравнении с 3%) [9]. Кроме того, МПЭ может иметь медико-социальное и прогностическое значение. Так, приводятся данные, что пациенты с МПЭ входят в группу риска по развитию осложнений ЦП и госпитализации. Кроме того, около 50% пациентов с ЦП и МПЭ в течение трех лет демонстрируют развитие явной ПЭ, что указывает на необходимость ранних лечебно-профилактических мероприятий при МПЭ [10].

В настоящее время терапия МПЭ преимущественно включает в себя лактулозу, препараты L-орнитин-L-аспартата (LOLA), рифаксимин-α и другие препараты, которые не всегда корректно объединяют в группу «гепатопротекторов» [11]. Однако сведений об эффективности различных режимов применения рифаксимина-α на данный момент по-прежнему недостаточно. В связи

с этим в последнее время активно изучается влияние рифаксимина-α на МПЭ у пациентов с ЦП [12].

Авторами проведено исследование, направленное на изучение оптимальных режимов применения рифаксимина-α и его влияния на основные клинико-лабораторные показатели и качество жизни пациентов с МПЭ на фоне ЦП в ходе продолжительного лечения.

## Материал и методы

Исследование проводилось в разных отделениях клиники им. Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, а также в Северо-Западном гепатологическом центре СЗГМУ им. И.И. Мечникова и одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Отбор пациентов проведен согласно критериям включения: мужчины и женщины от 18 до 75 лет; наличие ЦП; наличие МПЭ; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии невключения: отказ от участия в исследовании; острый гепатит; коинфекция вирусом иммунодефицита человека; тяжелая коморбидная патология; психические заболевания; болезнь Вильсона – Коновалова.

Методы исследования включали в себя:

- клиническое обследование (анализ жалоб пациентов, оценка объективного статуса);
- лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, билирубин, креатинин, глюкоза, международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс), уровень аммиака);
- оценку степени тяжести заболевания печени по шкале Чайлда – Пью;
- оценку степени ПЭ по результатам психометрических тестов (тест связи чисел, тест на наименование животных, краткая шкала оценки психического статуса);
- анкету оценки качества жизни (SF-36);
- расчеты с использованием математической статистики (динамику клинико-лабораторных данных рассчитывали с помощью критерия Фридмана для количественных показателей, для качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Согласно дизайну проспективного наблюдательного исследования, на первом этапе были изучены данные клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ЦП различной этиологии с проведением психометрического теста связи чисел и выделением группы пациентов с МПЭ.

На втором этапе исследования у пациентов с ЦП и МПЭ были изучены клинико-лабораторные показатели, а также качество жизни через шесть месяцев при применении рифаксимина-α, оценены исходы заболевания (частота декомпенсации, нарастание ПЭ и др.) с выявлением предикторов (благоприятных и неблагоприятных) течения ЦП. На основании полученных результатов предполагается предложить алгоритм диагностики и лечения ЦП с МПЭ.

Таблица 1. Распределение по возрасту и ИМТ в исследуемых группах

Показатель	Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение
Возраст, лет	56,52	10,26	52,52	10,01	56,61	12,37
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,00	4,51	27,58	5,48	28,47	4,08

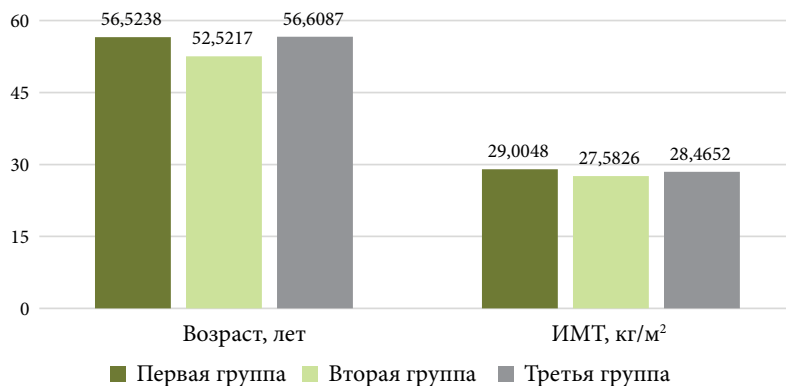


Рис. 1. Распределение по возрасту и ИМТ

Таблица 2. Распределение по полу в исследуемых группах

Показатель	Первая группа		Вторая группа		Третья группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женщин	14	66,7	14	60,9	12	52,2
Мужчин	7	33,3	9	39,1	11	47,8

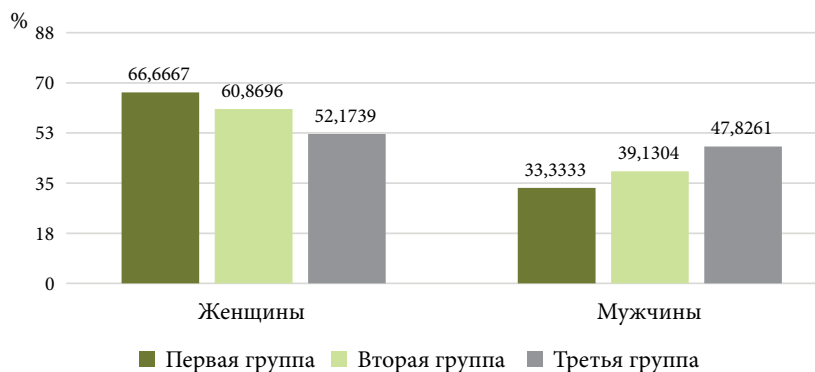


Рис. 2. Распределение по полу

Таблица 3. Динамика показателей в первой группе (постоянная терапия)

Оцениваемый параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3		p
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
Тест связи чисел, сек	52,48	5,79	52,29	7,46	54,24	10,24	0,682
Тест на наименование животных, количество в минуту	16,33	2,67	16,57	2,27	16,48	2,46	0,52
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	28,14	1,11	28,29	1,01	28,33	1,39	0,465
SF-36 – РН (физический компонент здоровья), баллы	43,36	7,69	42,10	5,98	42,24	6,80	0,85
SF-36 – МН (психологический компонент здоровья), баллы	42,56	8,33	42,33	5,77	43,00	7,20	0,917
Уровень аммиака, мкмоль/л	104,86	26,69	79,67	26,40	79,33	35,59	0,001*

\* Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Представлены результаты промежуточных данных по итогам шести месяцев наблюдения. Всего в исследование включено 72 пациента с МПЭ на фоне ЦП различной этиологии и степени тяжести по шкале Чайлда – Пью. В зависимости от схемы лечения МПЭ пациенты были рандомизировано разделены на группы: первая ( $n=23$ ; 32%) – постоянная терапия рифаксимином- $\alpha$  в дозе 1200 мг/сут, вторая ( $n=23$ ; 32%) – циклическая терапия рифаксимином- $\alpha$  в дозе 1200 мг/сут (курсами по семь дней каждого месяца), третья ( $n=26$ ; 36%) – без терапии рифаксимином- $\alpha$ .

Пациенты трех групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела (ИМТ): средний возраст пациентов в первой группе (постоянная терапия) составил 56,52 года, во второй группе (циклическая терапия) – 52,52 года, в третьей группе (отсутствие терапии рифаксимином- $\alpha$ ) – 56,61 года. Средний ИМТ в группе постоянной терапии – 29 кг/м<sup>2</sup>, в группе циклической терапии – 27,58 кг/м<sup>2</sup>, в группе без терапии рифаксимином- $\alpha$  – 28,47 кг/м<sup>2</sup> (табл. 1, рис. 1).

Количество женщин в группе постоянной терапии составило 14 (66,7%), в группе циклической терапии – 14 (60,9%), в группе пациентов, не получавших терапию рифаксимином- $\alpha$ , – 12 (52,2%). Количество мужчин в группе постоянной терапии – 7 (33,3%), в группе циклической терапии – 9 (39,1%) и в группе без терапии рифаксимином- $\alpha$  – 11 (47,8%) (табл. 2, рис. 2).

Далее представлена динамика показателей в исследуемых группах в течение шести месяцев. Стоит отметить, что при сравнении показателей по шкале Чайлда – Пью во всех трех группах значимых изменений выявлено не было.

Результаты психометрических тестов, оценки качества жизни в первой группе представлены в табл. 3. В результате оценки динамики показателей психометрических тестов, оценки качества жизни и уровня аммиака в первой группе (постоянная терапия) были получены достоверные различия только по аммиаку капиллярной крови.

В течение трех визитов показатель аммиака достоверно снизился ( $p \leq 0,001$ ). На первом визите средний уровень аммиака составил 104,86 мкмоль/л, на втором – 79,67 мкмоль/л, на третьем визите – 79,33 мкмоль/л (рис. 3).

В результате оценки динамики показателей во второй группе (циклическая терапия) были получены достоверные различия по показателям аммиака и физическому компоненту здоровья при оценке качества жизни (табл. 4). В течение трех визитов уровень аммиака достоверно снизился ( $p=0,001$ ). На первом визите средний уровень аммиака





Таблица 4. Динамика показателей во второй группе (циклическая терапия)

Оцениваемый параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3		p
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
Тест связи чисел, сек	52,96	5,24	54,65	9,16	54,57	8,74	0,554
Тест на наименование животных, количество в минуту	16,83	2,89	16,91	2,57	17,04	2,72	0,853
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	28,43	1,41	28,30	1,36	28,26	1,42	0,842
SF-36 – PH (физический компонент здоровья), баллы	39,78	7,11	38,35	6,61	39,96	7,01	0,009*
SF-36 – MH (психологический компонент здоровья), баллы	42,30	6,12	41,78	4,30	43,13	5,96	0,804
Уровень аммиака, мкмоль/л	104,70	39,20	89,78	32,55	84,39	39,26	0,001*

\* Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

Таблица 5. Динамика показателей в третьей группе (отсутствие терапии рифаксимин-α)

Оцениваемый параметр	Визит 1		Визит 2		Визит 3		p
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
Тест связи чисел, сек	49,52	5,36	52,22	7,43	53,17	7,41	0,001*
Тест на наименование животных, количество в минуту	17,96	2,34	18,04	2,23	16,78	2,32	0,001*
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	28,35	1,34	28,22	1,28	27,87	1,14	0,13
SF-36 – PH (физический компонент здоровья), баллы	42,65	7,10	42,57	5,35	41,26	5,48	0,131
SF-36 – MH (психологический компонент здоровья), баллы	44,04	5,97	42,30	4,57	40,87	5,96	0,017*
Уровень аммиака, мкмоль/л	101,17	27,73	101,39	34,31	100,22	42,01	0,568

\* Достоверность различий при  $p < 0,05$ .

ка составил 104,70 мкмоль/л, на втором – 89,78 мкмоль/л, на третьем визите – 84,39 мкмоль/л. Показатель физического компонента здоровья при оценке качества жизни (SF-36 – PH) на втором визите снизился, а на третьем – вырос: на первом визите – 39,78 балла, на втором – 38,35 балла, на третьем визите – 39,96 балла ( $p=0,009$ ) (рис. 4).

В результате оценки динамики показателей в третьей группе (отсутствие терапии рифаксимин-α) были получены достоверные различия по показателям теста связи чисел, теста на наименование животных, а также психологического компонента здоровья при оценке качества жизни (табл. 5).

Показатель теста связи чисел достоверно повысился ( $p=0,001$ ): на первом визите – 49,52 секунды, на втором – 52,22 секунды, на третьем визите – 53,17 секунды. Показатель теста на наименование животных на втором визите повысился, а на третьем – снизился ( $p=0,001$ ), что указывает на некоторое улучшение в выполнении психометрического теста: на первом визите – 17,96 животных в минуту, на втором – 18,04 животных в минуту, на третьем визите – 16,78 животных в минуту. Показатель психологического компонента здоровья при оценке качества жизни (SF-36 – MH) достоверно снизился ( $p=0,017$ ): на первом визите – 44,04 балла, на втором – 42,30 балла, на третьем визите – 40,87 балла (рис. 5).

## Обсуждение

В последнее время уделяется большое внимание терапии рифаксимин-α при ПЭ на фоне ЦП. Систематический обзор показал, что клиническая эффективность рифаксимины-α была эквивалентна дисахаридам или другим пероральным антибиотикам, но с лучшим профилем безопасности. По завершении протоколов лече-

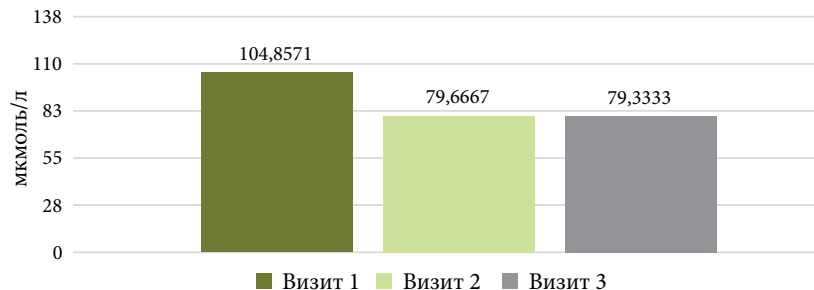
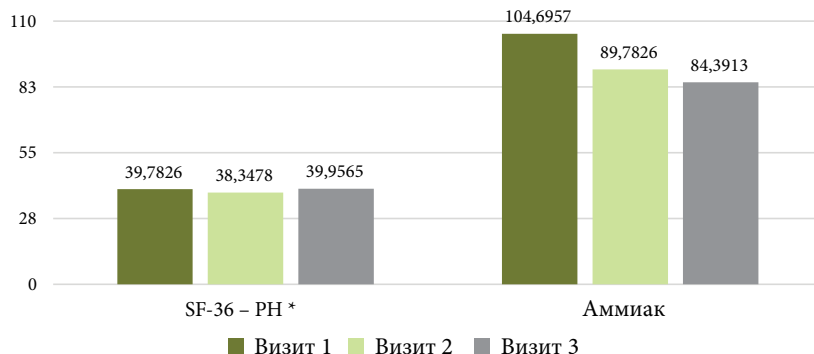


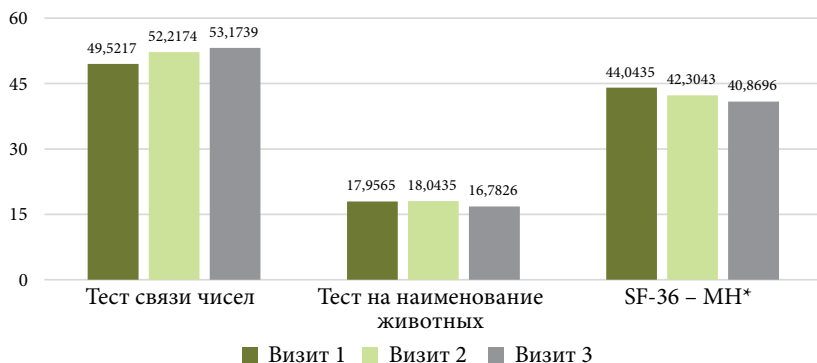
Рис. 3. Динамика уровня аммиака в первой группе (постоянная терапия)



\* SF-36 – PH – физический компонент здоровья при оценке качества жизни.

Рис. 4. Динамика показателей физического компонента здоровья и уровня аммиака во второй группе (циклическая терапия)

ния у пациентов, получающих рифаксимин-α, отмечены более низкий уровень аммиака в сыворотке крови, лучший психический статус по результатам психометрического тестирования и уменьшение астерикуса [13].



\* SF-36 – МН – психологический компонент здоровья при оценке качества жизни.

Рис. 5. Динамика показателей в третьей группе (отсутствие терапии рифаксимином-α)

Согласно данным исследования, терапия рифаксимином-α способствует значительному улучшению как когнитивных функций, так и качества жизни у пациентов с МПЭ [14]. Длительную терапию рифаксимином-α ПЭ при ЦП также неоднократно изучали в различных исследованиях. По результатам исследований, шестимесячное лечение рифаксимином-α поддерживает ремиссию более эффективно, чем плацебо, снижая риск эпизода ПЭ и риск госпитализации [15].

Доказано, что долгосрочное лечение ( $\geq 24$  месяцев) рифаксимином-α (1100 мг/сут: по 550 мг два раза в день) обеспечивает постоянное снижение уровня госпитализации, связанной с ПЭ и всеми причинами, без увеличения числа побочных эффектов [16].

В недавно опубликованном исследовании с участием 288 пациентов с ЦП и МПЭ оценивали влияние различных схем применения рифаксимином-α в течение 12 месяцев на клинические и лабораторные параметры, а также качество жизни пациентов данной категории. Было показано, что непрерывный режим рифаксимином-α у пациентов с ЦП и МПЭ в течение 12 месяцев превосходил циклическое использование с более выраженным влиянием на качество жизни пациентов и на симптомы, связанные с ПЭ [17]. Однако данных об оптимальном применении различных схем терапии рифаксимином-α при МПЭ на фоне ЦП недостаточно.

Результаты, полученные в нашем исследовании, показали, что у пациентов первой группы на фоне постоянной терапии рифаксимином-α в дозе 1200 мг/сут в течение шести месяцев было отмечено достоверное снижение уровня аммиака капиллярной крови (104,86 мкмоль/л на визите 1 в сравнении с 79,33 мкмоль/л на визите 3) ( $p \leq 0,001$ ). По результатам исследования, показатели оценки качества жизни и психометрических тестов в течение шести месяцев наблюдения не показали достоверных отличий.

В ходе наблюдения за пациентами второй группы на фоне циклической терапии рифаксимином-α в дозе 1200 мг/сут по семь дней каждого месяца получены данные о достоверном снижении уровня аммиака капиллярной крови (104,70 мкмоль/л на визите 1 в сравнении с 84,39 мкмоль/л на визите 3) ( $p = 0,001$ ). Кроме того, выявлена достоверная положительная динамика по показателям физического компонента здоровья при оценке качества жизни (39,78 балла на визите 1 в сравнении с 39,96 балла на визите 3) ( $p = 0,009$ ).

В третьей группе на фоне отсутствия терапии рифаксимином-α были получены неоднозначные результаты по показателям психометрических тестов. В ходе наблюдения было отмечено увеличение времени выполнения теста связи чисел (49,52 секунды на визите 1 в сравнении с 53,17 секунды на визите 3). Однако при выполнении теста на наименование животных были получены противоположные результаты (17 животных в минуту на визите 1 в сравнении с 16 животными в минуту на визите 3). Показатель психологического компонента здоровья при оценке качества жизни по результатам анкеты SF-36 достоверно снизился (44,04 балла на визите 1 в сравнении с 40,87 балла на визите 3) ( $p = 0,017$ ). Уровень аммиака капиллярной крови при этом почти не менялся – около 100 мкмоль/л.

### Заключение

По итогам промежуточных результатов исследования (через шесть месяцев наблюдения) установлено, что в отсутствие терапии рифаксимином-α отмечается ухудшение качества жизни вследствие снижения показателей психического компонента здоровья, а также увеличение времени выполнения психометрического теста связи чисел; при этом сохраняется повышенный уровень аммиака.

На фоне постоянной и циклической терапии рифаксимином-α у пациентов с ЦП и МПЭ через шесть месяцев снижается уровень аммиака капиллярной крови. Однако при сравнении эффективности непрерывной и курсовой терапии рифаксимином-α результаты не показали существенных различий, что указывает на равноценность шестимесячного курса терапии с применением различных режимов приема рифаксимином-α. В связи с тем что пациентам с ЦП требуется длительная терапия с целью профилактики прогрессирования заболевания, целесообразно продолжить дальнейшие исследования у пациентов с ЦП и МПЭ для представления об эффективности различных по длительности и режимам вариантов терапии рифаксимином-α. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Häussinger D., Dhiman R.K., Felipo V., et al. Hepatic encephalopathy. Nat. Rev. Dis. Primers. 2022; 8 (1): 43.
2. Elsaid M.I., Rustgi V.K. Epidemiology of hepatic encephalopathy. Clin. Liver Dis. 2020; 24 (2): 157–174.
3. Abraldes J.G., Caraceni P., Ghabril M., Garcia-Tsao G. Update in the treatment of the complications of cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023; 21 (8): 2100–2109.
4. Бакулин И.Г., Иванова К.Н. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022; 6 (5): 272–277.



5. Román E., Córdoba J., Torrens M., et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (3): 476–482.
6. Kaji K., Okita K., Suzuki K., et al. Association between serum albumin and cognitive dysfunction in hepatic encephalopathy: an exploratory data analysis. *JGH Open.* 2020; 5 (2): 207–212.
7. Labenz C., Baron J.S., Toenges G., et al. Prospective evaluation of the impact of covert hepatic encephalopathy on quality of life and sleep in cirrhotic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 48 (3): 313–321.
8. Bajaj J.S., Saeian K., Schubert C.M., et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with motor vehicle crashes: the reality beyond the driving test. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009; 50 (4): 1175–1183.
9. Bajaj J.S., Lauridsen M., Tapper E.B., et al. Important unresolved questions in the management of hepatic encephalopathy: an ISHEN consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (7): 989–1002.
10. Gairing S.J., Mangini C., Zarantonello L., et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2023; 118 (12): 2191–2200.
11. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum.* 2010; 12 (8): 72–76.
12. Moran S., López-Sánchez M., Milke-García M.D.P., Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (22): 3050–3063.
13. Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 767–777.
14. Sidhu S.S., Goyal O., Mishra B.P., et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial). *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (2): 307–316.
15. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (12): 1071–1081.
16. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M., et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (8): 1390–7.e2.
17. Bakulin I.G., Ivanova K.N., Eremina E.Y., et al. Comparative analysis of the efficacy of different regimens of 12 months rifaximin-alfa therapy in patients with liver cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2023; 13 (20): 3239.

### Comparative Effectiveness of Different Treatment Regimens with Rifaximin- $\alpha$ in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy and Liver Cirrhosis (Analysis of 6-Month Follow-Up)

I.G. Bakulin, PhD, Prof., K.N. Ivanova, A.V. Abdrakhmanov

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg*

Contact person: Kristina N. Ivanova, [napoleonovna20@gmail.com](mailto:napoleonovna20@gmail.com)

*Minimal hepatic encephalopathy (MHE) is the earliest and mildest form of hepatic encephalopathy (HE), however, its occurrence is associated with an unfavorable prognosis for cirrhosis in patients in this category.*

*MHE increases the number of falls, injuries, patients getting into road traffic accidents, and accidents, which has serious consequences for the quality of life, and also affects the increase in the frequency of hospitalizations and mortality in patients in this category.*

*Timely correction of cognitive impairment is the key to treating and reversing MHE, as well as improving the quality of life in patients with cirrhosis.*

**Objectives.** *To study the optimal regimens for the use of rifaximin- $\alpha$  and study its effect on the main clinical and laboratory parameters and quality of life of patients with MHE against the background of cirrhosis during long-term treatment.*

**Material and methods.** *Inclusion criteria: men and women from 18 to 75 years old; availability of CPU; presence of MHE; signed voluntary informed consent. Non-inclusion criteria: refusal to participate in the study; acute hepatitis; HIV co-infection; severe comorbid pathology; mental illness; Wilson – Konovalov disease.*

*Research methods: clinical examination (analysis of patient complaints, assessment of objective status); laboratory tests (ammonia levels); assessment of the severity of liver disease according to the Child – Pugh scale; assessment of the degree of HE based on the results of psychometric tests (number connection test, animal naming test, brief mental status scale); quality of life questionnaire (SF-36).*

**Results.** *In the absence of rifaximin- $\alpha$  therapy, there is a deterioration in the quality of life due to a decrease in indicators of the mental component of health, as well as an increase in time in performing the psychometric number connection test. Against the background of continuous and cyclic therapy with rifaximin- $\alpha$  in patients with cirrhosis and MHE during 6 months of observation, the level of capillary blood ammonia decreases.*

**Conclusions.** *When comparing the effectiveness of continuous and course therapy with rifaximin- $\alpha$ , the results did not show significant differences, which indicates the equivalence of these treatment regimens after 6 months of observations.*

**Keywords:** *liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, minimal hepatic encephalopathy, treatment of liver cirrhosis, rifaximin- $\alpha$*



# Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной железы при воздействии гепатопротектора Ремаксол на фоне острого алкогольного воздействия у крыс

С.Н. Стяжкина, д.м.н., проф., Т.Г. Глушкова, к.б.н., Н.А. Кирьянов, д.м.н., проф., Д.В. Зайцев, к.м.н., С.И. Ленцова, М.А. Горбунова

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Стяжкина, sstazkina064@gmail.com

Для цитирования: Стяжкина С.Н., Глушкова Т.Г., Кирьянов Н.А. и др. Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной железы при воздействии гепатопротектора Ремаксол на фоне острого алкогольного воздействия у крыс. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 26–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-26-29

**Цель** – изучить влияние гепатопротекторного лекарственного препарата Ремаксол на морфологию печени и поджелудочной железы, а также на биохимические показатели сыворотки крови у крыс с воздействием на них алкоголя.

**Материал и методы.** Исследование проведено на половозрелых самцах белых лабораторных крыс, разделенных на три группы: первая (контрольная,  $n = 2$ ) – интактные животные; вторая (экспериментальная,  $n = 5$ ) – с моделированием острого панкреатита на фоне алкогольного отравления путем ежедневного введения 40%-го водного раствора этанола в дозе 5 мг/кг веса в течение семи суток без лечения; третья (экспериментальная,  $n = 5$ ) – с воздействием алкоголя и введением препарата Ремаксол в дозе 5 мг/кг веса ежесуточно в течение еще семи дней. Проведено морфологическое исследование печени, ее макроструктуры, измерены диаметры гепатоцитов и ацинусов поджелудочной железы у животных опытных и контрольной групп, оценены биохимические параметры.

**Результаты.** Непродолжительное (семь суток) алкогольное воздействие в меньшей степени влияет на размеры гепатоцитов, чем на размеры ацинусов поджелудочной железы; ацинусы поджелудочной железы оказались более реактивными на токсическое воздействие алкоголя; на фоне незначительных морфометрических различий выражено изменение морфологических признаков клеток и органов; в печени и поджелудочной железе наблюдались признаки воспалительной реакции (набухание клеток, инфильтрация лимфоцитами), в крови – лейкоцитоз.

**Заключение.** Гистологическая картина печени и поджелудочной железы животных на фоне лечения Ремаксолом показала снижение токсического влияния 40%-го спирта на гепатоциты и панкреатоциты, нормализацию их морфологических показателей.

**Ключевые слова:** алкогольное воздействие, печень, поджелудочная железа, гепатопротектор, Ремаксол

## Введение

Алкоголь остается одним из наиболее значимых этиологических факторов из-за разрушающего влияния на ткани поджелудочной железы и печени. Алкогольная болезнь печени (АБП) и хронический панкреатит (ХП) в настоящее время являются одними из актуальных и значимых проблем медицины. Заболеваемость ХП в мире составляет 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год, в развитых странах от АБП умирает около 2 млн человек, многие из которых (15–20%) погибают от ослож-

нений АБП и ХП. К летальному исходу также могут приводить вторичные нарушения пищеварения и инфекционные осложнения заболевания.

АБП представляет собой спектр болезненных состояний, который включает стеатоз (жировая дистрофия печени), стеатогепатит, а в тяжелых случаях – фиброз или цирроз печени. На более поздних стадиях АБП отложение коллагена и регенеративные узелки могут привести к развитию фиброза и цирроза печени [1]. Велика вероятность роста заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой



лиц с АБП, у которых цирроз трансформируется в рак печени в 1–2% случаев ежегодно. Клеточные и молекулярные механизмы алкогольного поражения печени до настоящего времени остаются не до конца изученными, однако накопленный опыт позволяет утверждать, что заболевание формируется в результате взаимодействия комплекса поведенческих и генетических факторов с факторами окружающей среды [2]. Важно отметить, что стеатоз, алкогольный гепатит и фиброз печени до стадии цирротической трансформации являются обратимыми состояниями, достигаемыми стойким отказом от спиртного [3] и проведением гепатопротекторной лекарственной терапии.

Современный арсенал лекарственных средств, обладающих протективным воздействием на печень при ее повреждении различной этиологии, довольно широк и включает как лекарственные формы растительного происхождения, так и синтетические лекарственные средства. В клинической практике одним из эффективных гепатопротекторов является Ремаксол – препарат, в состав которого входят янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Янтарная кислота участвует в энергообеспечении и восстанавливает НАД-зависимое клеточное дыхание [4]. Помимо гепатопротекторного действия, Ремаксол оказывает антиоксидантное действие вследствие увеличения синтеза макроэргов и повышения устойчивости мембран клеток к перекисному окислению липидов [5]. В ряде исследований отражено влияние алкоголя на печень и поджелудочную железу, но отсутствуют работы, показывающие морфологические изменения органов при токсическом действии алкоголя и лечении Ремаксолом.

**Цель исследования** – изучить влияние гепатопротекторного лекарственного препарата Ремаксол на морфологию печени и поджелудочной железы крыс.

## Материал и методы

Исследование проведено на половозрелых белых лабораторных крысах мужского пола массой тела 210–370 г. Животные были разделены на три группы: первая (контрольная,  $n=2$ ) – интактные животные; вторая (экспериментальные животные,  $n=5$ ) – с моделированием острого панкреатита на фоне алкогольного отравления посредством ежедневного введения 40%-го водного раствора этанола в дозе 5 мг/кг веса в течение семи суток без лечения; третья (экспериментальные животные,  $n=5$ ) – с воздействием алкоголя и введением препарата Ремаксол в дозе 5 мг/кг веса ежесуточно в течение еще семи дней. Животные всех трех групп находились в условиях вивария на стандартном рационе, без добавления молока.

Животных выводили из эксперимента на восьмой (первая группа) и на 15-й день (вторая и третья группы) для сравнения действия препарата Ремаксол на внутренние органы и оценки их состояния после лечения. Для гистологического исследования печени, поджелудочной железы и крови проводили общий и биохимический анализы. Изъятые органы подвергали стандартной гистологической проводке и окраске гематоксилин-эозином. С помощью окуляр-микрометра оценивали форму, размеры гепатоцитов и размеры ацинусов поджелудочной железы.

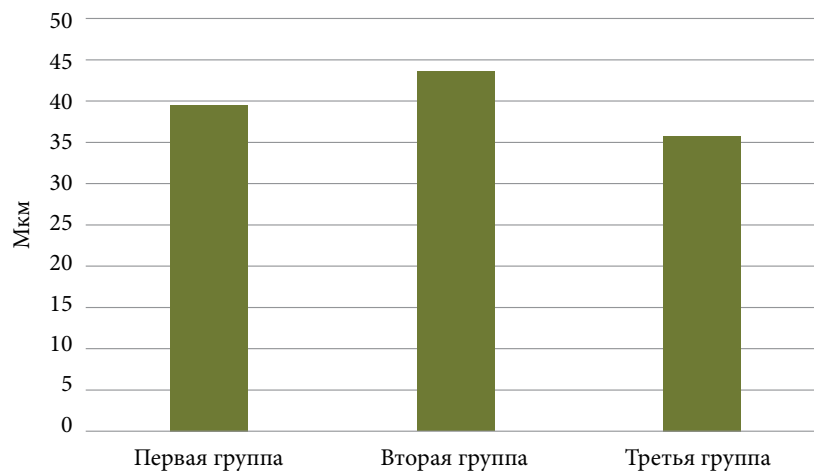


Рис. 1. Размеры ацинусов поджелудочной железы ( $p \geq 0,05$ )

## Результаты

Повышение уровня биохимических показателей (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы и общего билирубина) в плазме подтверждает наличие алкогольного повреждения у экспериментальных животных [6].

Вследствие воздействия алкоголя происходит увеличение синтеза ферментов ацинарными клетками поджелудочной железы для дальнейшего синтеза пищеварительных и лизосомальных ферментов, обуславливающих возникновение острого панкреатита [7]. Оценка результатов морфометрических измерений печени и поджелудочной железы показала следующие результаты: средние размеры ацинусов поджелудочной железы у экспериментальных животных и у интактных животных контрольной группы составили  $43,6 \pm 0,06$  и  $39,5 \pm 0,05$  мкм соответственно; у крыс, получавших препарат Ремаксол, средний размер ацинусов поджелудочной железы составил  $35,8 \pm 0,05$  мкм (рис. 1).

Морфометрия гепатоцитов показала, что размеры клеток печени у крыс с острым алкогольным повреждением без лечения и у крыс, получавших Ремаксол, составили  $22,9 \pm 0,05$  и  $22,45 \pm 0,05$  мкм соответственно, тогда как размеры клеток у интактных животных –  $24,05 \pm 0,05$  мкм (рис. 2).

При гистологическом исследовании печени и поджелудочной железы обнаружено, что печень животных второй группы соответствует микроскопической картине алкогольного гепатита на начальных стадиях. Выявлены гистиолимфоцитарная инфильтрация внутридольковой стромы, нарушение строения балок печени, дистрофия гепатоцитов. При изучении препаратов поджелудочной железы выявлены участки инфильтрации лимфоцитами. **Контроль.** Микроскопическая структура печени сохранена. Печеночные балки построены из гепатоцитов с гомогенной цитоплазмой и однотипными ядрами. Синусы не расширены, клетки Купфера в небольшом количестве. Портальные тракты представлены прослойками соединительной ткани. Кровеносные сосуды и желчные протоки сохранены (рис. 3).

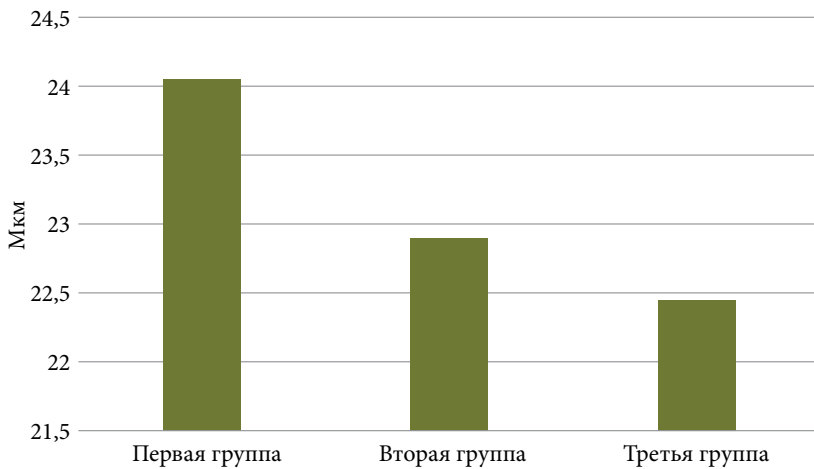


Рис. 2. Размеры гепатоцитов ( $p \geq 0,05$ )

**Действие спирта на печень.** Балочная структура печени сохранена, однако гепатоциты находятся в состоянии дистрофии и некроза; синусы расширены, а количество клеток Купфера увеличено. На отдельных участках вокруг погибших гепатоцитов наблюдается скопление макрофагов (рис. 4, 5).

**Восстановление печени под воздействием Ремаксоло.** Балочное строение печени сохранено. Отдельные гепатоциты находятся в состоянии дистрофии и некроза, однако увеличено количество гепатоцитов с крупными ядрами, а многие гепатоциты содержат два ядра. Описанные изменения можно рассматривать как интенсификацию процессов регенерации.

### Обсуждение

Несмотря на кратковременность введения 40%-го спирта (семь дней), алкогольное повреждение в эксперименте сопровождается в большей степени функциональными нарушениями, однако в органах также были обнаружены и некоторые морфологические изменения: диаметр ацинусов поджелудочной железы. В контрольной группе среднее значение данного показателя составило  $39,5 \pm 0,05$  мкм (см. рис. 1). Производилось измерение > 100 срезов ацинусов с максимальным диаметром (не измерялись срезы краевых зон ацинусов) в разных областях гистологиче-

ского препарата [8]. В экспериментальной группе исследуемые показатели составили  $43,6 \pm 0,06$  мкм, что достоверно отличается от контрольных значений. Размеры аципоцитов увеличивались из-за набухания цитоплазмы и увеличения базофильной зоны клеток. Данная картина соответствует воспалительной стадии алкогольного панкреатита [9], когда алкоголь стимулирует функцию поджелудочной железы через усиление выделения секретина, гастрина и панкреозимина. Также в паренхиме органа наблюдалась инфильтрация лимфоцитами. После недельного применения терапии Ремаксолом размеры ацинусов поджелудочной железы экспериментальных животных уменьшились до  $35,8 \pm 0,05$  мкм, что несколько ниже контрольных значений. Уменьшение диаметра ацинусов у группы пролеченных животных происходило вследствие абсолютного уменьшения апикальной (оксифильной) зоны аципоцитов, что, по мнению авторов, связано с активацией экзокринной функции в период восстановления после острого состояния.

При воздействии алкоголя балочное строение клеток печени было нарушено, гепатоциты находились в состоянии дистрофии и некроза. Наблюдалось скопление макрофагов вокруг погибших гепатоцитов, синусы расширены, количество клеток Купфера увеличено (см. рис. 4, 5).

Средний диаметр гепатоцитов в контрольной группе составил  $24,05 \pm 0,05$  мкм, в группе с алкогольным повреждением без лечения –  $22,9 \pm 0,05$  мкм (см. рис. 2). Большая часть таких клеток сосредоточена на периферии печеночных долек.

После применения Ремаксоло было отмечено восстановление балочной структуры печени, однако еще сохранены гепатоциты в состоянии дистрофии (рис. 6). Балочное строение печени сохранено, отдельные гепатоциты в состоянии дистрофии и некроза. Однако увеличено количество гепатоцитов с крупными ядрами, много двуядерных гепатоцитов, во многих гепатоцитах ядра гиперхромные. Описанные изменения можно рассматривать как интенсификацию процессов регенерации.

Препарат Ремаксол, основным действующим веществом которого является янтарная кислота, оказывает положительный эффект на состояние гепатоцитов и экзокринной части поджелудочной железы. По данным литературы, в основе гепатопротекторного действия препарата

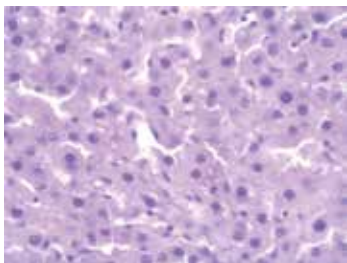


Рис. 3. Балочное строение печени сохранено. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

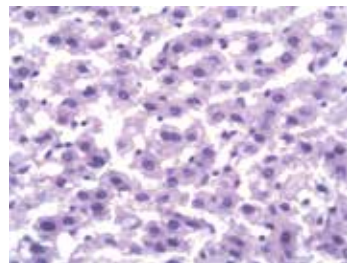


Рис. 4. Балочное строение нарушено. Гепатоциты в состоянии дистрофии и некроза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

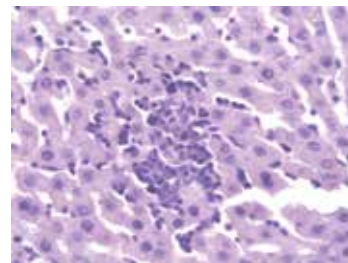


Рис. 5. Скопление макрофагов вокруг погибших гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

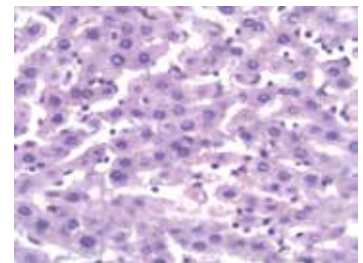


Рис. 6. Восстановление балочной структуры печени: еще сохранены гепатоциты в состоянии дистрофии, но во многих гепатоцитах ядра гиперхромные и много двуядерных гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$



лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность, уменьшать явления гипоксии [10]. Гистологическая картина печени и поджелудочной железы животных с острым алкогольным повреждением на фоне лечения Ремаксолом показала снижение токсического влияния 40%-го спирта на гепатоциты и панкреатоциты, нормализацию их морфологических показателей. Полученные результаты могут свидетельствовать об уменьшении воспалительного процесса в тканях поджелудочной железы, снижении вероятности возникновения отека паренхимы на фоне терапии препаратом Ремаксол.

### Выводы

1. Влияние 40%-го этилового спирта вызывает признаки острого алкогольного повреждения печени и поджелудочной железы.
2. На фоне лечения Ремаксолом улучшаются морфологические показатели печени: восстанавливается балочная структура печени, появляются крупные гиперхромные ядра, что рассматривается авторами статьи как интенсификация процессов регенерации.
3. Непродолжительное (семь суток) алкогольное повреждение в большей степени влияет на размеры гепатоцитов, чем на размеры ацинусов поджелудочной железы. ☉

### Литература

1. Massey V.L. Acute alcohol-induced liver injury. *Front. Physiol.* 2012; 3: 193.
2. Crawford J.M. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16 (4): 699–716.
3. Hofer B.S., Simbrunner B., Hartl L., et al. Alcohol abstinence improves prognosis across all stages of portal hypertension in alcohol-related cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21 (9): 2308–2317.
4. Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н. Алкогольная болезнь печени: современный взгляд на диагностику и лечение. *Медицинский совет.* 2019; 14: 64–71.
5. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины.* 2016; 2: 16–21.
6. Kamimura S., Gaal K., Britton R.S., et al. Increased 4-hydroxynonenal levels in experimental alcoholic liver disease: association of lipid peroxidation with liver fibrogenesis. *Hepatology.* 1992; 16 (2): 448.
7. Pharmacy M.V., Wilson J.S., McCogan G.V., et al. Ethanol-induced changes in the level of matrix RNA correlate with the glandular content of pancreatic enzymes. *J. Lab. Clin. Med.* 1995; 125 (5): 634.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.
9. Щербakov П.Л. К вопросу о панкреатите. *Лечащий врач. Гастроэнтерология.* 2011; 7: 20–24
10. Власов А.П., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю. и др. Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите. *Антибиотики и химиотерапия.* 2015; 60: 5–6.

### Morphofunctional Characteristic of the Hepar and Pancreas When Exposed to the Hepatoprotector Remaxol in Cases of Acute Alcohol Damage in Rats

S.N. Styazhkina, PhD, Prof., T.G. Glushkova, PhD, N.A. Kir'yanov, PhD, Prof., D.V. Zaitsev, PhD, S.I. Lentsova, M.A. Gorbunova

*Izhevsk State Medical Academy*

Contact person: Svetlana N. Styazhkina, sstazhkina064@gmail.com

**Purpose of the study.** To study the effect of hepatoprotective drug Remaxol on morphology of the liver and pancreas as well as on biochemical indices of blood serum in rats with alcohol damage.

**Material and methods.** The study was carried out on sexually mature male white laboratory rats divided into three groups: 1<sup>st</sup> control group – intact animals (2 rats); 2<sup>nd</sup> – experimental animals (5 rats), on which acute pancreatitis on the background of alcohol poisoning was modeled by daily administration of 40% aqueous ethanol solution at a dose of 5 mg/kg weight for 7 days without treatment; 3<sup>rd</sup> – experimental group (5 rats) with alcohol exposure and with administration of Remaxol at a dose of 5 mg/kg weight daily for another 7 days. Morphological study of the liver, its macrostructure was carried out, diameters of hepatocytes and pancreatic acinuses in animals of experimental and control groups were measured, biochemical parameters were estimated.

**Results.** Blood tests indicate acute alcohol poisoning in the experimental groups; short-term (7 days) alcohol damage has less effect on the size of hepatocytes than on the size of pancreatic acini; pancreatic acini were more reactive to the toxic effect of alcohol; against the background of insignificant morphometric differences, the morphological signs of cells and organs changed; in the liver and pancreas there were signs of inflammatory (swelling of cells in the liver and pancreas).

**Conclusion.** Histological picture of the liver and pancreas of animals with acute alcohol damage against the background of Remaxol treatment showed a decrease in the toxic effect of 40% alcohol on hepatocytes and pancreaticocytes, normalization of their morphological parameters.

**Keywords:** alcohol damage, liver, pancreas, hepatoprotector, Remaxol



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

<sup>2</sup> Национальный  
медицинский  
исследовательский  
центр  
колопроктологии  
им. А.Н. Рыжих

<sup>3</sup> Первый Санкт-  
Петербургский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. академика  
И.П. Павлова

<sup>4</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента, Москва

<sup>5</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

# Опыт применения устекинумаба у бионаивных пациентов с болезнью Крона, имеющих факторы неблагоприятного прогноза: реальная клиническая практика

О.В. Князев, д.м.н., проф.<sup>1, 2</sup>, О.Б. Щукина, д.м.н., проф.<sup>3</sup>,  
А.В. Каграманова, к.м.н.<sup>1, 4</sup>, А.А. Лищинская, к.м.н.<sup>1</sup>, И.А. Ли, д.м.н.<sup>1</sup>,  
Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.<sup>1, 5</sup>, Б.А. Нанаева, к.м.н.<sup>2</sup>,  
Н.А. Фадеева, к.м.н.<sup>1, 4</sup>, Т.В. Шкурко, к.м.н.<sup>2, 4</sup>, К.А. Никольская, к.м.н.<sup>1, 4</sup>,  
Н.В. Лазука<sup>1</sup>, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Олег Владимирович Князев, o.knyazev@mknc.ru

Для цитирования: Князев О.В., Щукина О.Б., Каграманова А.В. и др. Опыт применения устекинумаба у бионаивных пациентов с болезнью Крона, имеющих факторы неблагоприятного прогноза: реальная клиническая практика. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 30–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-30-40

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности устекинумаба (УСТ) в зависимости от режима дозирования (90 мг подкожно один раз в 8 или 12 недель) у бионаивных пациентов с болезнью Крона (БК), имеющих в дебюте заболевания факторы неблагоприятного прогноза.

**Материал и методы.** Для оценки эффективности препарата УСТ включили в исследование 38 бионаивных пациентов с БК, имевших в дебюте заболевания факторы неблагоприятного прогноза, которые были рандомизированы в две группы пациентов, получавших препарат в режиме 90 мг подкожно один раз в 12 недель (первая группа,  $n = 20$ ) и 90 мг подкожно один раз в 8 недель (вторая группа,  $n = 18$ ). Проанализированы пол, возраст пациента, в том числе на момент постановки диагноза, тяжесть и протяженность БК; наличие кишечных осложнений; наличие и локализация внекишечных проявлений; предшествующее лечение.

**Результаты.** Клинический ответ и клиническая ремиссия были достигнуты у 19 (95,0%) пациентов первой группы и 18 (100,0%) пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ). В первой группе сохранили клиническую ремиссию (без потребности в оптимизации терапии) к 52-й неделе наблюдения 18 (90,0%) пациентов, во второй группе – 18 (100,0%) пациентов, что не имело статистической значимости ( $p = 0,516$ ;  $\chi^2 = 1,9$ ; отношение шансов (ОШ) 1,0). В первой группе достигли и сохраняли к 52-й неделе наблюдения эндоскопическую ремиссию 10 (50,0%) пациентов, во второй группе – 16 (88,9%) пациентов ( $p = 0,01492$ ;  $\chi^2 = 6,631$ ; ОШ 8,00; 95% ДИ 1,445–44,298). В течение одного года наблюдения у 10 (50,0%) пациентов первой группы сохранялась клиничко-эндоскопическая ремиссия БК, у 8 (40,0%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия (снижение  $\geq 100$  баллов от исходного ИАБК), у 16 (88,9%) пациентов второй группы сохранялась клиничко-эндоскопическая ремиссия БК, у 2 (11,1%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия. Клиничко-эндоскопическая ремиссия у пациентов с БК, получавших препарат УСТ, достигнута во второй группе ( $p = 0,01492$ ;  $\chi^2 = 6,631$ ). Бесстероидная ремиссия у пациентов 1-й группы составила 65,0%, а у больных БК 2-й группы – около 95% ( $p = 0,04502$ ).

**Заключение.** Данное клиническое наблюдение продемонстрировало статистически значимо более высокую терапевтическую эффективность (клиничко-эндоскопическая, бесстероидная ремиссия) у бионаивных пациентов с БК с факторами неблагоприятного прогноза, получающих УСТ 90 мг подкожно каждые 8 недель.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб





**Б**олезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

Цели терапии БК соответствуют стратегии «*treat to target*», что согласуется с понятием «лечение до достижения цели» [2]. Концепция направлена на достижение долгосрочного эффекта лечения, клинической ремиссии и ее долгосрочного поддержания без глюкокортикоидов (ГК), заживление слизистой оболочки кишки, профилактику осложнений, предупреждение оперативных вмешательств, улучшение качества жизни и снижение частоты инвалидизации у пациентов с БК. Дополнительными критериями эффективности проводимой терапии БК являются трансмуральное заживление стенки кишки, гистологическая и иммунобиологическая ремиссия [2].

В настоящее время базисными препаратами для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с БК являются иммуносупрессоры. Средствами для индукции ремиссии являются системные (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид) ГК в комбинации с тиопуринами (азатиоприн (АЗА), меркаптопурин (МП)), метотрексат; средствами для поддержания ремиссии (противорецидивные средства) – тиопурины (АЗА, МП), метотрексат; препаратами, которые обеспечивают как индукцию ремиссии, так и профилактику рецидивов заболевания, – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пэгол), ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 (устекинумаб (УСТ)), селективные кишечные ингибиторы интегрина  $\alpha 4\beta 7$  (ведолизумаб), а также таргетные иммуносупрессоры (упадацитиниб) [1].

Несмотря на растущий выбор препаратов, у части пациентов с БК сохраняется персистирующее симптоматическое или бессимптомное воспаление, которое может привести к инвалидизации, снижению качества жизни и необходимости хирургических вмешательств [3].

Современный подход в здравоохранении, базирующийся на учете индивидуальных особенностей каждого пациента, определяется как персонализированный, предиктивный и партисипативный.

Для персонализированного подхода к совершенствованию лечения пациентов с БК необходимы разработка прогностических инструментов и рассмотрение всех существенных факторов для принятия оптимального клинического решения с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Стратификация пациентов в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза позволит определить оптимальную тактику и стратегию терапии БК.

Раннее начало биологической терапии у пациентов с БК ассоциировано с лучшими клиническими исходами по данным как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и реальной клинической практики. Раннее начало биологической

терапии (в течение двух лет с момента постановки диагноза, или *top-down* подход) было ассоциировано с более высокой частотой клинической ремиссии (относительный риск (ОР) 2,10; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,69–2,60;  $n = 2763$ ;  $p < 0,00001$ ), низкой частотой обострений (ОР 0,31; 95% ДИ 0,14–0,68;  $n = 596$ ;  $p = 0,003$ ) и более высокой частотой заживления слизистой (ОР 2,37; 95% ДИ 1,78–3,16;  $n = 994$ ;  $p < 0,00001$ ) по сравнению с поздним началом или стандартной терапией [4].

Определение факторов неблагоприятного прогноза позволяет выявить пациентов, нуждающихся в раннем начале терапии ГИБП для достижения целей терапии. В соответствии с резолюцией Совета экспертов (Санкт-Петербург, 2021 г.), пациентам с БК с факторами неблагоприятного прогноза рекомендован биологический препарат с системным действием. Такими факторами являются: возраст  $< 40$  лет при установлении диагноза (раннее начало заболевания, начало в детском возрасте), вовлечение верхних отделов ЖКТ, наличие перианальных поражений БК (свищи прямой кишки и перианальной области), распространенное поражение кишечника  $> 100$  см по сумме пораженных сегментов, глубокие язвы слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования, стриктурирующая или пенетрирующая БК, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и внекишечных проявлений, потребность в назначении системных стероидов в дебюте болезни [5].

Факторы неблагоприятного прогноза течения БК определяют выбор эффективной терапии. Применение максимально эффективной противовоспалительной терапии (в период «окна возможности», который длится до 18 месяцев) – ключевой фактор, позволяющий достичь ремиссии либо минимальной активности БК путем подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений стенки кишки и, как следствие, развития осложнений.

ГИБП имеют преимущества при назначении на ранней стадии БК, если у пациентов есть факторы неблагоприятного прогноза и неэффективность стандартной терапии в течение 3–6 месяцев. Высокая активность БК и наличие факторов неблагоприятного прогноза могут определять целесообразность раннего применения ГИБП независимо от периода заболевания [5].

Одним из ГИБП для лечения БК средней или тяжелой степени является УСТ, зарегистрированный в РФ для терапии БК в 2019 г., представляющий полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью к субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов по Th-1, -2, -17 путям и развитии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). УСТ блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R- $\beta 1$ , экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. РКИ по индукционной эффективности УСТ



**Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с БК первой и второй групп (n = 38)**

Оцениваемый параметр	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 18)	p
Пол (м/ж), n (%)	9 (45,0)/11 (55,0)	9(50,0)/9(50,0)	> 0,05
Возраст, годы, M ± m*	36,1 ± 2,4	38,6 ± 3,2	> 0,05
Возраст на момент постановки диагноза, M ± m	27,4 ± 2,4	28,1 ± 2,6	> 0,05
Длительность заболевания, M ± m*	6,8 ± 1,4	7,2 ± 1,8	> 0,05
<b>Статус курильщика, n (%)</b>			
Некурящие пациенты	6 (30,0)	5 (27,8)	> 0,05
Активные курильщики	12 (60,0)	12 (66,6)	> 0,05
Курильщики в прошлом	2 (10,0)	1 (5,6)	> 0,05
<b>Оценка по индексу активности БК на момент начала лечения, n (%)</b>			
150–300 баллов	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
301–450 баллов	7 (35,0)	7 (38,9)	> 0,05
> 450 баллов	13 (65,0)	11 (61,1)	> 0,05
<b>Протяженность поражения, n (%)</b>			
Подвздошная кишка (L <sub>1</sub> )	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
Толстая кишка (L <sub>2</sub> )	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
Илеоколит (L <sub>3</sub> )	19 (95,0)	17 (94,4)	> 0,05
Верхние отделы ЖКТ (L <sub>4</sub> )	1 (5,0)	1 (5,6)	> 0,05
<b>Форма БК, n (%)</b>			
Люминальная (B <sub>1</sub> )	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,05
Стенозирующая без явлений острой кишечной непроходимости (B <sub>2</sub> )	14 (70,0)	11 (61,1)	> 0,05
Пенетрирующая (B <sub>3</sub> )	6 (30,0)	7 (38,9)	> 0,05
<b>Наличие перианальных поражений, n (%)</b>			
В анамнезе (ремиссия)	8 (40,0)	7 (38,9)	> 0,05
В стадии обострения	4 (20,0)	4 (22,2)	> 0,05
<b>Предыдущие оперативные вмешательства, n (%)</b>			
Резекции, дренирование абсцесса	7 (35,0)	3 (16,7)	> 0,05
Перианальные вмешательства	7 (35,0)	6 (33,3)	> 0,05
<b>Внекишечные проявления, n (%)</b>			
Всего	12 (60,0)	11 (61,1)	> 0,05
Скелетно-мышечные поражения	9 (45,0)	7 (38,9)	> 0,05
Поражение кожи и слизистых	2 (10,0)	4 (22,2)	> 0,05
Другое	1 (5,0)	0 (0,0)	> 0,05

у пациентов с БК UNITI-1 и UNITI-2 продемонстрировали статистически значимо более высокие показатели клинического ответа и ремиссии у пациентов, получавших УСТ, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [6]. Пациенты, участвовавшие в исследованиях, были рандомизированы для участия в исследовании поддерживающей терапии IM-UNITI, которое также показало значимо более высокую эффективность у пациентов, получавших УСТ, по сравнению с группой плацебо на 44-й неделе с обоими интервалами подкожного введения: 90 мг каждые 8 или каждые 12 недель [6].

В реальной клинической практике пациенты с БК не имеют жесткой стратификации, как при включении пациентов в РКИ, они более гетерогенны по фенотипическим и внекишечным проявлениям, эндоско-

пической картине. Несмотря на то что клинические исследования, а также данные реальной клинической практики продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность УСТ у пациентов с БК, данные о режимах дозирования и оптимизации дозы при назначении УСТ, а также установление возможных предикторов необходимости изменения режима дозирования остаются ограниченными [7–14]. Имеются данные, свидетельствующие, что высокий исходный уровень С-реактивного белка (СРБ) – показатель, который считается предиктором интенсификации режима дозирования УСТ [15]. Есть работы, демонстрирующие, что оптимальный режим дозирования УСТ 90 мг подкожно каждые 8 недель целесообразен в когорте больных с предшествующей терапией ГИБП [16].

*Цель исследования* – изучение эффективности препарата УСТ в зависимости от режима дозирования у бионаивных пациентов с БК, имеющих в дебюте заболевания факторы неблагоприятного прогноза.

## Материал и методы

Данное исследование является ретро- и проспективным, открытым. Для оценки эффективности препарата УСТ в зависимости от режима введения мы включили в исследование бионаивных пациентов с БК, имеющих в дебюте заболевания факторы неблагоприятного прогноза [5]. Исследование проводили в отделении патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова с оценкой эффективности терапии не менее 12 месяцев от начала лечения. Сбор данных для анализа осуществляли с января 2020 г. по сентябрь 2023 г.

Диагноз БК устанавливали на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Исключали активный и латентный туберкулез.

В отделении патологии кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова проведено рандомизированное исследование. 38 бионаивных пациентов с активной БК с факторами неблагоприятного прогноза были разделены на две группы, которые получали УСТ после индукционного введения в режиме 90 мг подкожно один раз в 12 недель (первая группа) и 90 мг один раз в восемь недель (вторая группа).

Нами проанализированы следующие характеристики пациентов обеих групп: пол; возраст пациента; возраст на момент постановки диагноза; длительность заболевания; тяжесть и протяженность БК; наличие кишечных осложнений – абсцесс, анальная трещина, свищи, стриктура прямой кишки, стриктура, острая кишечная непроходимость, перфорация, инфильтрат; наличие и локализация внекишечных проявлений (ВКП) на момент начала терапии УСТ – артрит, артралгия, иридоциклит, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит; наличие перианальных поражений и хирургических вмешательств (табл. 1), предшествующее



лечение: терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммуносупрессорами, ГК (табл. 2), а также исходные клинико-лабораторные показатели перед началом терапии УСТ (табл. 3).

Таким образом, обе группы пациентов были сопоставимы по всем анализируемым клиническим, демографическим и лабораторно-инструментальным показателям. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели длительный анамнез БК (около семи лет), 35,0% пациентов первой группы и 38,9% пациентов второй группы имели среднетяжелое течение заболевания; 65,0 и 61,1% – тяжелое течение заболевания; преимущественно (около 95%) в обеих группах заболевание носило форму илеоколита, у 60,0% пациентов первой группы и у 61,1% пациентов второй группы были отмечены ВКП.

Показанием для назначения УСТ служили наличие у пациента двух и более факторов неблагоприятного прогноза – статус курильщика, возраст более 40 лет при установлении диагноза, вовлечение верхних отделов ЖКТ, наличие перианальных поражений БК, стриктурирующая или пенетрирующая БК, наличие ВКП и пр.

До начала исследования больные первой и второй групп получали иммуносупрессоры (90,0 и 94,4%) и ГК (95,0 и 100,0%) соответственно; часть пациентов получали месалазин с высвобождением в дистальных отделах тонкой кишки с этилцеллюлозным покрытием (30,0 и 44,4%); ГИБП не получал ни один пациент (0,0%).

Эффективность оценивали по клинической ремиссии и ответу в период индукции и на 52-й неделе, динамике эндоскопических показателей к 52-й неделе терапии. Клиническую ремиссию определяли как исчезновение клинических симптомов заболевания, снижение индекса активности БК (ИАБК) менее 150 баллов и лабораторных показателей воспалительного процесса (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ). Клинический ответ характеризовался существенным уменьшением клинических симптомов и лабораторных показателей воспаления, снижением ИАБК не менее 100 баллов от исходного (табл. 4).

Эндоскопический ответ оценивали по простому индексу эндоскопической активности БК (ИЭАБК/SES-CD), который основан на оценке выраженности четырех эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в 5 илеотолстокишечных сегментах (табл. 5) [1]. Подсчитывается сумма баллов в каждом из пяти обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечно-ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), и окончательный расчет производится по формуле: SES-CD = сумма всех баллов – 1,4 × количество пораженных участков.

Степень тяжести БК оценивали по ИАБК (табл. 4). Через восемь недель после введения иницирующей дозы УСТ вводили подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения использовали препарат УСТ в лекарственной форме «раствор для подкожного введения».

Согласно инструкции по медицинскому применению, пациенты, которые теряют ответ на лечение при при-

Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с БК (n = 38) до включения в исследование, n (%)

Оцениваемый параметр	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 18)	p
5-АСК	6 (30,0)	8 (44,4)	> 0,05
Иммуносупрессоры	18 (90,0)	17 (94,4)	> 0,05
Глюкокортикоиды	19 (95,0)	18 (100,0)	> 0,05
Стероидозависимость	4 (20,0)	3 (16,7)	> 0,05
Стероидорезистентность	2 (10,0)	2 (11,1)	> 0,05

Таблица 3. Исходные клинико-лабораторные показатели перед началом терапии УСТ

Показатель	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 18)	p
Гемоглобин, г/л	101,1 ± 9,2	100,4 ± 8,4	> 0,05
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	13,3 ± 1,5	14,0 ± 1,6	> 0,05
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	538,2 ± 66,2	521,0 ± 58,2	> 0,05
СОЭ, мм/ч	24,7 ± 2,4	23,5 ± 2,2	> 0,05
СРБ, мг/л	44,8 ± 2,6	40,4 ± 2,4	> 0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,7 ± 1,5	7,1 ± 2,0	> 0,05
ФКП, мкг/г	1466,8 ± 222,4	1515,0 ± 211,2	> 0,05

\* Среднее ± стандартная ошибка.

менении УСТ 90 мг подкожно каждые 12 недель, могут воспользоваться увеличением частоты дозирования – каждые восемь недель.

Критерии оценки лечения:

- 1) ранний клинический ответ (динамика клинических симптомов и эндоскопической картины и ВКП на первой, второй неделе терапии и после индукционного курса на восьмой неделе лечения) – снижение ≥ 100 баллов от исходного ИАБК;
- 2) клиническая ремиссия отсутствие симптомов БК (соответствует значению ИАБК < 150);
- 3) достижение и поддержание клинической ремиссии (стойкая ремиссия) на протяжении 52 недель после начала терапии;
- 4) эндоскопическая ремиссия – соответствие значению простого эндоскопического индекса тяжести БК (SES-CD ≤ 3) через 52 недели от начала терапии;
- 5) бесстероидная ремиссия – отмена терапии ГК без повторного назначения в течение 12 месяцев у пациентов, исходно получающих ГК.

Исследование «Опыт применения устекинумаба у пациентов с болезнью Крона с факторами неблагоприятного прогноза в реальной клинической практике» было согласовано с локальным этическим комитетом МКНЦ им. А.С. Логинова. Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24.0 (StatSoft Inc, США). Анализ качественных параметров проводили по частотам встречаемости. Для описания количественных переменных использовали методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартная ошибка среднего (Std. Error).



Таблица 4. Схема вычисления ИАБК (по Бесту)

Критерии	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за семь дней	× 2	=
Боль в животе: 0 – отсутствует 1 – слабая 3 – сильная	Учитывается сумма баллов за семь дней	× 5	=
Общее самочувствие: 0 – хорошее 1 – относительно удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – невыносимое	Учитывается сумма баллов за семь дней	× 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) ■ артрит или артралгия ■ ирит или увеит ■ узловая эритема ■ гангренозная пиодермия ■ афтозный стоматит ■ анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) ■ другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	× 20	=
Лихорадка ≥ 37,5 °С	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за семь дней	× 20	=
Применение симптоматических антидиарейных препаратов		× 30	=
Резистентность мышечной стенки живота (или пальпируемый инфильтрат): 0 – отсутствует 1 – сомнительная 2 – отчетливая	Оценка производится однократно в момент осмотра	× 10	=
Гематокрит: ■ 47 минус показатель больного (для мужчин) ■ 42 минус показатель больного (для женщин)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	× 6	=
Масса тела, кг	«1» минус масса тела, кг/нормальная масса тела, кг (избыточная масса тела вычитается, недостаточная – прибавляется)	× 100	=
Итого			Общее число баллов

Примечание. Более 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия); 150–300 баллов – легкая атака; 301–450 баллов – среднетяжелая атака; менее 450 – тяжелая атака.

В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартное отклонение, или среднее и диапазон, или интерквартильный диапазон показателей без нормального распределения. Качественные показатели оценивали в процентах и с помощью 95% ДИ.

## Результаты

### Клинический ответ

Пациентам обеих групп УСТ назначали в индукционной дозе 260–520 мг в зависимости от массы тела внутривенно капельно. Ранний ответ на терапию УСТ в течение одной недели, характеризующийся уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома, урежением частоты стула и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 14 (70,0%) из 20 пациентов первой группы и у 16 (88,9%) из 18 пациентов второй группы, включенных в исследование. Скорость достижения клинического ответа в нашем исследовании сопоставима с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование UNITI-1 [17].

Через две недели после индукционного введения УСТ у 19 (95,0%) пациентов первой группы и у 18 (100,0%) пациентов второй группы отмечено снижение ИАБК более чем на 100 баллов (улучшение общего самочувствия, уменьшение частоты стула, интенсивности абдоминального болевого синдрома, патологических примесей в кале), зарегистрировано снижение лабораторных показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, лейкоциты, фекальный кальпротектин (ФКП)).

К концу восьмой недели терапии у 19 (95,0%) пациентов первой группы было отмечено достижение клинической ремиссии и показателей клинического ответа по ИАБК, у 1 (5,0%) пациента в связи прогрессированием заболевания (сохраняющейся диареей, абдоминальным болевым синдромом, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ и прокальцитонина), характеризующегося нарастанием явлений кишечной непроходимости, были назначены терапия ГК, антибактериальная терапия, в последующем выполнено хирургическое вмешательство. К концу восьмой недели терапии у 18 (100,0%) пациентов второй группы было отмечено достижение клинической ремиссии и показателей клинического ответа по ИАБК. Таким образом, клинический ответ и клиническая ремиссия по ИАБК у бионаивных пациентов с БК, получивших внутривенный индукционный курс УСТ и одно подкожное введение, в течение восьми недель достигнуты у 19 (95,0%) пациентов первой группы и у 18 (100,0%) пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ).

### Клиническая ремиссия

*Вторичная конечная точка – через 52 недели.* Через 52 недели от индукционного введения УСТ у 1 (5,0%) пациента первой группы развилось «ускользание» эффекта терапии УСТ. У пациента на фоне поддерживающей терапии УСТ 90 мг подкожно один раз в 12 недель было отмечено ухудшение общего самочувствия, увеличение частоты стула, консистенция стула 5–6-го



типа по Бристольской шкале через девять недель после очередного введения УСТ, в связи с чем было принято решение об изменении схемы поддерживающей терапии с интервала один раз в 12 недель до одного раза в восемь недель.

У 18 (100,0%) пациентов второй группы, достигших клинического ответа и клинической ремиссии к восьмой неделе от момента введения УСТ, к 52-й неделе сохранялась клиническая ремиссия, отмечено значительное уменьшение или нормализация частоты стула, консистенция стула 3–5-го типа по Бристольской шкале, ИАБК составил менее 150 баллов ( $p > 0,05$  между группами).

Однако лабораторные показатели активности воспалительного процесса зависели от схемы терапии УСТ. Проведено сравнение основных лабораторных показателей воспалительного процесса между группами через 52 недели от начала терапии УСТ – концентрация СРБ, гемоглобина, сывороточного железа, уровень лейкоцитов, тромбоцитов и ФКП.

Сравнение основных лабораторных показателей представлено в табл. 6.

Таким образом, при сравнении лабораторных показателей между пациентами первой и второй групп через 52 недели от начала терапии УСТ не было достоверной разницы между концентрацией СРБ, сывороточного железа, уровнем гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ. Однако статистическая разница между группами установлена для уровня тромбоцитов и ФКП. Для большей объективности выявления связи между режимом дозирования УСТ и лабораторными показателями необходимо продолжить динамическое наблюдение в случае отсутствия признаков «ускользания» ответа на проводимую терапию. Это необходимо для выявления предиктивной значимости тех или иных маркеров воспаления для своевременной оптимизации терапии до наступления клинических симптомов обострения заболевания.

При анализе общей когорты пациентов с БК в первой группе клинической ремиссии достигли и сохраняли ее (без потребности в оптимизации терапии) к 52-й неделе наблюдения 18 (90,0%) пациентов, во второй группе – 18 (100,0%) пациентов, что не имело статистической значимости ( $p = 0,516$ ;  $\chi^2 = 1,9$ ; отношение шансов (ОШ) 1,0). Это свидетельствует о клинической эффективности препарата УСТ у биоинаивных пациентов вне зависимости от режима поддерживающей терапии.

#### Эндоскопическая ремиссия

Большинство пациентов с клинической ремиссией на 52-й неделе достигли также улучшения эндоскопической картины со стороны слизистой оболочки кишечника различной степени. Через 52 недель от индукционного курса УСТ эндоскопическое исследование было проведено всем (100,0%) пациентам с БК в обеих группах.

Клинически значимое эндоскопическое улучшение (SES-CD: уменьшение  $\geq 3$  от исходного уровня) зарегистрировано у 5 (25,0%) из 20 пациентов первой группы, у 1 (5,5%) из 18 пациентов второй группы. Кли-

Таблица 5. Простой индекс эндоскопической активности БК (SES-CD)

Показатель	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтозные язвы (d 0,1–0,5 см)	Глубокие язвы (d 0,5–2 см)	Обширные крупные язвы (d > 2 см)
Протяженность поражения	Нет	< 10%	10–30%	< 30%
Наличие сужений	Нет	Одно, проходимо	Несколько, проходимы	Непроходимы для аппарата
Число пораженных сегментов	Нет	Не менее одного пораженного сегмента (ввести число)		

Примечание. Эндоскопическая ремиссия – SES-CD  $\leq 3$ ; эндоскопический ответ – снижение SES-CD на  $\geq 50\%$  от исходного; полное заживление слизистой оболочки – отсутствие изъязвлений.

Таблица 6. Сравнение лабораторных показателей в группах пациентов через 52 недели от начала терапии УСТ

Показатель	Первая группа (n = 20)	Вторая группа (n = 18)	p
Гемоглобин, г/л	121,3 $\pm$ 6,1	123,8 $\pm$ 5,5	> 0,05
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,4 $\pm$ 1,2	6,8 $\pm$ 1,2	> 0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	340,0 $\pm$ 30,3	264,0 $\pm$ 21,2	< 0,05
СОЭ, мм/час	14,5 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 1,3	> 0,05
СРБ, мг/л	5,4 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,1	> 0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,1 $\pm$ 1,2	13,0 $\pm$ 2,1	> 0,05
ФКП, мкг/г	537,1 $\pm$ 348,1	438,0 $\pm$ 23,6	< 0,05

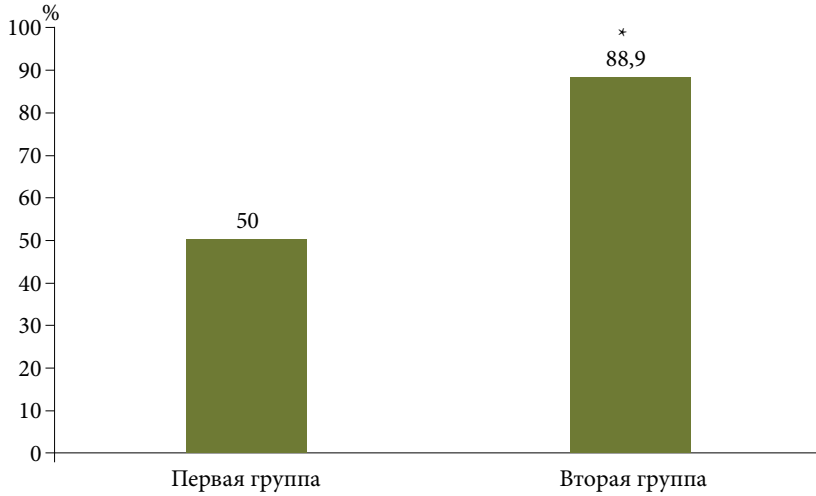
\* Среднее  $\pm$  стандартная ошибка.

нически значимый эндоскопический ответ (SES-CD: уменьшение  $\geq 50\%$  от исходного уровня) – у 3 (15,0%) пациентов первой группы и у 1 (5,5%) пациента второй группы. Клинически значимая эндоскопическая ремиссия (SES-CD: общая сумма баллов  $\leq 2$ ) и заживление слизистой (полное отсутствие язв) достигнуты у 10 (50,3%) пациентов первой группы и у 16 (88,9%) пациентов второй группы.

При статистическом анализе полученных результатов у пациентов с БК в первой группе достигли и сохраняли к 52-й неделе наблюдения эндоскопическую ремиссию 10 (50,0%) пациентов, во второй группе – 16 (88,9%) пациентов, что имело статистически значимую разницу ( $p = 0,01492$ ;  $\chi^2 = 6,631$ ; ОШ 8,00; 95% ДИ 1,445–44,298) (рис. 1).

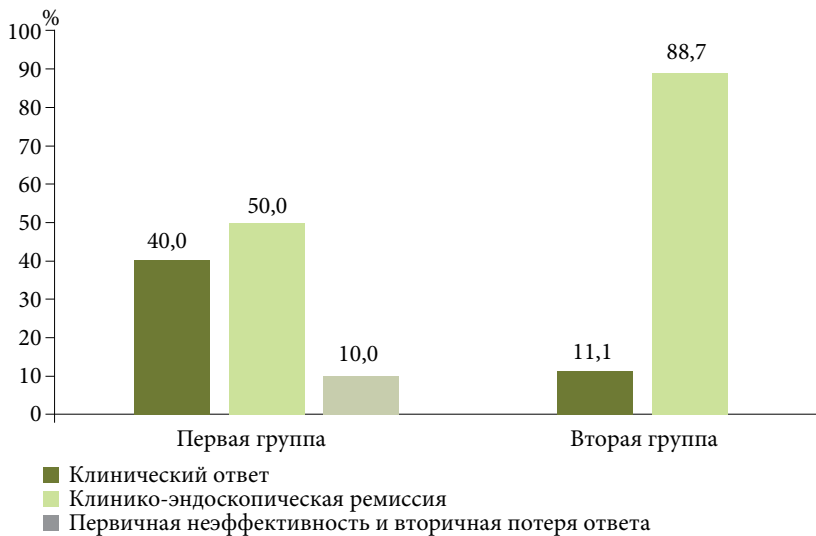
У пациентов с БК, имевших факторы неблагоприятного прогноза, достижение эндоскопической ремиссии, характеризующейся заживлением слизистой оболочки (полное отсутствие язв), зависело от режима введения УСТ. Эндоскопическая эффективность УСТ в режиме дозирования 90 мг один раз в восемь недель была статистически значимо выше, чем в группе пациентов с БК, получавших УСТ в режиме дозирования 90 мг один раз в 12 недель.

Таким образом, за год наблюдения у 10 (50,0%) пациентов первой группы сохранялась клинико-эндоскопическая ремиссия БК, у 8 (40,0%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия (снижение  $\geq 100$  баллов от исходного ИАБК), 2 (10,0%) паци-

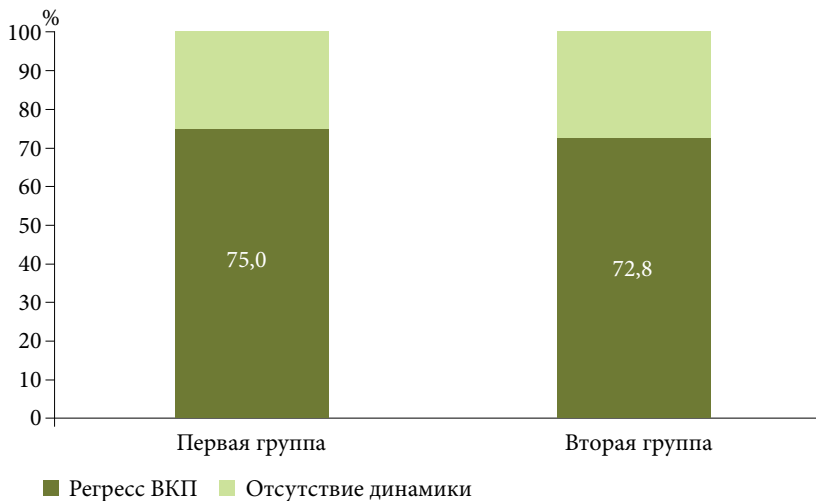


\*  $p < 0,05$  между первой и второй группами.

**Рис. 1.** Эндоскопическая ремиссия у бионаивных пациентов с БК на 52-й неделе поддерживающей терапии УСТ в зависимости от режима дозирования



**Рис. 2.** Клинические результаты терапии УСТ через 52 недели



**Рис. 3.** Динамика внекишечных проявлений на 52-й неделе от начала терапии УСТ

ента имели первичную неэффективность или «ускользание» ответа на терапию УСТ. Во второй группе у 16 (88,9%) пациентов сохранялась клинико-эндоскопическая ремиссия БК, у 2 (11,1%) пациентов сохранялись клинический ответ и клиническая ремиссия (снижение  $\geq 100$  баллов от исходного ИАБК, но ИАБК  $> 150$  баллов), ни один пациент не имел первичную неэффективность или вторичную потерю ответа на терапию УСТ в течение года наблюдения (рис. 2).

Максимальная терапевтическая эффективность (клинико-эндоскопическая ремиссия), являющаяся прогностически благоприятным фактором течения заболевания, у пациентов с БК, получавших препарат УСТ, была достигнута во второй группе ( $p = 0,01492$ ;  $\chi^2 = 6,631$ ).

### Бесстероидная ремиссия

За весь период наблюдения из 38 (100%) бионаивных пациентов с БК, получавших УСТ, не ответили на терапию (первичная неэффективность) или отмечено «ускользание» ответа на терапию у 2 (10,0%) пациентов первой группы, во второй группе все пациенты ответили на проводимую терапию и сохраняли клиническую ремиссию за весь период наблюдения. Все пациенты на момент инициации получали ГК в средней терапевтической дозе  $36,6 \pm 6,2$  мг. После индукционного курса УСТ преднизолон был отменен у 13 (65,0%) пациентов первой группы и у 17 (94,4%) пациентов второй группы, ответивших на лечение ( $p = 0,04502$ ;  $\chi^2 = 4,942$ ; ОШ 9,154; 95% ДИ 0,998–83,969).

Таким образом, бесстероидная ремиссия у бионаивных пациентов с БК, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и получающих УСТ в течение 12 месяцев каждые 12 недель, составляет 65,0%, а у больных БК, получающих УСТ в течение 12 месяцев каждые восемь недель, – около 95% ( $p = 0,04502$ ).

В последующем, через 52 недели наблюдения повторное назначение ГК по поводу обострения заболевания или «ускользания» ответа на УСТ потребовалось у 2 (10,0%) из 20 пациентов первой группы и у 1 (5,5%) из 18 пациентов второй группы.

### Внекишечные проявления

Внекишечные проявления БК до начала терапии УСТ были зарегистрированы у 12 (60,0%) из 20 пациентов первой группы и у 11 (61,1%) из 18 пациентов с БК второй группы. У большинства пациентов с ВКП (9 (45,0%) пациентов первой группы и 7 (38,9%) – второй) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты, аксиальные поражения), поражения кожи и слизистых – у 3 (15,0%) пациентов первой группы и у 4 (22,2%) пациентов второй группы. К 52-й неделе положительная динамика, характеризующаяся клинически значимым уменьшением или исчезновением кожных проявлений, болевого суставного синдрома и регрессом со стороны слизистых оболочек, наблюдалась у 75,0% пациентов (9 из 12) первой группы, имевших ВКП, и у 72,8% пациентов (8 из 11) второй группы (рис. 3). Таким образом, статистически значимой разницы в купировании ВКП между группами не было ( $p > 0,05$ ).



Утяжеление симптомов и появление новых ВКП любой локализации не наблюдались ни у одного пациента вне зависимости от режима дозирования.

### Обсуждение

Повышение эффективности терапии ГИБП остается актуальной проблемой в реальной клинической практике как у небинарных, так и бинарных пациентов с БК. Несмотря на наличие общепринятых схем назначения УСТ согласно инструкции к применению, необходим персонализированный подход к ведению пациентов, который должен учитывать линию терапии, наличие факторов неблагоприятного прогноза, предикторы эффективности/неэффективности терапии, которые адаптированы к конкретной ситуации [5].

Как мы указывали выше, при выборе терапии важно оценить наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза [5, 18]. Мировое гастроэнтерологическое сообщество единодушно в плане оптимально раннего назначения ГИБП с учетом лучшего прогноза течения заболевания, снижения рисков инвалидизации пациентов, повышения качества жизни больных ВЗК [2]. Позиция ЕССО 2017 и 2020 гг. заключается в следующем: пациенты с клиническими признаками плохого прогноза являются наиболее подходящими для раннего назначения иммуносупрессивной терапии. Раннюю терапию ГИБП следует начинать у пациентов с высокой активностью заболевания и особенностями, указывающими на плохой прогноз, у пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза [19, 20].

Британская ассоциация гастроэнтерологов также заключает, что у пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза следует рассмотреть раннее назначение ГИБП. Высокий риск включает наличие стриктурирующей или пенетрирующей БК, перианальные свищи, возраст начала заболевания до 40 лет, необходимость в ГК в дебюте. Выбор между ГИБП проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента, также учитываются предпочтения пациента, комплаентность, безопасность и скорость развития ответа на препарат, стоимость лечения [21].

Мнение экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации содержит следующие ключевые аспекты: активность заболевания и прогноз определяют потребность пациента в использовании биологической терапии; пациент с плохим прогнозом не должен проходить традиционный step-up-подход. В новом подходе к лечению врач должен на раннем этапе заболевания сразу же использовать ГИБП, если этого требуют активность и/или прогноз заболевания у пациента [22]. У пациентов со среднетяжелым/тяжелым язвенным колитом рекомендовано раннее применение ГИБП вместе с иммуномодуляторами или без них,

вместо последовательной step-up-терапии после неэффективности 5-аминосалицилатов. Пациенты, у которых наблюдается менее тяжелое течение заболевания и которые придают большее значение безопасности 5-АСК-терапии, чем эффективности ГИБП, могут выбрать последовательную терапию [23].

Таким образом, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что раннее назначение ГИБП в период «окна возможности» (до 18 месяцев от появления симптомов заболевания) является ключевым фактором, позволяющим достичь максимальной эффективности терапии – клинико-эндоскопической ремиссии заболевания, бестероидной ремиссии, модификации заболевания путем подавления активного воспаления и предотвращения развития необратимых структурных повреждений стенки кишки и развития как кишечных осложнений, так и потенциальных ВКП.

Однако еще недостаточно исследований по раннему применению биологических препаратов (помимо поэтапного подхода) с фокусировкой на профилактику осложнений и исходов, модифицирующих течение болезни с учетом обоснования каждого фактора риска прогрессирования заболевания (возраст, распространенное поражение, поражение верхних отделов пищеварительного тракта и пр.) [20].

Е.В. Сосновской и соавт. представлено клиническое наблюдение пациента 34 лет с БК. В статье отражены особенности клинического течения заболевания, постановки клинического диагноза, тактики консервативного лечения и выбора биологического препарата с позиции долгосрочной эффективности и фактора молодого возраста пациента с БК [24].

Таким образом, необходим анализ влияния каждого фактора и их различных комбинаций в оценке риска прогрессирования заболевания – возраст пациента, распространенность поражения кишки, ранняя потребность в назначении ГК, перианальные поражения, фенотипический вариант, вовлечение верхних отделов ЖКТ, отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие эпителиоидных гранулем, сопутствующих аутоиммунных заболеваний и ВКП. Но помимо учета факторов неблагоприятного прогноза течения ВЗК, которые определяют раннее назначение ГИБП с целью достижения максимальной эффективности терапии заболевания, необходимо продолжить исследования по раннему назначению оптимизированных схем ГИБП.

### Заключение

Наше клиническое наблюдение в группе бинарных пациентов с БК, как и многочисленные исследования, проводимые в мире, продемонстрировало высокую эффективность УСТ в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных



с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, резистентных к стандартной терапии [25–28]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать УСТ как препарат выбора у бионаивных пациентов со средней и тяжелой степенью БК, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Для достижения наилучшего результата следует применять персонализированный подход к каждому пациенту в выборе режима введения препарата. Выбор режима 90 мг подкожно один раз в восемь недель может являться более предпочтительным у пациентов с БК, имеющих факторы неблагоприятного прогноза [5]. Целесообразно дальнейшее проведение анализа

результатов реальной клинической практики для установления связи между оптимальным режимом дозирования в начале лечения и осложненным течением БК (оперативные вмешательства по поводу БК в анамнезе, свищевая и пенетрирующая формы и пр.), лабораторными показателями активности заболевания (высокий исходный уровень СРБ, ФКП, анемия, лейкоцитоз), а также установление предикторов необходимости изменения режима дозирования на раннем этапе лечения пациентов. ●

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (К50), взрослые. Колопроктология. 2023; 22 (3): 10–49.
2. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021; 160 (5): 1570–1583.
3. Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice. J. Crohns Colitis. 2017; 11 (10): 1258–1266.
4. Ungaro R.C., Aggarwal S., Topaloglu O., et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; 51 (9): 831–842.
5. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020; 14 (3): 7–18.
6. 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.
7. Biemans V.B.C., van der Meulen-de Jong A.E., van der Woude C.J., et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. J. Crohns Colitis. 2020; 14 (1): 33–45.
8. Eberl A., Hallinen T., Af Björkesten C.-G., et al. Ustekinumab for Crohn's disease: a nationwide real-life cohort study from Finland (FINUSTE). Scand. J. Gastroenterol. 2019; 54 (6): 718–725.
9. Liefferinckx C., Verstockt B., Gils A., et al. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biologic therapies: a national cohort study. J. Crohns Colitis. 2019; 13 (11): 1401–1409.
10. Hoffmann P., Krisam J., Wehling C., et al. Ustekinumab: “real-world” outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment refractory Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 2019; 25 (31): 4481–4492.
11. Iborra M., Beltran B., Fernandez-Clotet A., et al. Real-world longterm effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; 52 (6): 1017–1030.
12. Ollech J.E., Normatov I., Peleg N., et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 19(1): 104–110.
13. Bar-Gil Shitrit A., Ben-Yaacov A., Siterman M., et al. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: a multicenter Israeli study. United European Gastroenterol. J. 2020; 8 (4): 418–424.
14. Harris R.J., McDonnell M., Young D., et al. Early real-world effectiveness of ustekinumab for Crohn's disease. Front. Gastroenterol. 2020; 11 (2): 111–116.
15. Sipponen T., Björkesten C.-G., Hallinen T. A nationwide real-world study on dynamic ustekinumab dosing and concomitant medication use among Crohn's disease patients in Finland. Scand. J. Gastroenterol. 2021; 56 (6): 661–670.
16. Князев О.В., Шукина О.Б., Каграманова А.В. и др. Выбор режима поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с болезнью Крона (реальная клиническая практика). Доказательная гастроэнтерология. 2023; 12 (3): 29–42.
17. Khorrami S., Ginard D., Marin-Jimenez I., et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. Inflamm. Bowel Dis. 2016; 22: 1662–1669.
18. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.
19. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J. Crohns Colitis. 2017; 11 (1): 325.





## Скорость наступления эффекта

- Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона<sup>1</sup> и уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе терапии при язвенном колите<sup>2,3</sup>

## Долгосрочная клиническая ремиссия

- 3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® сохраняют ремиссию в течение не менее 3 лет при болезни Крона<sup>4</sup> и в течение не менее 2 лет при язвенном колите<sup>5</sup>  
На протяжении 5 лет при болезни Крона и 4 лет при язвенном колите более 90% пациентов не нуждаются в приеме кортикостероидов для поддержания клинической ремиссии<sup>6,7</sup>

## Благоприятный профиль безопасности

- Профиль безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия<sup>8,10</sup>

## Долгосрочная выживаемость терапии

- Выживаемость терапии Стелара при болезни Крона в течение 2 лет превосходит выживаемость терапии ингибиторами ФНО-а и ведолизумабом и составляет 75%<sup>9</sup>

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК<sup>11-14</sup>

Janssen  
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения  
[www.JanssenMedicalCloud.ru](http://www.JanssenMedicalCloud.ru)

С инструкцией по медицинскому применению препарата СТЕЛАРА® можно ознакомиться по ссылке:



БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145. 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Danese S., et al. Early Symptomatic Improvement After Ustekinumab Therapy in Patients With Ulcerative Colitis: 16-Week Data From the UNIFI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec.; 20 (12): 2858–2867. 4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jz110. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ jz110. Epub.ahead of print]. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FAILURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203–S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672. 6. Sandborn W., et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:578–90 7. Afif, et al. UEGW 2022 #P0396. 8. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub.21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 9. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361. 10. Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022, Feb.; 7 (2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 11. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. Колопроктология. 2023; 22 (3): 10–49. 12. Шельгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K.51), взрослые. Колопроктология, 2023, 1 (22): 10–45. 13. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020, Jan. 1; 14 (1): 4–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jz180. PMID: 31711158. 14. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment, Journal of Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2–17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы

Дата выпуска: январь 2024, CP-433836

000 «Джонсон & Джонсон». Россия, 121614,  
Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.  
Контактный телефон: (495) 755-83-57,  
эл. почта: [drugsafety@its.jnj.com](mailto:drugsafety@its.jnj.com).



20. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J. Crohns Colitis*. 2020; 14 (1): 4–22.
21. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68 (3): 1–106.
22. Gary R. Lichtenstein. Highlights from the new ACG guideline on Crohn's disease management. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2018; 14 (8): 482–484.
23. Feuerstein J.D., Isaacs K.L., Schneider Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (5): 1450–1461.
24. Сосновская Е.В., Сайтаджиев Б.Р., Могильницкая Т.Л. и др. Выбор биологической терапии с позиции долгосрочной эффективности у пациента молодого возраста с болезнью Крона. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 80–85.
25. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (5): 1371–1383.
26. Kimball A.B., Papp K.A., Wasfi Y., et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27 (12): 1535–1545.
27. Lee J.W., Choi C.H., Park J.H., et al. Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int. Res.* 2016; 14 (2): 146–151.
28. Круглова Л.С., Львов А.Н., Каграманова А.В., Князев О.В. Псориаз и воспалительные заболевания кишечника: пути патогенеза и вопросы выбора генно-инженерных препаратов (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2019; 47 (6): 568–578.

### The Experience of Using Ustekinumab in Bio-Naive Patients with Crohn's Disease with Unfavorable Prognosis Factors: Real Clinical Practice

O.V. Knyazev, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>, O.B. Schukina, PhD, Prof.<sup>3</sup>, A.V. Kagramanova, PhD<sup>1,4</sup>, A.A. Lischinskaya, PhD<sup>1</sup>, I.A. Li, PhD<sup>1</sup>, E.A. Sabelnikova, PhD, Prof.<sup>1,5</sup>, B.A. Nanaeva, PhD<sup>2</sup>, N.A. Fadeeva, PhD<sup>1,4</sup>, T.V. Shkurko, PhD<sup>2,4</sup>, K.A. Nikolskaya, PhD<sup>1,4</sup>, N.V. Lazuka<sup>1</sup>, A.I. Parfenov, MD, Prof.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> A.N. Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

<sup>3</sup> Pavlov University, St. Petersburg

<sup>4</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

<sup>5</sup> Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Oleg V. Knyazev, o.knyazev@mknc.ru

**The purpose** of this study was to study the effectiveness of ustekinumab (UST) depending on the dosage regimen (90 mg subcutaneously once every 8 or 12 weeks) in patients with Crohn's disease (CD) who have unfavorable prognosis factors.

**Material and methods.** To assess the effectiveness of the drug, we included in the study 38 patients with CD who had unfavorable prognosis factors, who were randomized into two groups of patients who received the drug in a 90 mg subcutaneous regimen once every 12 weeks (1-st group, n=20) and 90 mg subcutaneously once every 8 weeks (2-nd group, n=18). The gender and age of the patient were analyzed, including at the time of diagnosis, the severity and prevalence of CD; the presence of intestinal complications; the presence and localization of extra-intestinal manifestations; previous treatment was analyzed.

**Results.** Clinical response and clinical remission were achieved in 19 (95.0%) patients of the first group and 18 (100.0%) patients of the second group ( $p > 0.05$ ). Clinical remission was maintained (without the need for optimization of therapy) by the 52 week of follow-up in 18 (90.0%) patients, in the second group – 18 (100.0%) patients ( $p = 0.516$ ). In the 1-st group 10 (50.0%) patients achieved and maintained endoscopic remission by the 52 week of follow-up, in the 2-nd group – 16 (88.9%) patients ( $p = 0.01492$ ). During one year of follow-up, 10 (50.0%) patients of the 1-st group maintained clinical and endoscopic remission of CD, 8 (40.0%) patients maintained clinical response and clinical remission (a decrease of  $\geq 100$  points from the initial CDAI), 16 (88.9%) patients in the 2-nd group maintained clinical and endoscopic remission of CD. Clinical response and clinical remission were maintained in 2 (11.1%) patients. Clinical and endoscopic remission in patients with CD receiving the drug was achieved in the 2-nd group ( $p = 0.01492$ ). Without steroidal remission in patients in 1-st group was 65.0%, and in 2-nd group about 95% ( $p = 0.04502$ ).

**Conclusion.** This clinical observation demonstrated statistically significantly higher therapeutic efficacy (clinico-endoscopic, without steroidal remission) in CD patients with adverse prognosis factors receiving UST 90 mg subcutaneously every 8 weeks.

**Keywords:** Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ustekinumab



актуальные вопросы  
**эндоскопии**  
Санкт-Петербург

РОССИЙСКОЕ  
ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО



15-я Юбилейная научно-практическая конференция

# ЭНДО СКОПИЯ

## будущее медицины

27-30 марта 2024

Санкт-Петербург  
гостиница  
«Московские ворота»

#эндоскопия   
rusendo.ru

15 лет   
главное событие  
эндоскопии в России



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

# Диагностическое значение определения $IgG_4$ сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов

А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин, К.М.Н.

Адрес для переписки: Анна Константиновна Гусева, ufimtseva\_a\_k@student.sechenov.ru

Для цитирования: Гусева А.К., Охлобыстин А.В. Диагностическое значение определения  $IgG_4$  сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-42-46

**Цель исследования** – определить пороговые значения уровня сывороточных  $IgG$ ,  $IgG_4$  и соотношения  $IgG_4/IgG$  для дифференциальной диагностики  $IgG_4$ -склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое исследование с участием 32 и 67 пациентов с  $IgG_4$ -склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом, которые были верифицированы по критериям HISORt и EASL соответственно. Пациентам проводили определение общего  $IgG$  и  $IgG_4$  иммуноферментным методом в сыворотке крови, а также рассчитывали соотношение  $IgG_4/IgG$  до начала проведения терапии глюкокортикостероидами. Референсные значения для  $IgG$  составили 7–16 г/л, а для  $IgG_4 \leq 1,35$  г/л. Пороговые значения сывороточных  $IgG$ ,  $IgG_4$ , соотношения  $IgG_4/IgG$  для дифференциальной диагностики между первичным склерозирующим холангитом и  $IgG_4$ -склерозирующим холангитом определяли с применением ROC-анализа.

**Результаты.** Средний возраст дебюта  $IgG_4$ -склерозирующего холангита составил  $59 \pm 13$  лет, первичного склерозирующего холангита –  $41 \pm 20$  лет ( $p < 0,001$ ). У 41,2% (95%-ный доверительный интервал 24,6–59,3) пациентов с  $IgG_4$ -склерозирующим холангитом изначально был установлен диагноз «первичный склерозирующий холангит». Медиана времени с момента дебюта заболевания до постановки диагноза  $IgG_4$ -склерозирующего холангита составила 10,5 месяцев. Медиана уровня сывороточного  $IgG_4$  у пациентов с  $IgG_4$ -склерозирующим холангитом составила 2,7 г/л [1,92; 6,48], с первичным склерозирующим холангитом – 0,6 г/л [0,60; 1,45]. У 33% пациентов с первичным склерозирующим холангитом уровень  $IgG_4$  крови был выше 1,35 г/л, а среди пациентов с  $IgG_4$ -склерозирующим холангитом 19,4% имели нормальные значения данного показателя. Пороговые значения сывороточных  $IgG$  и  $IgG_4$ , а также соотношения  $IgG_4/IgG$  для отличия первичного склерозирующего холангита и  $IgG_4$ -склерозирующего холангита составили 17,1 г/л (чувствительность 75,0% и специфичность 72,4%), 1,99 г/л (чувствительность 92,3% и специфичность 74,2%) и 0,11 (чувствительность 84,2% и специфичность 64,3%) соответственно.

**Заключение.** Пороговые значения  $IgG$ ,  $IgG_4$  и соотношения  $IgG_4/IgG$  в сыворотке крови могут быть использованы для дифференциальной диагностики первичного склерозирующего холангита и  $IgG_4$ -склерозирующего холангита.

**Ключевые слова:**  $IgG_4$ -склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, иммуноглобулин G, иммуноглобулины G<sub>p</sub>, ROC-анализ, cut-off



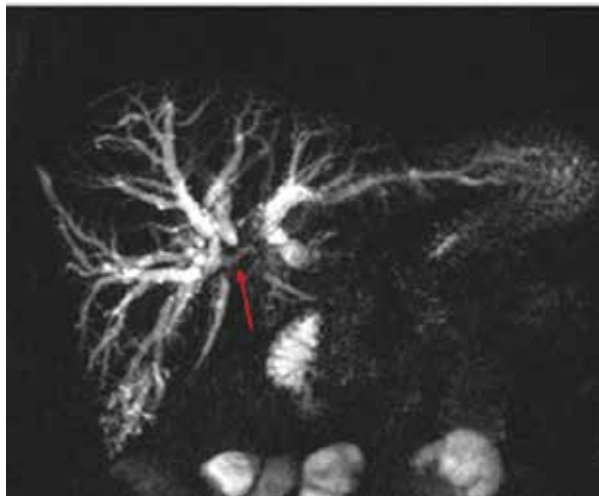
## Введение

IgG<sub>4</sub>-склерозирующий холангит (IgG<sub>4</sub>-СХ) – билиарное проявление IgG<sub>4</sub>-ассоциированной болезни (IgG<sub>4</sub>-АБ), при котором происходит инфильтрация стенок желчных протоков IgG<sub>4</sub>-позитивными плазматическими клетками с последующим фиброзированием как внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных протоков, что приводит к образованию стриктур [1]. Изменения желчных протоков при IgG<sub>4</sub>-СХ нередко имитируют первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени (EASL) рекомендует оценивать уровень сывороточного IgG<sub>4</sub> у каждого пациента с ПСХ на момент постановки диагноза [2]. Однако интерпретация повышенных значений вызывает затруднения, так как увеличение сывороточного IgG<sub>4</sub> не является строго специфичным для IgG<sub>4</sub>-СХ [3–5]. По данным разных исследований, повышение IgG<sub>4</sub> > 1,35 г/л наблюдается у 9–36% пациентов с ПСХ [4–7]. В литературе отмечено, что увеличение уровня IgG<sub>4</sub> в крови в четыре раза имеет более высокую специфичность и положительное прогностическое значение (100%) для IgG<sub>4</sub>-СХ, однако чувствительность этого показателя существенно снижалась до 42% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 31–55) [3, 8]. В исследованиях, посвященных определению порогового значения сывороточного IgG<sub>4</sub> при IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ, продемонстрирована значительная вариабельность данного показателя [3, 4]. В доступной нам литературе найдено лишь одно исследование, в котором оценивалось пороговое значение соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG в крови для дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-АБ в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями, но без прицельной оценки этого показателя при IgG<sub>4</sub>-СХ [9]. Поскольку тактика ведения и прогноз у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ значительно отличаются, поиск маркеров с высокой чувствительностью и специфичностью при IgG<sub>4</sub>-СХ представляется актуальной задачей.

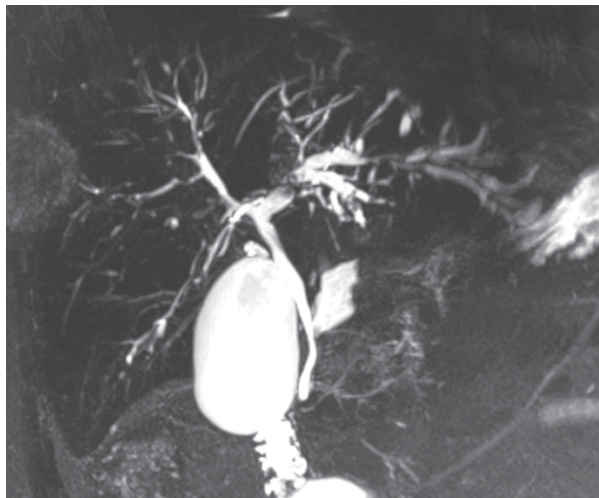
*Цель исследования* – определение пороговых значений сывороточных IgG, IgG<sub>4</sub>, соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ для использования в дифференциальной диагностике.

## Материал и методы

Проведено одноцентровое исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным IgG<sub>4</sub>-СХ (n=32) и ПСХ (n=67), госпитализированные в период с 2019 по 2023 г. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Сеченовского Университета, и каждый пациент дал письменное информированное согласие. Все пациенты были включены в исследование после тщательного анализа их клинических и лабораторных данных, результатов лучевых методов исследований желчевыводящих путей (магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная панкреатикография (МРХПГ), компьютерная томография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ)) и морфологического исследования печени (при их наличии) (рис. 1). Для диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ использованы критерии HISORt [10]. Диагноз



*Рис. 1. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с IgG<sub>4</sub>-склерозирующим холангитом: расширение внутрипеченочных желчных протоков. В области конfluence долевых протоков с переходом на секторальные протоки определяется опухолевое образование размером около 2,8 × 2,1 см, без четких границ с прилегающей печеночной паренхимой на уровне SIV-сегмента (стрелка)*



*Рис. 2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатикография у пациента с первичным склерозирующим холангитом: внутрипеченочные желчные протоки в обеих долях печени умеренно неравномерно фокально четкообразно расширены, имеют множественные разноуровневые участки выпадения сигнала*

ПСХ был установлен на основании следующих признаков: увеличение уровня маркеров холестаза (щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтрансфераза); характерные изменения желчных протоков, обнаруженные при МРХПГ и/или ЭРХПГ (короткие четкообразные сужения/дивертикулоподобные выпячивания протоков) (рис. 2); характерные изменения при морфологическом исследовании печени (перипортальный склероз, фиброз в виде «луковой шелухи»); отсутствие признаков вторичного склерозирующего холангита.



**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с IgG<sub>4</sub>-склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом**

Показатель	IgG <sub>4</sub> -СХ	ПСХ	p
Возраст, лет, M (SD)	59 (13)	41 (20)	< 0,001
Мужской пол, абс. (%)	23 (71,9 %)	34 (54,0 %)	0,092
Время до установления диагноза, мес., Me [IQR]	10,5 [4,8; 22,5]	8,0 [4,0; 29,2]	0,646

**Таблица 2. Показатели сывороточных IgG, IgG<sub>p</sub>, IgG<sub>4</sub>/IgG при IgG<sub>4</sub>-склерозирующем холангитом и первичном склерозирующем холангитом**

Показатель	IgG <sub>4</sub> -СХ	ПСХ	p
Сывороточный IgG, г/л, Me [IQR]	19,58 [15,28; 26,00], n = 29	13,25 [10,54; 16,45], n = 60	< 0,001
Сывороточный IgG <sub>p</sub> , г/л, Me [IQR]	2,70 [1,92; 6,48], n = 31	0,60 [0,60; 1,45], n = 39	< 0,001
IgG <sub>4</sub> /IgG, Me [IQR]	0,15 [0,08; 0,31], n = 28	0,06 [0,04; 0,09], n = 38	< 0,001

Пациентам проводили определение общего IgG и IgG<sub>4</sub> иммуноферментным методом в сыворотке крови, а также рассчитывали соотношение IgG<sub>4</sub>/IgG до начала проведения терапии глюкокортикостероидами. Референсные значения для IgG составили 7–16 г/л, а для IgG<sub>4</sub> ≤ 1,35 г/л.

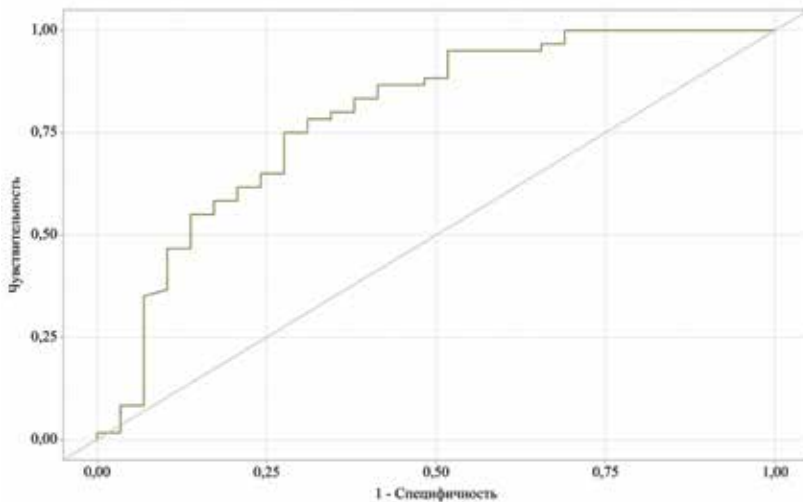
Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с использованием программы StatTech v.4.0.6 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3) и межквартильного интервала (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. P < 0,05 считали статистически значимым. Для определения пороговых значений сывороточных IgG, IgG<sub>p</sub>, соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG применен ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

## Результаты

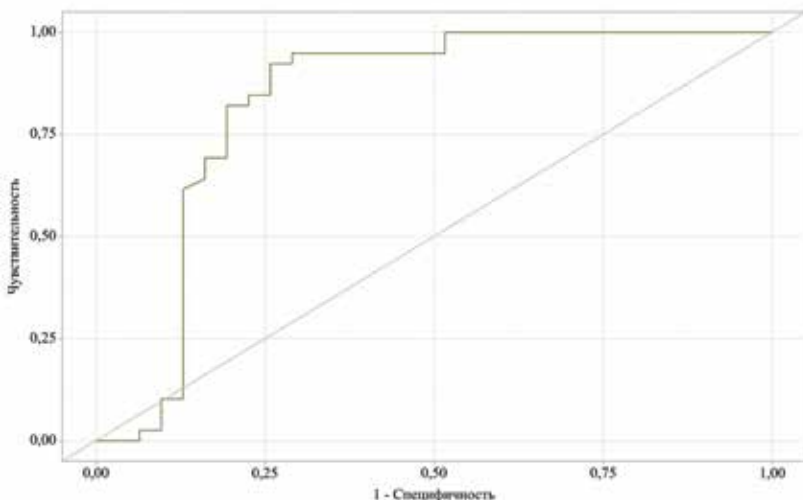
В ходе сравнительного анализа групп пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ, полученных методом сплошной выборки, было обнаружено, что для обоих заболеваний характерно преобладание мужчин (71,9 и 54,0% соответственно), однако IgG<sub>4</sub>-СХ дебютировал в более старшем возрасте (59 ± 13 лет) по сравнению с ПСХ (41 ± 20 лет) (p < 0,001). Характеристика включенных в исследование пациентов приведена в табл. 1.

У 41,2% (95% ДИ 24,6–59,3) пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ изначально ошибочно был установлен диагноз ПСХ. Медиана времени с момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ составила 10,5 месяцев. Показатели сывороточных IgG, IgG<sub>p</sub>, IgG<sub>4</sub>/IgG были выше при IgG<sub>4</sub>-СХ в сравнении с пациентами с ПСХ (p < 0,001) (табл. 2). У 19,4% пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ уровень IgG<sub>4</sub> в крови был в пределах нормы, а у 33% пациентов с ПСХ отмечалось повышение данного показателя > 1,35 г/л.

С помощью проведения ROC-анализа для оценки зависимости вероятности развития ПСХ со значениями уровня IgG, IgG<sub>4</sub> сыворотки крови и их соотношения были установлены следующие пороговые значения. Так, пороговое значение сывороточного IgG в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17,1 г/л, чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении IgG ниже данной величины составили 75,0 и 72,4% соответственно (рис. 3). Для сывороточного IgG<sub>4</sub> пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение



**Рис. 3. Зависимость вероятности наличия ПСХ от уровня IgG сыворотки. Площадь под ROC-кривой составила 0,789 ± 0,055 с 95% ДИ 0,680–0,897. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001)**



**Рис. 4. Зависимость вероятности наличия ПСХ от уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки: площадь под ROC-кривой составила 0,828 ± 0,052 с 95% ДИ 0,727–0,929. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001)**



индекса Юдена, составило 1,99 г/л, чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении  $IgG_4$  ниже данной величины составили 92,3 и 74,2% соответственно (рис. 4). Наконец, пороговое значение соотношения  $IgG_4/IgG$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,11. Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении этого соотношения ниже указанной величины составили 84,2 и 64,3% соответственно (рис. 5; табл. 3).

## Обсуждение

Дифференциальная диагностика между  $IgG_4$ -СХ и ПСХ вызывает затруднения, поскольку клинико-инструментальные проявления у пациентов схожи. Наши результаты согласуются с выводами, полученными в других исследованиях. Например, в исследовании Н. Ohara и соавт. для отличия  $IgG_4$ -СХ и ПСХ пороговое значение уровня сывороточного  $IgG_4$  составляло 1,77 г/л с чувствительностью и специфичностью 91,5 и 87,6% соответственно [4]. В другом исследовании пороговое значение  $IgG_4$  в крови составило 1,4 г/л с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [3]. Более того, в некоторых исследованиях оценивали другие фракции  $IgG$ . Как было показано в работе М. Vujasinovic и соавт., сочетание нормального уровня  $IgG_2$  и повышения  $IgG_1$  ( $8,2 \pm 2,6$ ) в крови указывало на большую вероятность наличия ПСХ [11]. Еще в одном исследовании выявлено, что повышение сывороточного  $IgG_4$  до двух норм и соотношение  $IgG_4/IgG_1 \geq 0,24$  характерны для  $IgG_4$ -СХ с чувствительностью и специфичностью 86 и 95% соответственно [3]. Однако использование этого показателя затрудняется тем, что определение уровня  $IgG_1$  и  $IgG_2$  сыворотки в большинстве лабораторий недоступно. Также было выявлено, что соотношение  $IgG_4/IgG > 0,129$  чаще ассоциировалось с  $IgG_4$ -АБ (отношение шансов 31,25; 95% ДИ 15,31–63,79;  $p < 0,001$ ) по сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями, но при  $IgG_4$ -СХ данное соотношение не исследовалось [9]. В нашей работе пороговое значение соотношения  $IgG_4/IgG$  в крови  $< 0,11$  было характерно для пациентов с ПСХ. Помимо сывороточных уровней  $IgG_4$ , также изучалось его содержание в желчи. Например, в двух исследованиях обнаружено, что пороговые значения  $IgG_4$  в желчи, находящиеся в диапазоне 0,038–0,130 г/л, позволяли отличить  $IgG_4$ -СХ от ПСХ и холангиокарциномы [12, 13]. Однако для внедрения данного метода в клиническую практику необходимо проведение дополнительных исследований, а также существуют определенные трудности с получением чистых образцов желчи у пациентов, в частности, установка наружных дренажей приводит к возникновению вторичной инфекции и присоединению инфекционного холангита.

Следует отметить, что исследование имеет определенные ограничения, включая использование

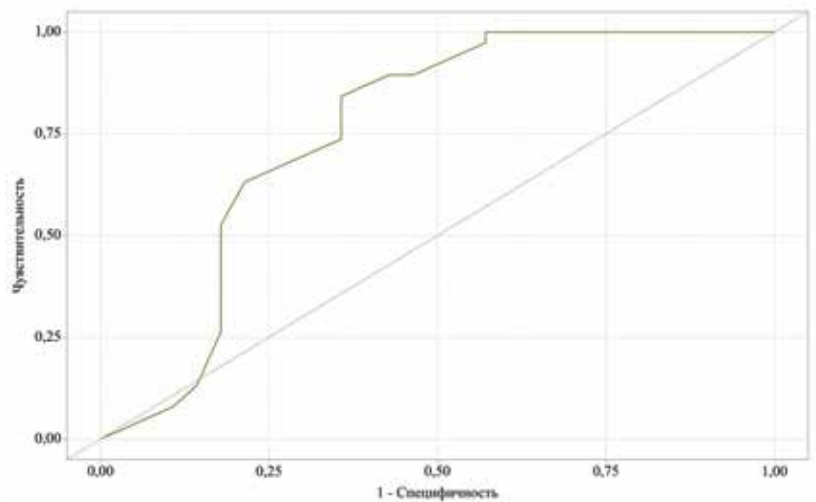


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ПСХ от значения соотношения  $IgG_4/IgG$ : площадь под ROC-кривой составила  $0,756 \pm 0,062$  с 95% ДИ 0,634–0,878. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ )

Таблица 3. Пороговые значения соотношения  $IgG_4/IgG$

Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,14	89,5	53,6	72,3	78,9
0,13	89,5	57,1	73,9	80,0
0,11	84,2	64,3	76,2	75,0
0,10	76,3	64,3	74,4	66,7
<b>0,09</b>	<b>73,7</b>	<b>64,3</b>	<b>73,7</b>	<b>64,3</b>
0,08	63,2	78,6	80,0	61,1
0,07	52,6	82,1	80,0	56,1

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

ретроспективного подхода и недостаточное изменение исследуемых параметров у части пациентов, что может повлиять на точность результатов. Кроме того, небольшая выборка исследования может сократить общую репрезентативность полученных данных. Необходимы дальнейшие многоцентровые и проспективные исследования для поиска высокочувствительных и специфичных маркеров для дифференциальной диагностики  $IgG_4$ -СХ и ПСХ.

## Заключение

По результатам проведенного исследования было выявлено, что уровни сывороточных  $IgG$  и  $IgG_4$ , а также соотношение  $IgG_4/IgG$  были статистически значимо выше при  $IgG_4$ -СХ в сравнении с ПСХ. Для дифференциальной диагностики между ПСХ и  $IgG_4$ -СХ установлены пороговые значения сывороточных  $IgG$  и  $IgG_4$ , а также соотношения  $IgG_4/IgG$ : 17,1, 1,99 и 0,11 г/л соответственно. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Литература

1. Löhr J.M., Vujasinovic M., Rosendahl J., et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 10 (3): 185–197.
2. Chazouilleres O., Beuers U., Bergquist A., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2022; 197 (77): 761–806.
3. Boonstra K., Culver E.L., de Buy Wenniger L.M., et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014; 59 (5): 1954–1963.
4. Ohara H., Nakazawa T., Kawa S., et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia).* 2013; 28 (7): 1247–1251.
5. Tan L., Guan X., Zeng T., et al. The significance of serum IgG4 and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2018; 53 (2): 206–211.
6. Hirano K., Kawabe T., Yamamoto N., et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 367: 181–184.
7. Manganis C.D., Chapman R.W., Culver E.L. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26 (23): 3126–3144.
8. Oseini A.M., Chaiteerakij R., Shire A.M., et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (3): 940–948.
9. Wang W., Li Y., Feng H. The Significance of serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 ratio in the diagnosis value of IgG4-related diseases. *Discov. Med.* 2023; 35 (177): 476–482.
10. Ghazale A., Chari S.T., Zhang L., et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008; 134 (3): 706–715.
11. Vujasinovic M., Maier P., Maetzel H., et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* 2020; 8 (5): 584–593.
12. Navaneethan U., Gutierrez N.G., Jegadeesan R., et al. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: a single blinded pilot study. *Clin. Endosc.* 2014; 47 (6): 555–559.
13. Vosskuhl K., Negm A.A., Framke T., et al. Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy.* 2012; 44 (1): 48–52.

### Diagnostic Utility of Serum IgG<sub>4</sub> Determination in the Differential Diagnosis of Sclerosing Cholangitis

A.K. Guseva. A.V. Okhlobystin, PhD

*I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University)*

Contact person: Anna K. Guseva. ufimtseva\_a\_k@student.sechenov.ru

**The aim:** to determine the cut-off levels of serum IgG, IgG<sub>4</sub> and IgG<sub>4</sub>/IgG ratio for the differential diagnosis of IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis.

**Material and methods.** We conducted a single-center study of 32 and 67 patients with IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis, which were verified according to HISORT and EASL criteria, respectively. Patients underwent determination of total IgG and IgG<sub>4</sub> in serum by enzyme immunoassay, and the IgG<sub>4</sub>/IgG ratio was calculated before the initiation of glucocorticoid therapy. The reference values for IgG were 7–16 g/L and for IgG<sub>4</sub> ≤ 1.35 g/L. ROC-analysis was used to determine the cut-off values of serum IgG, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>4</sub>/IgG ratio for differential diagnosis between primary sclerosing cholangitis and IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis.

**Results.** The mean age at diagnosis of IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis was 59 ± 13 years and primary sclerosing cholangitis was 41 ± 20 years ( $p < 0.001$ ). IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis was initially misdiagnosed as primary sclerosing cholangitis in 41.2% of patients (95% CI 24.6–59.3). The median time before diagnosis of IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis was 10.5 months. The median serum IgG<sub>4</sub> level was 2.7 g/L [1.92; 6.48] in patients with IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis and 0.6 g/L [0.60; 1.45] in patients with primary sclerosing cholangitis. 33% of patients with primary sclerosing cholangitis had blood IgG<sub>4</sub> levels exceeded 1.35 g/L. Whereas among patients with IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis, 19.4% had normal values of this parameter. The cut-off values of serum IgG and IgG<sub>4</sub> and IgG<sub>4</sub>/IgG ratios for distinguishing primary sclerosing cholangitis from IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis were 17.1 g/L (sensitivity 75.0% and specificity 72.4%), 1.99 g/L (sensitivity 92.3% and specificity 74.2%), and 0.11 (sensitivity 84.2% and specificity 64.3%), respectively.

**Conclusions.** The cut-off values of IgG, IgG<sub>4</sub> concentration and IgG<sub>4</sub>/IgG ratio in serum can be used for differential diagnosis of primary sclerosing cholangitis and IgG<sub>4</sub>-sclerosing cholangitis.

**Keywords:** IgG<sub>4</sub>-related sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, immunoglobulin G, immunoglobulins G<sub>4</sub>, ROC analysis, cut-off





НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

# ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ  
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ  
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

## 3 АПРЕЛЯ 2024



ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ  
[UMEDP.RU/ILB2024](http://UMEDP.RU/ILB2024)

### МОСКВА–КАЗАНЬ



**МЕДФОРУМ**  
АГЕНТСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО  
ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНОГО



<sup>1</sup> Группа компаний  
«Объединенные  
медицинские системы»,  
Москва

<sup>2</sup> Московский  
областной научно-  
исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского

<sup>3</sup> Министерство  
здравоохранения  
Московской области,  
Красногорск

<sup>4</sup> Российский  
университет медицины,  
Москва

# Телемедицинские технологии в гепатологии: время идти вперед?

М.И. Гоник<sup>1</sup>, П.О. Богомолов, к.м.н.<sup>2</sup>, А.О. Буеверов, д.м.н., проф.<sup>2</sup>,  
Н.А. Шуб<sup>1</sup>, А.И. Сапанюк, к.м.н.<sup>3</sup>, И.Н. Ушканенко<sup>3</sup>,  
И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Максим Игоревич Гоник, maxim.gonik@yandex.ru

Для цитирования: Гоник М.И., Богомолов П.О., Буеверов А.О. и др. Телемедицинские технологии в гепатологии: время идти вперед? Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-48-52

*В статье рассмотрена возможность применения телемедицинских технологий при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С и неалкогольной жировой болезнью печени. Представлены зарубежный опыт внедрения данного направления работы и результаты проведенного исследования.*

**Ключевые слова:** телемедицина, хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП

## Введение

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, термин «телемедицина» означает предоставление услуг в сфере здравоохранения в случае, когда расстояние является критическим фактором. Помимо использования информационно-коммуникационных технологий для обмена необходимой информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, «телемедицина» используется специалистами здравоохранения для непрерывного образования и повышения квалификации [1]. Необходимо отметить, что в Российской Федерации термин «телемедицина» в нормативных правовых документах не применяется. Вместо этого используется следующее словосочетание: медицинская помощь, оказываемая с применением телемедицинских технологий (ТМТ).

ТМТ в системе здравоохранения России официально применяются с 2018 г., тем не менее актуальность обсуждаемой темы в первую очередь связана с тем, что все больше пациентов и специалистов интересуются данной областью, а по имеющимся прогнозам, мировой рынок ТМТ к 2026 г. достигнет суммы 175,5 млрд долл. США с последующим ежегодным ростом в 19,2% [2, 3]. Данный тренд вряд ли обойдет и нашу страну – уже длительное время элементы данной системы при-

сутствуют в жизни граждан в форме электронной записи к врачу, доступа к медицинской карте и т.д. За последние три года суммарный объем инвестиционных вложений в телемедицинские компании в России составил более 2 млрд рублей. По оценке экспертов, до 2025 г. этот показатель может вырасти до 96 млрд рублей [4].

Важным моментом является и большой интерес самих потребителей медицинских услуг к использованию ТМТ. Так, согласно опросу Всероссийского центра изучения общественного мнения, который был проведен в 2020 г., 62% россиян владеют информацией о «телемедицине», при этом получали медицинскую помощь с использованием телефона и интернета лишь 6% и 2% респондентов соответственно. Допускают возможность обращения в будущем за подобным форматом медицинской помощи 53% тех, кто уже слышал ранее о «телемедицине» [5].

В научной литературе использованию ТМТ в гепатологии уделено достаточно ограниченное внимание. Неясным остается большое количество вопросов относительно целесообразности «телемедицинского» ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе при сочетании различных патологий данного органа. *Цель исследования* – изучение возможности внедрения ТМТ в процесс оказания специализиро-



ванной медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

## Материал и методы

В рамках оказания специализированной медицинской помощи с применением ТМТ под нашим наблюдением находились 30 пациентов с ХГС и НАЖБП (первая группа). Все пациенты имели 1В генотип вируса гепатита С. В качестве группы сравнения была выбрана когорта пациентов без применения ТМТ (вторая группа). Возможность применения ТМТ у пациентов с ХГС регламентируется клиническими рекомендациями по ведению данной категории больных, утвержденными в 2021 г. [6]. Подробная характеристика выборки представлена в табл. 1.

Режим проведения консультаций был следующий: в первой группе подразумевалось проведение четырех-пяти осмотров пациента в неделю с применением ТМТ, в отношении пациентов второй группы был применен режим с кратностью осмотра в формате две очные консультации в неделю.

Все пациенты прошли специфическую противовирусную терапию (ПВТ) с применением комбинации омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира (Викейра Пак, Эббви Айрленд, Ирландия). Нами были изучены основные лабораторные показатели до начала терапии и через 12 недель (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы (АСТ, АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий холестерин, тромбоциты, альбумин, глюкоза крови). Также оценивали достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель терапии. Кроме того, пациенты были протестированы на уровень удовлетворенности способом оказываемой медицинской помощи при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 – неудовлетворенность способом оказываемой медицинской помощи, 10 – максимальная удовлетворенность оказываемой помощью. Для обработки данных использовали программный пакет Microsoft Excel (Microsoft, США).

## Результаты

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, представлены в табл. 2 и 3.

Наиболее часто пациенты имели отягощенный фон по сердечно-сосудистым заболеваниям (гипертоническая болезнь, наиболее часто – второй стадии). Во всех группах был достигнут 100% показатель достижения УВО на 12-й неделе, таким образом, между группами различий не выявлено – ТМТ не способствовали большей частоте достижения УВО. Что касается параметров безопасности, только у трех пациентов первой группы наблюдались легкие нежелательные явления в виде общей слабости. В данной ситуации были

Таблица 1. Демографическая характеристика изучаемой выборки пациентов (n = 47)

Оцениваемый параметр	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов	30	17
Пол:		
■ женский	17	10
■ мужской	13	7
Возраст, лет, М ± m	57,5 ± 10,19	52,17 ± 15,27

Примечание. М – среднее значение, m – стандартное отклонение.

Таблица 2. Изменения лабораторных показателей в ходе ПВТ в первой группе (n = 30), М ± m

Показатель	До лечения	УВО 12 недель
АЛТ, ЕД/л	84 ± 84,3	17,84 ± 7,14
АСТ, ЕД/л	72,45 ± 67,01	26,74 ± 11,18
ГГТП, ЕД/л	84,04 ± 81,28	26,725 ± 19,4
ЩФ, ЕД/л	136,4 ± 79,72	122 ± 60,59
ХС, ммоль/л	4,34 ± 0,85	5,16 ± 0,95
ТР, 10 <sup>9</sup> /л	173,59 ± 63,1	180,62 ± 66
АЛБ, г/л	43,28 ± 4,36	42,81 ± 4,04
ГЛЮ, ммоль/л	5,74 ± 1,83	5,3 ± 0,96

Примечание. АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – общий холестерин, ТР – тромбоциты, АЛБ – альбумин, ГЛЮ – глюкоза крови.

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей в ходе ПВТ во второй группе (n = 17), М ± m

Показатель	До лечения	УВО 12 недель
АЛТ, ЕД/л	73,5 ± 56,65	20,58 ± 10,55
АСТ, ЕД/л	53,09 ± 25,23	27,12 ± 13,75
ГГТП, ЕД/л	103,66 ± 45,4	98,22 ± 41,33
ЩФ, ЕД/л	91,75 ± 111,2	34,94 ± 31,34
ХС, ммоль/л	4,6 ± 1,06	4,85 ± 1,02
ТР, 10 <sup>9</sup> /л	241,76 ± 49,4	263,2 ± 47,66
АЛБ, г/л	41,7 ± 3,46	43,29 ± 2,46
ГЛЮ, ммоль/л	6,82 ± 3,62	5,66 ± 1,29

Примечание. АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – общий холестерин, ТР – тромбоциты, АЛБ – альбумин, ГЛЮ – глюкоза крови.

выявлены преимущества ТМТ, поскольку вполне вероятно, что в отношении классического варианта оказания медицинской помощи данные нежелательные явления не были зарегистрированы из-за особенностей кратности осмотра пациента в ходе получения ими ПВТ.

При анализе параметров лабораторных показателей была выявлена следующая картина. В группе с ТМТ уровень АЛТ снизился в среднем на 78%, АСТ – на 63%, ГГТП – на 68%, ЩФ – на 10%. Во второй группе без ТМТ уровень АЛТ снизился на 72%, АСТ – на 48%, ГГТП – на 5%, ЩФ – на 61%. Что касается статистической значимости выявленных фактов, различий между группами выявлено не было. Таким образом, группы с ТМТ и без нее с точки зрения сравнения объективных пока-



Таблица 4. Удовлетворенность пациентов (n = 47)

Группы пациентов	Значение ВАШ
Первая (n = 30)	7,5 ± 1,8
Вторая (n = 17)	7,5 ± 2

зателей состояния пациентов, которые проходят ПВТ ввиду ХГС и имеют сопутствующее заболевание печени (НАЖБП), являются идентичными и полностью сопоставимыми.

Дополнительно пациенты были опрошены с помощью ВАШ для определения удовлетворенности способом оказания медицинской помощи. В обеих группах среднее значение составляло 7,5 балла, что свидетельствует о высоком уровне удовлетворенности пациентов независимо от способа оказанной медицинской помощи (классический способ либо с применением ТМТ) (табл. 4).

## Обсуждение

Использование ТМТ при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с ХГС освещено в зарубежной научной литературе [7].

Одной из наиболее известных программ по оказанию медицинской помощи пациентам с ХГС с применением ТМТ является ЕСНО (Extension for Community Healthcare Outcomes), созданная в Центре медицинских наук Университета Нью-Мексико [8]. Целью данной программы является оказание медицинских услуг указанной категории пациентов, проживающих в сельской местности. В рамках проводимого в данном центре клинического исследования оказалось, что уровень достижения эрадикации вируса был одинаковым как для группы с ТМТ, так и для пациентов, получавших медицинскую помощь согласно стандартному протоколу (58,2 и 57,5%). Данный опыт был перенят множеством систем здравоохранения, и впоследствии стало понятно, что применение ТМТ способствует более раннему началу специфической терапии ХГС [9].

В одной из работ изучали возможность применения ТМТ при оказании медицинской помощи пациентам с ХГС и роль врачей первичного звена в данном процессе. Оказалось, что применение ТМТ связано с более быстрым началом лечения, при этом различий в достижении УВО между специалистами первичного звена с ТМТ и врачами-специалистами не было [10].

В другое исследование были включены 157 пациентов, разделенных на две группы, в ведении которых применялись ТМТ в контексте ПВТ и без ТМТ (n = 1130). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В ходе исследования оказалось, что степень достижения УВО между двумя группами статистически не различалась [11]. Схожие данные были получены и в другом исследовании:

ТМТ не только улучшали доступность получения ПВТ, но и не оказывали негативного влияния на результат терапии [12]. Эти данные подтверждаются и другим исследованием, проведенным в когорте пациентов, находящихся в тюремном заключении: оказалось, что применение ТМТ способствует увеличению уровня тестирования, диагностики и лечения ХГС [13].

В научном обзоре возможности применения ТМТ у пациентов с хроническими заболеваниями печени также изучался вопрос возможности внедрения данных технологий в оказание медицинской помощи пациентам с ХГС. По результатам 11 исследований было отмечено, что использование ТМТ связано с высоким уровнем достижения УВО и улучшением доступа к медицинским услугам у пациентов с ХГС [14].

Исследования, посвященные определению роли применения ТМТ у пациентов с НАЖБП, многочисленны [15, 16]. Тем не менее ряд исследователей полагают, что возможности их применения весьма обширны, причем именно в плане улучшения текущего процесса диагностических и лечебных мероприятий. Во многом это было заметно во время активной фазы пандемии новой коронавирусной инфекции, когда во многих областях по всему миру наблюдалась нехватка достаточной консультативной помощи подобной категории пациентов [17–19]. Это подтверждают данные крупного анализа динамики обращения в учреждения первого – второго уровней, когда только 44 из 31 934 (0,1%) пациентов с сахарным диабетом были направлены в гепатологическую клинику по поводу НАЖБП [20]. Это значительно меньше, чем ожидалось на основании распространенности НАЖБП среди пациентов с сахарным диабетом в США (59,6%) [21]. Кроме того, значительная часть таких обращений регистрировалась у тех пациентов, у которых индекс FIB-4 был ниже 1,3, что говорит о возможности исключения подобной категории больных на этапе первичного скрининга, в том числе с применением ТМТ [20, 22].

В одном из ранее проведенных исследований было показано, что интерактивная платформа по модификации стиля жизни у пациентов с НАЖБП в сравнении с обычной программой не уступала ей и была связана с аналогичными показателями потери массы тела и нормализации ферментов печени [15].

Ряд исследователей предлагают собственную модель внедрения ТМТ в рутинное ведение пациентов с НАЖБП. Так, предлагается создать первоначальный портал, который объединит специалистов первичного звена и врачей-гепатологов. Стратификацию риска у пациентов с НАЖБП предлагается проводить с помощью неинвазивных тестов (NASH score или FIB-4), после чего маршрутизировать пациентов на проведение инвазивных процедур (эластография печени)



либо же оказывать им помощь в дистанционном формате (модификация образа жизни) [17].

В одном из недавних систематических обзоров изучали роль ТМТ в сравнении с обычной специализированной медицинской помощью у пациентов с ожирением и НАЖБП. В ходе изучения было включено четыре исследования и результаты 285 пациентов, 70% из них получали медицинскую помощь с применением ТМТ. Средний возраст пациентов в группах «телемедицины» и обычного лечения составил  $51,78 \pm 5,91$  и  $47,30 \pm 8,14$  года соответственно. Оказалось, что внедрение ТМТ было связано со значительным снижением уровня АЛТ и АСТ по сравнению с обычным лечением. Однако по остальным показателям подобного преимущества выявлено не было [23].

Сведения о применении ТМТ в отечественном здравоохранении, согласно данным релевантной научной литературы, ограничены. Так, отечественный автор анализировал вопрос экономической эффективности использования ТМТ и заключил, что нет доказательств снижения экономических затрат на оказание медицинской помощи населению в рамках использования «телемедицины». В случае частных медицинских организаций использование ТМТ не является экономически выгодным для бенефициаров и фактически служит элементом набора базы клиентов. Экономически оправданными с точки зрения частных клиник являются дистанционные технологии мониторинга, встраиваемые в программы ведения пациентов. Экономически целесообразным автору публикации представляется лишь применение ТМТ во всех ее вариантах в системе добровольного медицинского страхования [24].

Другая группа исследователей изучала возможность использования ТМТ в условиях сельского района с низкой плотностью населения (Шаргинский район Нижегородской области). В ходе проведенного исследования выявлено, что охват диспансеризацией населения отдаленных районов возрос более чем на 20%. Кроме того, возможность проведения и оперативной передачи результатов исследований позволила медицинскому персоналу фельдшерско-акушерского пункта поселения выявлять заболевания и при консультативной поддержке врачей центральной районной больницы организовать лечение пациентов без необходимости их повторного выезда

в районный центр, а в отдельных случаях организовать лечение в режиме стационара на дому с использованием мобильного комплекса. В свою очередь, это позволило на 13,5% сократить число выездов скорой медицинской помощи в сельские населенные пункты. Авторы также отмечают, что применение ТМТ позволило избежать физического и психологического стресса, связанного с необходимостью поездки в медицинскую организацию, что особенно актуально ввиду сложности транспортного вопроса для жителей села [25]. Также следует говорить и об экономической выгоде применения ТМТ ввиду того, что снижаются издержки пациента на посещение медицинской организации. В целом следует отметить, что расходы на оказание медицинской помощи с применением ТМТ не отличаются от стандартной консультации, однако повышается уровень безопасности при оказании медицинской помощи, поскольку кратность осмотра пациентов увеличивается. Тем не менее, так как не созданы специализированные отраслевые стандарты и тарифы на оказание подобных медицинских услуг, истинная экономическая выгода остается предметом дискуссий.

По нашим собственным расчетам, врач без потери качества может проводить непрерывное наблюдение с применением ТМТ около 50 пациентов с ХГС, которые получают ПВТ. Это означает, что мы можем свидетельствовать о повышении показателя соотношения эффективности и затрат на оказание специализированной медицинской помощи.

### Заключение

Наш личный опыт внедрения ТМТ в процесс оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сочетанной патологией печени является положительным. Основное преимущество внедрения данных технологий – это возможность непрерывного мониторинга состояния пациента, когда расстояние является значимой преградой для визита пациента в медицинскую организацию. Ввиду того что качество оказания медицинской помощи при этом не снижается, а потенциальная безопасность увеличивается, мы считаем рациональным повсеместное внедрение данной практики для оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХГС и НАЖБП. ●

### Литература

1. Федоров В.Ф., Столяр В.Л. Персональная телемедицина. Перспективы внедрения. Врач и информационные технологии. 2020; 2: 36–44.
2. Буранбаева Л.З., Жилина Е.В., Абрамов Н.Р. Телемедицина как направление развития рынка цифровых технологий в здравоохранении. Вестник Башкирского института социальных технологий. 2021; 3: 75–80.
3. Осокина А.К. и др. Телемедицина: история и перспективы развития. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2019; 2: 111–120.



4. Корнюхин А.А. Перспективы развития рынка телемедицины в России. Под ред. Н.А. Кулагиной, Н.Ю. Азаренко, О.Д. Казакова, 2021.
5. Телемедицина в России: сегодня и завтра. <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/telemedicina-v-rossii-segodnya-i-zavtra>.
6. Рубрикатор клинических рекомендаций: хронический вирусный гепатит С. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516_2)
7. Khoja A., Ali N.A., Feroz A. Telehealth as an important player in the management of hepatitis C virus. *Gastroenterol. Insights*. 2021; 12: 183–195.
8. Arora S., Thornton K. Novel models of hepatitis C virus care delivery: telemedicine, project ECHO, and integrative care. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2020; 16 (1): 5–7.
9. Piao C., Terrault N.A., Sarkar S. Telemedicine: an evolving field in hepatology. *Hepatology*. 2019; 3 (5): 716–721.
10. Beste L.A., Glorioso T.J., Ho P.M., et al. Telemedicine specialty support promotes hepatitis C treatment by primary care providers in the department of veterans affairs. *Am. J. Med.* 2017; 130 (4): 432–438.e3.
11. Cooper C.L., Hatashita H., Corsi D.J., et al. Direct-acting antiviral therapy outcomes in Canadian chronic hepatitis C telemedicine patients. *Ann. Hepatol.* 2017; 16 (6): 874–880.
12. Case L., Wright J., Ryan Y. Comparison of hepatitis C treatment outcomes between telehepatology and specialty care clinics in the era of direct-acting antivirals. *J. Telemed. Telecare*. 2021; 27 (7): 463–468.
13. Morey S., Hamoodi A., Jones D., et al. Increased diagnosis and treatment of hepatitis C in prison by universal offer of testing and use of telemedicine. *J. Viral Hepat.* 2019; 26 (1): 101–108.
14. Capuano P., Hileman B., Tigano S., et al. Telemedicine in patients affected by chronic liver disease: a scoping review of clinical outcomes and the devices evaluated. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (15): 5128.
15. Mazzotti A., Caletti M.T., Brodosi L., et al. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: two-year effects on weight loss and surrogate markers. *J. Hepatol.* 2018; 69 (5): 1155–1163.
16. Motz V., Faust A., Dahmus J., et al. Utilization of a directly supervised telehealth-based exercise training program in patients with nonalcoholic steatohepatitis: feasibility study. *JMIR Form. Res.* 2021; 5 (8): e30239.
17. Moein H.R., Arteaga E.J., Sarkar S. Using telehealth for diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2022; 19 (4): 171–175.
18. Patel P.J., Banh X., Horsfall L.U., et al. Underappreciation of non-alcoholic fatty liver disease by primary care clinicians: limited awareness of surrogate markers of fibrosis. *Intern. Med. J.* 2018; 48 (2): 144–151.
19. van Asten M., Verhaegh P., Koek G., Verbeek J. The increasing burden of NAFLD fibrosis in the general population: time to bridge the gap between hepatologists and primary care. *Hepatology*. 2017; 65 (3): 1078.
20. Leung M., Piao C., Sarkar S. NAFLD referral patterns in a large US academic center. *J. Hepatol.* 2020; 73 (1): 218–219.
21. Dai W., Ye L., Liu A., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (39): e8179.
22. Srivastava A., Gailer R., Tanwar S., et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2019; 71 (2): 371–378.
23. Saokaew S., Kanchanasurakit S., Kositamongkol C., et al. Effects of telemedicine on obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 723790.
24. Шадеркин И.А. Экономические аспекты телемедицины. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2021; 7 (3): 65–72.
25. Леванов В.М., Переслегина И.А., Безрукова В.К., Жидков И.М. Опыт применения телемедицинских технологий на фельдшерско-акушерских пунктах сельского района с низкой плотностью населения. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2020; 6 (1): 26–35.

## Telemedicine Technologies in Hepatology: Time to Move Forward?

M.I. Gonik<sup>1</sup>, P.O. Bogomolov, PhD<sup>2</sup>, A.O. Bueverov, PhD, Prof.<sup>2</sup>, N.A. Shub<sup>1</sup>, A.I. Sapanyuk, PhD<sup>3</sup>, I.N. Ushkanenko<sup>3</sup>, I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS<sup>4</sup>

<sup>1</sup> United Medical Systems, Moscow

<sup>2</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

<sup>3</sup> Ministry of Health of the Moscow Region, Krasnogorsk

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Maxim I. Gonik, [maxim.gonik@yandex.ru](mailto:maxim.gonik@yandex.ru)

*The article considers the possibility of using telemedicine technologies in providing specialized medical care to patients with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. Foreign experience of implementation of this direction of work and our own results are presented.*

**Keywords:** telemedicine, hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease



# МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ВЕСЕННИЙ СЕЗОН



14–15  
МАЯ  
2024

## Место проведения:

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



Смешанный формат  
офлайн/онлайн  
[mgastroschool.ru](http://mgastroschool.ru)



<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научный центр  
им. А.С. Логинова

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

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

<sup>4</sup> Омский  
государственный  
медицинский  
университет

# Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового?

## Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>, С.И. Мозговой, д.м.н., проф.<sup>4</sup>,  
М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН<sup>4</sup>, О.В. Гаус, к.м.н.<sup>4</sup>,  
И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН<sup>2</sup>

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

Для цитирования: Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 54–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70

Наиболее актуальные темы, связанные с гастритом, были рассмотрены в рамках работы международной группы по изучению гастрита в клинической практике – Real-World Gastritis Initiative (RE.GA.IN.), начиная с пересмотра определения заболевания и заканчивая клинической диагностикой и оценкой прогноза.

В междисциплинарном консенсусе RE.GA.IN. приняли участие признанные специалисты-эксперты по гастриту с пяти континентов. После оживленных дебатов по наиболее спорным аспектам участники консенсуса RE.GA.IN. суммировали существующие научные сведения, чтобы выработать ориентированные на curaцию пациента ключевые положения с позиций доказательной медицины, которые призваны помочь врачам-специалистам в их повседневной клинической практике. Конечной целью RE.GA.IN. было и остается содействие дальнейшему совершенствованию клинического ведения пациентов с гастритом. В данной статье представлены положения консенсуса RE.GA.IN., определяющие понятия нормы, современные представления о гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, и аутоиммунном гастрите.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, предрак желудка, аутоиммунный гастрит

### Введение

В 1990 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Сиднее, была сформирована международная рабочая группа, рассмотревшая клинико-морфологические аспекты хронического гастрита [1, 2]. В результате был подготовлен согласительный рабочий документ «Сиднейская система: новая классификация гастрита», в котором недвусмысленно была отражена главная цель – создать «гибкую систему правил, которую можно будет адекватно модифицировать в ответ на меняющиеся требования» в рассматриваемой области. Положения Сиднейской системы были вновь рассмотрены в 1994 г. на встрече в Хьюстоне, где основ-

ное внимание было уделено патоморфологическим (гистологическим) и топографическим вариантам гастрита [2]. Последние десятилетия ознаменовались несколькими вехами в области изучения гастрита: появились новые эпидемиологические данные о заболеваемости раком желудка [3]; признание *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в качестве главного этиологического фактора гастрита с его включением в число инфекционных онкогенов первого класса [4]; успехи в диагностике и эрадикации *H. pylori*; привлечение внимания к ранее игнорируемой роли микробиоты желудка в развитии заболеваний желудка [5]; выраженный прогресс эндоскопических технологий [6] и формирование стандарта пато-





морфологического заключения по оценке гастрита с точки зрения стадирования процесса и, соответственно, стратификации риска развития рака желудка. Дальнейшие проекты были направлены на изучение клинко-морфологических особенностей гастрита или отдельных компонентов данного заболевания. Среди них следует назвать международный консенсус по атрофии, шесть проведенных конференций «Маастрихт» с выработкой положений консенсусов I–VI пересмотров (1996–2022), а также формирование согласованных положений международной группы экспертов в Киото (Kyoto Global Consensus Report) [7].

Опубликованный в феврале 2024 г. консенсус RE.GA.IN. стал итогом работы группы по изучению гастрита в клинической практике и представляет собой следующий шаг в понимании заболеваний желудка [8]. В состав международной группы экспертов вошли специалисты из Африки, Северной и Южной Америки, Азии, Австралии и Европы, которые были отобраны на основе их научного опыта, рецензируемых научных работ, а также вклада в предыдущие международные рекомендации и руководства. Первоначально все участники были разбиты на пять рабочих групп (РГ) по семь делегатов, двое из которых выступали в качестве координаторов группы. Каждая РГ выбирала конкретные темы на основе научных приоритетов делегатов. Затем эти темы были сведены примерно в семь положений от каждой РГ. Процесс продолжался с апреля по ноябрь 2022 г. и включал 36 международных внутрigrупповых и межгрупповых конференций в режиме онлайн. 7–10 ноября 2022 г. в Венеции делегаты приняли участие в открытых научных дебатах. В результате обсуждения положения были изменены в соответствии с мнениями, высказанными делегатами во время работы в очном режиме. Затем по каждому положению было проведено голосование в режиме онлайн.

Градации рейтинга голосования по положениям включала четыре уровня: 1) полное согласие; 2) согласие с незначительными возражениями; 3) несогласие; 4) полное несогласие. Первые два уровня были в итоге объединены как выражение согласия, в то время как последние два уровня рассматривались как выражение несогласия. Заявление считалось одобренным консенсусом при  $\geq 80\%$  голосов, отражающих согласие (то есть сумма процентов полного согласия и согласия с незначительными возражениями).

Для разработки клинических рекомендаций при оценке материалов учитывали качество доказательства и силу рекомендаций на основе системы GRADE [9].

Качество доказательства:

- А) высокое качество: маловероятно, что дальнейшие исследования изменят нашу уверенность в оценке эффекта;
- В) умеренное качество: маловероятно, что дальнейшие исследования окажут существенное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и смогут изменить оценку;

С) низкое качество: дальнейшие исследования с большой вероятностью окажут существенное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта, что, скорее всего, изменит оценку;

Д) очень низкое качество: любая оценка эффекта весьма неопределенна.

Сила рекомендации:

- 1) сильная рекомендация;
- 2) слабая рекомендация.

Результаты консенсуса включают восемь разделов, посвященных клинко-морфологическим однородным темам:

- 1) определения и вопросы классификации гастрита;
- 2) спектр гастритов, вызванных *H. pylori*;
- 3) ключевые вопросы диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита;
- 4) *H. pylori*-ассоциированный гастрит: клинические исходы;
- 5) аутоиммунный гастрит;
- 6) редкие формы гастрита;
- 7) гастрит и микробиота желудка;
- 8) эпидемиология гастрита и связанных с ним предопухолевых и опухолевых изменений.

В данной публикации рассмотрены первые пять разделов консенсуса RE.GA.IN.

### 2.1. Определения и вопросы классификации гастрита

Гастрит характеризуется спектром состояний с морфологически подтвержденным воспалением слизистой оболочки желудка (СОЖ). Мононуклеарные клетки (например, лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки) и небольшое количество эозинофилов, но не полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов (ПЯЛ), присутствуют в нормальной СОЖ (в собственной пластинке).

Гастрит следует отличать от гастропатии, при которой выявляются нарушения гистоархитектоники слизистой оболочки (например, фовеолярная гиперплазия, гиперплазия мышечной пластинки слизистой оболочки) с минимальным или отсутствующим воспалительным компонентом (например, реактивная гастропатия, обусловленная дуоденогастральным рефлюксом, портальная гипертензивная гастропатия и эктазия сосудов антрального отдела желудка). Однако с практической точки зрения эти два состояния часто пересекаются.

При рутинной морфологической оценке дефиниция «гастрит» включает в себя воспаление СОЖ от низкой до высокой степени градации [10]. Произшедшее в эмбриогенезе разделение желудка на части сохраняется во взрослом организме в виде двух анатомически и функционально различных отделов: кислотопродуцирующего (тело/дно) и слизепродуцирующего (анtrum/пилорус) [11]. Эти два отдела могут быть вовлечены в воспалительный процесс различным образом, что приводит к появлению различных фенотипов гастрита.

В Киотской классификации выделены разные подходы к гастриту в зависимости от этиологического агента, связанного с окружающей средой или самим

хозяином; по клиническому течению – острый (то есть самоограничивающийся) и хронический (то есть длительно протекающий, «не поддающийся самоограничению»). В зависимости от эндоскопической и морфологической картины определяют варианты гастрита в соответствии с их макроскопическим или микроскопическим фенотипом.

Этот разнородный спектр классификаций привел к появлению сложных, часто пересекающихся терминов (табл. 1). Приоритет однозначной идентификации различных подтипов гастрита обуславливает необходимость детализации применяемых определений.

*2.1.1. Клинико-морфологическое определение СОЖ в пределах нормы является клиническим приоритетом. Не рекомендуется использовать общий термин «гастрит» из-за риска формирования заблуждений и необоснованных стратегий лечения (уровень согласия: полное согласие – 58%, согласие с незначительными возражениями – 31%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).*

*Комментарий.* «Слабо выраженный (хронический) гастрит» и подобные неспецифические термины часто используются в эндоскопических и гистологических/морфологических заключениях. Кроме того, термин «гастрит» иногда используется как синоним диспепсических симптомов [12]. Постановка таких некачественных диагнозов гастрита может укрепить неверные клинические предположения и привести к необоснованным стратегиям лечения (например, длительному приему ингибиторов протонной помпы (ИПП) или к проведению ненужных/необязательных в данном случае эндоскопических исследований). Поэтому определение эндоскопически и морфологически нормальной СОЖ имеет решающее значение для предотвращения клинически неактуальных диагнозов (см. табл. 1).

Нормальная эндоскопическая картина может быть трудноопределимой, и отсутствие поражений или изменений обычно считается адекватным синонимом. Однако существует признак, заключающийся в регулярном расположении собирательных венул в дистальном отделе желудка при использовании стандартной эндоскопии высокого разрешения – белым светом или интегрированной эндоскопии в виде регулярно распределенных красных точек или сосудистых структур типа «морской звезды» [13]. Наличие таких признаков имеет положительную прогностическую ценность более 90% в отношении наличия нормальной кислотопродуцирующей слизистой желудка и надежно исключает инфекцию *H. pylori* [14].

Морфологически различают два основных типа СОЖ: кислотопродуцирующую и слизепродуцирующую – пилорическую [15]. Третий тип слизистой оболочки расположен дистальнее пищеводно-желудочного соединения [13]. Граница между кислотопродуцирующей и антральной слизистой представляет собой так называемый переходный фенотип

слизистой оболочки с перемежающимися железами (см. раздел 2.5.1) [16]. Наличие слизепродуцирующих желез проксимальнее угла желудка (*incisura angularis*) повышает вероятность наличия метапластической псевдопилорической трансформации на месте кислотопродуцирующей слизистой [17].

Нормальная собственная пластинка СОЖ содержит редкие резидентные лимфоциты, редкие плазматические клетки и эозинофилы, но не нейтрофильные лейкоциты [15]. При отсутствии гистологических признаков изменения структуры (гистоархитектоники) СОЖ, включая воспалительный инфильтрат, лимфоидные фолликулы, атрофию, кишечную или псевдопилорическую метаплазию, обнаруживаемые микроорганизмы, следует поставить гистопатологический диагноз «СОЖ в пределах нормы» [18].

*2.1.2. Острый гастрит клинически включает широкий спектр краткосрочных (самоограничивающихся) симптоматических воспалительных изменений СОЖ в результате воздействия различных инфекционных и неинфекционных агентов (уровень согласия: полное согласие – 61%, согласие с незначительными возражениями – 29%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).*

*Комментарий.* Определение острого гастрита охватывает широкий спектр краткосрочных (как правило, самоограничивающихся) воспалительных изменений СОЖ [2]. Согласно Киотской классификации, этиология острого гастрита включает инфекционные и неинфекционные агенты (табл. 2) [12].

Клиническая картина во многом зависит от этиологии. Эпигастральная боль различной степени выраженности является наиболее частым симптомом наряду с тошнотой, рвотой и постпрандиальным дистресс-синдромом. Кровотечение может иметь место при наличии редких петехий, диффузного геморрагического гастрита и эрозий.

Эндоскопическая картина обычно характеризуется гиперемией, отеком слизистой оболочки, ее легкой ранимостью/рыхлостью/хрупкостью, наличием эрозий, язв, вздутием, кровотечением, редко – наличием флегмоны.

Традиционное морфологическое различие между острым (то есть кратковременным, самоограничивающимся) и хроническим гастритом строится на основе характеристики клеточной популяции воспалительного инфильтрата и является ненадежным. Различные морфологические паттерны с соответствующими этиологическими агентами обобщены в табл. 3 [8].

*2.1.3. Хронический гастрит клинически определяется как длительное воспаление СОЖ. Хронический гастрит часто длится всю жизнь при постоянном присутствии причинного фактора, в частности *H. pylori* (уровень согласия: полное согласие – 69%, согласие с незначительными возражениями – 31%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).*

*Комментарий.* Хронический гастрит определяется

Таблица 1. Фенотипические характеристики неопухолевых патологических процессов СОЖ: определения

Определение	Слизепroduцирующая слизистая оболочка антрального отдела желудка	Кислотоproduцирующая слизистая оболочка тела/дна желудка	Этиопатогенетические модели
СОЖ в пределах нормы	Слизепroduцирующие сложные извитые железы. От трех до пяти желез имеют один экскреторный проток, который открывается в желудочную ямку. Извитые железы достигают мышечной пластинки СОЖ. Скудная собственная пластинка (межжелезистая строма) содержит лишь малочисленные рассеянные резидентные лимфоциты	Кислотоproduцирующие простые трубчатые железы с коротким ямочным/фовеолярным сегментом. Главные и париетальные клетки совместно расположены в тубулярных структурах, в которых также представлены ECL-клетки. Глубокая часть кислотоproduцирующих желез достигает мышечной пластинки слизистой оболочки. Собственная пластинка слизистой оболочки также слабо выражена и содержит редкие резидентные лимфоциты	–
Невоспалительные изменения СОЖ (то есть гастропатии)	Расширение и извитые контуры желудочных ямок с экспансией в железистый компартмент, повышенная митотическая активность и снижение слизепroduцирующей активности. Отек собственной пластинки без увеличения количества лейкоцитов	При длительной терапии ИПП происходит увеличение париетальных клеток в размере, связанное с пролиферацией ECL-клеток. В собственной пластинке количество лейкоцитов не увеличено	Модель: реактивная гастропатия антрального отдела, вызванная химическими агентами (например, дуоденогастральный рефлюкс, препараты на основе соединений лантана). Модель: гипертрофия/гиперплазия париетальных клеток вследствие длительной терапии ИПП
Неатрофический гастрит	Фенотипически нормальные слизепroduцирующие железы. Собственная пластинка: воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток и ПЯЛ, расположенных также межэпителиально и в просвете желез. Компонент ПЯЛ обозначается как «активность»	Фенотипически нормальные кислотоproduцирующие железы. Собственная пластинка: воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, плазматических клеток и ПЯЛ, расположенных также межэпителиально и в просвете желез. Наличие ПЯЛ обозначается как «активность»	Модель: <i>H. pylori</i> хронический активный гастрит без атрофии желез. Модель: <i>H. pylori</i> -негативный гастрит после эрадикации <i>H. pylori</i> ; может иметь место незначительная активность. Модель: <i>H. pylori</i> -негативный гастрит, ограниченный кислотоproduцирующей слизистой оболочкой (неатрофический АИГ)
Атрофия слизистой оболочки с признаками воспаления. Это определение является синонимом термина «атрофический гастрит»*	Утрата слизепroduцирующих желез сосуществует с воспалением / воспалительным инфильтратом. Утрата желез с замещением соединительной тканью (фиброзом), то есть неметапластическая атрофия, и очагами КМ (мультифокальная КМ). Наличие в собственной пластинке воспалительного инфильтрата (лимфоциты, плазматические клетки и ПЯЛ). ПЯЛ-компонент обозначается как «активность»	Утрата кислотоproduцирующих желез с воспалением / воспалительным инфильтратом. Утрата желез с замещением соединительной тканью (фиброзом), то есть неметапластическая атрофия, и метапластические пПМ или КМ (мультифокальная КМ). Наличие в собственной пластинке воспалительного инфильтрата (лимфоциты, плазматические клетки и ПЯЛ). ПЯЛ-компонент обозначается как «активность»	Модель: <i>H. pylori</i> хронический активный гастрит с атрофией. Модель: АИГ (без наличия предшествующей/текущей инфекции <i>H. pylori</i> ) с утратой кислотоproduцирующих желез. Слизистая оболочка антрального отдела в пределах нормы или с наличием реактивной гастропатии
	<i>Панатрофический гастрит затрагивает все отделы желудка (атрофия открытого типа III по классификации Kimura и Takemoto; OLGA/OLGIM стадия IV). Различные фенотипы атрофии (неметапластическая атрофия, КМ, пПМ) сосуществуют с воспалением</i>		
Атрофия СОЖ без сопутствующего воспаления	Утрата слизепroduцирующих желез. Оригинальные железы замещены соединительной тканью (фиброзом), то есть неметапластическая атрофия, или очагами КМ (мультифокальная КМ). Наличие в собственной пластинке отдельных рассеянных лимфоцитов	Утрата кислотоproduцирующих желез. Оригинальные железы замещены соединительной тканью (фиброзом), то есть неметапластическая атрофия, или очагами метаплазии (мультифокальная КМ, пПМ). Наличие в собственной пластинке отдельных рассеянных лимфоцитов	Модель: остаточная/резидуальная атрофия СОЖ после успешной эрадикации <i>H. pylori</i>
	<i>Слизистая оболочка желудка с признаками панатрофии затрагивает все отделы желудка (атрофия открытого типа III по классификации Kimura и Takemoto; OLGA/OLGIM стадия IV). Различные фенотипы атрофии неметапластическая, КМ, пПМ) часто сосуществуют друг с другом. Отсутствие воспалительного инфильтрата</i>		

Примечание. ECL (enterochromaffin like cell) – энтерохромаффиноподобная клетка, АИГ – аутоиммунный гастрит, КМ – кишечная метаплазия, ПЯЛ – гранулоцит, относящийся именно к «нейтрофильным гранулоцитам», ИПП – ингибиторы протонной помпы; пПМ – псевдопилорическая метаплазия.

\* В рутинной клинической практике определение/дефиниция «атрофический гастрит» также относится к предракловому состоянию, независимо от наличия сопутствующего воспаления.

Таблица 2. Этиологическая классификация гастрита (по [12])

Ведущая этиологическая категория		Специфический агент/фактор
Экзогенные	Инфекционные (то есть с наличием инфекционного агента)	Паразитарные Нематоды семейства <i>Anisakidae</i> (анизакидоз) Криптоспоридии (род <i>Cryptosporidium</i> ) <i>Strongyloides stercoralis</i>
		Микотические <i>Candida</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Rhizopus arrhizus</i> (мукомикоз)
		Бактериальные <i>Actinomyces</i> <i>Clostridium perfringens</i> Enterobacteriaceae <i>Helicobacter pylori</i> (A) Non- <i>Helicobacter pylori</i> <i>Helicobacter</i> species (NHPH) (A?) <i>Mycobacterium avium tuberculosis</i> (атипичная микобактериальная инфекция) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Treponema pallidum</i>
	Вирусные <i>Coronaviridae</i> (включая SARS-CoV-2) <i>Picornaviridae</i> (включая различные виды энтеровирусов) <i>Herpes viridae</i> (включая цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр) (НК-клеточная энтеропатия)	
	Неинфекционные (то есть без инфекционного агента)	Химические (экзогенные) Доксициклин, препараты железа, кайексалат в сорбитоле, карбонат лантана, таксол, нестероидные противовоспалительные препараты (гистологические паттерны, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, представлены в табл. 1)
Физические Радиация		
Эндогенные	Опосредованные иммунной системой / неинфекционные	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Аутоиммунный (A)</li> <li>■ Имуноопосредованные системные заболевания с поражением СОЖ (IgG4-ассоциированное заболевание, системная красная волчанка, саркоидоз, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Крона, язвенный колит) (A?)</li> <li>■ Специфические фенотипы гастритов (лимфоцитарный, эозинофильный, коллагеновый)</li> <li>■ Аллергический</li> <li>■ Болезнь «трансплантат против хозяина»</li> </ul>

Примечание. Символом «А» отмечены варианты хронического гастрита, которые могут привести к атрофии СОЖ. Некоторые химические эндогенные (например, связанные с секрецией желчи) и экзогенные (например, прием препаратов лантана) агенты могут также привести к повреждению слизистой оболочки с незначительным или отсутствующим воспалением (например, «реактивная гастропатия»; см. раздел 2.1).

Таблица 3. Острый гастрит: основные гистопатологические паттерны

Лимфоцитарный/лимфогистиоцитарный/апоптотический паттерн	Некоторые вирусные гастриты (цитомегаловирусный, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр, сопутствующая вирусная инфекция) Гастрит, ассоциированный с реакцией «трансплантат против хозяина» Гастрит, ассоциированный с приемом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб)
Преобладающий нейтрофильный паттерн	Бактериальный/микотический гастрит
Преобладающий эозинофильный паттерн	Аллергический гастрит (анизакидоз, прием целекоксиба)
Эндотелиальный паттерн	Геморрагический гастрит Радиационный гастрит Ишемический гастрит Гастрит, ассоциированный с ожоговой болезнью Постхирургический гастрит Посттравматический гастрит Гастрит, ассоциированный с полиорганной недостаточностью

как длительное (как правило, не самоограничивающееся) воспаление СОЖ. Когда этиологические факторы сохраняются длительное время, хронический гастрит может протекать в течение многих десятилетий, как, например, при инфекции *H. pylori*. Морфологические особенности состоят в наличии признаков воспаления СОЖ, которое также может быть связано с утратой желез, что приводит к атрофии слизистой оболочки. В зависимости от этиоло-

гии воспаление и атрофия могут быть неравномерно представлены в двух отделах СОЖ (кислотопродуцирующая слизистая оболочка тела/дна желудка и слизепroduцирующий антральный отдел). Хронический гастрит подразделяется на неатрофический и атрофический [7, 19]. При неатрофическом гастрите воспаление представлено в слизистой оболочке равномерно или же с преобладанием в антральном отделе или теле желудка. Атрофия СОЖ

определяется как потеря желез с наличием или без метаплазии (кишечной и псевдопилорической) [20]. Атрофия может располагаться в различных отделах желудка: ограничиваться антральным отделом, телом желудка или же присутствовать в обоих отделах. В последнем случае это косвенно относится либо к «мультифокальному атрофическому гастриту», либо к «атрофическому пангастриту». Однако эти определения описывают два характерных топографических паттерна атрофии: пятнистое распределение / пятнистый паттерн с рассеянными атрофическими очагами без преобладания антрального отдела или же тела желудка (то есть мультифокальная атрофия) и обширная/распространенная атрофия с вовлечением слизистой оболочки всего желудка («пан», что означает «целый/весь» – атрофический пангастрит). Термин «пангастрит» следует использовать исключительно при атрофии всей СОЖ (см. табл. 1; раздел 2.3.2).

Следуя строгому семантическому подходу, необходимо отличать атрофический гастрит от атрофии желудка. Первое состояние является результатом в первую очередь активной инфекции *H. pylori* с участием богатого ПЯЛ воспалительного инфильтрата; последнее (атрофия желудка) представляет собой атрофическую слизистую с отсутствующим или незначительным воспалением, что имеет место после эрадикации *H. pylori* или его «самопроизвольного» исчезновения (спонтанной эрадикации) (см. табл. 1; разделы 2.4.3 и 2.4.4).

В фундаментальных исследованиях дохеликобактерной эпохи, текущих научных публикациях и клинической практике принято использовать термин «атрофический гастрит» для обозначения предракового состояния независимо от наличия воспалительного компонента. Два определения (то есть атрофия с воспалением и без него) отражают различные клинико-морфологические варианты заболевания, которые отличаются по степени риска развития рака желудка с необходимостью различных клинических подходов. Данные варианты заболевания с позиции морфологической оценки необходимо различать между собой в виде двух разных фенотипов атрофического гастрита, где особенно важно в клинических исследованиях, где воспаление определяет характер лечения пациента (см. табл. 1).

Эндоскопия высокого разрешения в сочетании с усилением/контрастированием и увеличением изображения (магнификационная эндоскопия) позволяет визуализировать многие признаки гастрита: узловатость (нодулярный характер) слизистой оболочки, отек, размытие вида соединительных венул и наличие увеличенных складок. Эндоскопические доказательства атрофии включают исчезновение желудочных складок и повышенный контраст / лучшую визуализацию сосудов слизистой оболочки. Кишечная метаплазия (КМ) может проявляться в виде серо-белых пятен, а при использовании узкоспектрального изображения – в виде голубых линий, или так называемых голубых гребней [21].

В идеале лечение хронического гастрита (с наличием и без атрофии желез) реализуется путем устранения основного этиологического фактора. Отмена определенных препаратов, эрадикация *H. pylori* приводят к заметному регрессу воспаления; атрофия может в некоторой степени регрессировать в зависимости от ее фенотипического варианта и распространенности (см. раздел 2.4.3) [22].

*2.1.4. Предраковое состояние определяется как состояние, при котором существует повышенный риск развития опухоли. Гастрит – это предраковое состояние, при котором риск развития опухоли зависит от таких факторов, как этиология и стадия заболевания (уровень согласия: полное согласие – 97%, согласие с незначительными возражениями – 3%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1). Комментарий.* Пренеопластические, или предшествующие развитию неоплазии (синоним: предраковые), состояния – это неопухольевые заболевания, при которых есть повышенный риск развития злокачественных новообразований. Следует отличать предраковые состояния от «поражений». Последний термин более строго относится к морфологическому субстрату (фону, основе), непосредственно участвующему в гистогенезе злокачественных новообразований (например, изменения эпителиальных клеток (интраэпителиальная неоплазия), которые могут прогрессировать до инвазивного рака, или пролиферация энтерохромоаффиноподобных (ECL) клеток желудка, которая может дать начало нейроэндокринным опухолям (НЭО) первого типа) (см. раздел 2.5.3).

## 2.2. Гастрит, вызванный *H. pylori*

Более половины населения планеты инфицированы *H. pylori*, которая вызывает длительное воспаление, не проходящее спонтанно, путем самоизлечения. На уровне популяции успешная эрадикация приводит к резкому снижению риска развития рака желудка, ассоциированного с *H. pylori* [61]. Статус *H. pylori* можно оценить с помощью неинвазивных и инвазивных тестов. Среди неинвазивных тестов наиболее информативными в отношении наличия текущей инфекции следует признать <sup>13</sup>C/<sup>14</sup>C-уреазный дыхательный тест и тест на антиген *H. pylori* в кале, тогда как положительный серологический тест не позволяет отличить текущую инфекцию от имевшей место ранее. ДНК бактерии, полученная из биоптатов и из желудочного сока, также позволяет проводить молекулярное тестирование на устойчивость к антибиотикам [23].

После оценки факта наличия колонизации *H. pylori* проводится так называемая функциональная желудочная серология (то есть пепсиноген I и II, гастрин-17), что помогает организовать мониторинг в зависимости от степени тяжести атрофии СОЖ [24].

Эндоскопия желудка высокого разрешения позволяет достоверно оценить топографию и протяженность кишечной метаплазии, а также визуализировать на-

личие очаговых поражений, подлежащих гистологическому исследованию после забора биопсийного материала [22, 25]. Протоколы биопсийного исследования СОЖ всегда включают получение репрезентативных образцов ткани из кислотопродуцирующего компартмента (тело и дно) и слизесекретирующего (антральный отдел и привратник). Забор биопсийного материала угла желудка может дать дополнительную информацию (см. раздел 2.3.1). Оценка по системе мониторинга гастрита OLGA/OLGIM достоверно коррелирует с риском развития рака при *H. pylori*-атрофическом гастрите, причем этот риск также потенциально можно предположить, оценив кишечную метаплазию неполного типа [7].

*2.2.1. Во всем мире H. pylori по-прежнему является основной известной причиной хронического гастрита; его распространенность во многих странах мира снижается, особенно среди молодого населения. Эпидемиологическую значимость других возможных этиологических факторов хронического гастрита в отсутствие H. pylori или после его эрадикации еще предстоит выяснить* (уровень согласия: полное согласие – 97%, согласие с незначительными возражениями – 3%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Гастрит – это воспаление, возникающее в результате повреждения СОЖ. Почти у всех инфицированных *H. pylori* развивается хронический гастрит, но на распространенность и степень воспаления могут влиять факторы окружающей среды, генетические факторы хозяина, время после инфицирования и бактериальные факторы вирулентности. В связи с постепенным снижением распространенности инфекции *H. pylori*, что обусловлено как успешной эрадикацией, так и снижением числа новых случаев инфицирования, потребуются больше эпидемиологических исследований, чтобы охарактеризовать относительную долю и важность вклада других этиологических факторов в развитие гастрита [26, 27].

*2.2.2. H. pylori-ассоциированный гастрит – хроническое активное воспаление СОЖ, которое при отсутствии эрадикации может персистировать длительное время. Гастрит проявляется в виде различных фенотипов в зависимости от топографического распределения и интенсивности воспаления и атрофии. Осложнениями гастрита могут быть доброкачественные патологические процессы, а также злокачественные опухоли, зависящие от фенотипа гастрита* (уровень согласия: полное согласие – 75%, согласие с незначительными возражениями – 25%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Гастрит, вызванный *H. pylori*, является инфекционным заболеванием, не проходящим самостоятельно, с широким спектром клинических и гистопатологических проявлений. Большинство инфицированных людей остаются бессимптомными, в то время как у других развиваются диспепсические

симптомы или осложнения, такие как гастродуоденальные язвы или рак желудка [28].

Гастрит, вызванный *H. pylori*, определяется и классифицируется как самостоятельное заболевание с характерными морфологическими признаками, наличием топографических и морфологических изменений, связанных с различной степенью инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами (активность), мононуклеарным инфильтратом (лимфомакрофагальным) и развитием атрофии желез. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией является золотым стандартом диагностики, поскольку позволяет оценить тяжесть гастрита, топографию воспаления и атрофии желез, а также выявить другие изменения слизистой оболочки (например, эрозии, язвы, опухолевый рост) [2].

Подробная информация о гастрите, вызванном *H. pylori*, и о том, произошло ли уже развитие выраженной атрофии слизистой оболочки, необходима для планирования долгосрочного ведения пациентов. Существует множество доказательств того, что эрадикация бактерии является единственным эффективным методом лечения гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и может остановить (а иногда и привести к обратному развитию) прогрессирование долгосрочных осложнений, включая рак желудка [4, 29].

### 2.3. Основные диагностические стратегии (подходы) при *H. pylori*-ассоциированном гастрите

Уникальные свойства *H. pylori* позволяют диагностировать инфекцию множеством способов с использованием различных методов, основанных либо на прямой визуализации бактерии при гистобактериоскопии и исследовании в культуре, либо с учетом метаболизма бактерии (<sup>13</sup>С-уреазный дыхательный тест (<sup>13</sup>С-УДТ)), иммунных (определение антигена *H. pylori* в кале) или иммунореактивных параметров (антитела в сыворотке крови) бактерии [28]. Эндоскопия, хотя сама по себе не является достаточной для диагностики *H. pylori*, незаменима для оценки состояния СОЖ и правильного забора гастробиоптатов.

Неинвазивные тесты, такие как <sup>13</sup>С-УДТ и выявление антигенов в кале, определяют текущий *H. pylori*-статус. Положительный результат теста является показанием к проведению эрадикационной терапии. И наоборот, серологическое определение антител к *H. pylori* не позволяет различить текущую и имевшую место в прошлом инфекцию и поэтому требует дополнительного подтверждения (с помощью или <sup>13</sup>С-УДТ, или чуть менее точного метода с оценкой антигенов в кале) [30].

Для комплексной оценки гастрита необходимо проведение морфологического исследования с прямой визуализацией *H. pylori*, дополненного определением степени воспаления (низкая или высокая степень) и выраженности атрофии (стадирование). При наличии симптомов тревоги стратегия лечения *H. pylori*, основанная на эндоскопии в сочетании с морфологическим исследованием, рекомендуется всем пациентам в возрасте 50 лет и старше.



Поскольку морфологическое исследование требует проведения эндоскопии для забора биопсийного материала, возможно получение дополнительных образцов ткани для традиционного микробиологического исследования или молекулярных тестов на устойчивость к антибиотикам, выполняемых на свежих образцах ткани или фиксированных в формалине [28].

*2.3.1. Для диагностики и определения стадии гастрита необходимо взять не менее двух биоптатов из антрума и двух биоптатов из тела желудка. Кроме того, должен быть получен биопсийный материал из любых подозрительных участков слизистой оболочки. Образцы биопсийного материала должны быть топографически идентифицированы и представлены в отдельных флаконах. Биопсийный материал из угла желудка, рекомендованный в модифицированной Сиднейской системе, не является обязательным* (уровень согласия: полное согласие – 89%, согласие с незначительными возражениями – 9%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Рекомендуется «базовый» набор (стандарт) биопсийного исследования, включающий четыре биоптата: а) два из заранее определенных точек антрального отдела желудка (один биоптат из малой кривизны и один из большой кривизны) или же забор биопсийного материала из тех точек, в которых присутствуют эндоскопически заметные изменения, подозрительные в отношении атрофии или КМ; б) два биоптата из тела желудка, один – из малой кривизны и один – из большой кривизны. Образцы из этих двух отделов, а также любые дополнительные образцы из зон с заметными при эндоскопическом исследовании патологическими изменениями должны быть топографически идентифицированы и доставлены для морфологического исследования [31]. Из очаговых изменений слизистой оболочки, подозрительных в отношении опухолевого роста, всегда следует производить забор биопсийного материала и направлять его в отдельных четко маркированных флаконах для морфологического исследования.

*2.3.2. Диагностика атрофического гастрита должна включать данные эндоскопического и морфологического исследований, а также серологического анализа. Как фенотип, так и топография атрофических изменений должны быть отражены в заключении и классифицированы в соответствии с валированными системами эндоскопического и морфологического стадирования. Диагноз должен быть основан на данных эндоскопии, морфологии и включать доказанную или предполагаемую этиологию, по возможности подкрепленную серологическими данными* (уровень согласия: полное согласие – 65%, согласие с незначительными возражениями – 35%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Атрофия желудка – потеря соответствующих (оригинальных) желудочных желез в данном отделе СОЖ. Атрофия является предраковым

состоянием. Различные фенотипы атрофических изменений (неметапластическая атрофия, КМ, псевдопилорическая метаплазия) могут сосуществовать и должны регистрироваться (должны быть верифицированы) как эндоскопически, так и морфологически [22, 32].

*2.3.3. Эндоскопия высокого разрешения с биопсией желудка необходима и настоятельно рекомендуется для точной диагностики гастрита, его тяжести, распространенности, типа и этиологии* (уровень согласия: полное согласие – 91%, согласие с незначительными возражениями – 9%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Для проведения эндоскопии высокого разрешения необходимы: а) показания, включая историю болезни пациента и его информированное согласие; б) соответствующее оборудование; в) технические и подготовительные процедуры (очистка слизистой оболочки, достаточное время осмотра, фиксация обнаруженных находок с фотодокументацией, безопасность) [33]. При исследовании СОЖ с наличием эндоскопически видимых изменений забор биопсийного материала всегда необходим для определения особенностей гастрита (см. раздел 2.3.2) [14].

*2.3.4. Как атрофия, так и КМ могут быть распознаны эндоскопически. В заключении следует указать процентную долю пораженной (вовлеченной) СОЖ. В настоящее время такие системы, как EGGIM, Китотский протокол и Kimura-Takemoto, имеют некоторые ограничения (например, при аутоиммунном гастрите (АИГ)), но хорошо согласуются с морфологической оценкой и оценкой риска рака желудка* (уровень согласия: полное согласие – 68%, согласие с незначительными возражениями – 32%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* ЭГДС должна выполняться в соответствии с актуальными практическими рекомендациями, что имеет решающее значение для достоверного (адекватного) сопоставления данных эндоскопической и морфологической картины (см. раздел 2.3.3) [34]. С учетом тесной связи атрофии с риском развития рака желудка, эндоскопические особенности распространения атрофии слизистой оболочки имеют важное значение [7]. Заключение об атрофии СОЖ, независимо от ее причины, должно включать: 1) топографию (например, распределение по отделам; «закрытая», то есть С-паттерн (С-образная), или «открытая», то есть О-паттерн); 2) распространенность поражения слизистой оболочки; 3) фенотип, который можно характеризовать при магнификационной эндоскопии (например, метапластический или неметапластический).

*2.3.5. Существуют данные о том, что распространенность КМ коррелирует с долей неполной КМ. Таким образом, анализ типов КМ может быть использован для интегративной оценки риска развития рака*

желудка с помощью стадирования по OLGA/OLGIM (уровень согласия: полное согласие – 84%, согласие с незначительными возражениями – 12%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Мультифокальная КМ является вариантом атрофии СОЖ, представляя собой ключевой компонент стартовой площадки для рака желудка [32]. Формирование КМ является биологически и фенотипически гетерогенным феноменом; упрощенная классификация различает полный и неполный варианты КМ [33]. Иммуногистохимические и иммуноцитохимические исследования подтверждают наличие более высокого риска рака желудка, ассоциированного именно с неполной КМ.

В клинической практике, когда количество взятых фрагментов биопсийного материала недостаточно для стадирования OLGA/OLGIM, типирование КМ и определение доли неполной КМ могут рассматриваться в качестве полезной суррогатной оценки для предположения о наличии распространенной КМ. Однако следует отметить, что типирование КМ на основании ограниченного биопсийного исследования может быть клинически ошибочным, и результаты такой оценки следует интерпретировать с осторожностью.

**2.3.6. Системы стадирования OLGA и OLGIM могут быть использованы для оценки риска развития рака желудка как кишечного, так и диффузного типа** (уровень согласия: полное согласие – 68%, согласие с незначительными возражениями – 30%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Атрофия СОЖ с обширной КМ является основным предшественником рака желудка кишечного типа. И наоборот, предполагается, что диффузный тип рака желудка чаще всего связан с генетическими аномалиями и характеризуется появлением «дисперсно расположенных/дискогезивных» раковых клеток, диффузно инфильтрирующих стенку желудка [35]. Эти два типа рака желудка часто сосуществуют (гетерогенность рака), и диффузный (дискогезивный) вариант может представлять собой вариант дедифференцировки кишечного подтипа [36, 37]. Риск развития рака желудка кишечного типа в значительной степени зависит от распространенности и тяжести атрофического гастрита и КМ и должен быть стратифицирован с помощью таких систем оценки, как OLGA и OLGIM [38]. Однако роль атрофического гастрита и КМ как потенциальных предшественников рака желудка диффузного типа до конца не изучена. В целом стадии высокого риска, оцененные по OLGA и OLGIM, могут быть использованы для предиктивной оценки риска развития как кишечного, так и диффузного рака желудка.

**2.3.7. Для оценки риска развития рака желудка рекомендуется проведение эндоскопического исследования с полным осмотром слизистой оболочки и морфологическим исследованием биопсийного материала в соответствии с системами OLGA и/или OLGIM** (уровень согласия: полное согласие – 62%, согласие

с незначительными возражениями – 21%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Лица с наличием риска развития рака желудка могут быть обследованы с помощью серологических, морфологических методов, проведения эндоскопии с улучшенным изображением. Наилучшим подходом является использование эндоскопии с улучшенным изображением и морфологическое стадирование в соответствии с системами OLGA или OLGIM [20]. Метаанализ показал, что у людей с III–IV стадиями OLGA или OLGIM повышен риск развития рака желудка по сравнению с пациентами со стадиями 0–II. В странах со средним и высоким уровнем заболеваемости раком желудка отношение шансов составило 2,64 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,84–3,79) для III–IV стадий OLGA и 3,99 (95% ДИ 3,0–5,21) для III–IV стадий OLGIM [39].

#### 2.4. Исходы *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Гастрит, вызванный *H. pylori*, является специфическим инфекционным заболеванием [12]. Успешная эрадикация бактерии приводит к разрешению активного компонента воспаления (богатого ПЯЛ), тогда как мононуклеарный воспалительный компонент (лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки) уходит медленнее. Полное выздоровление маловероятно, если уже развилась распространенная атрофия (то есть гастрит высокой стадии).

Различные фенотипы гастрита формируются с учетом всех возможных факторов: генотипов *H. pylori*, генетических особенностей хозяина, факторов окружающей среды и образа жизни (привычек) [7].

**2.4.1. Гастрит, вызванный *H. pylori*, может прогрессировать из неатрофического в атрофический и быть связан с риском развития рака желудка. Тяжесть (выраженность) и степень распространенности хронического атрофического гастрита коррелируют с риском развития рака желудка** (уровень согласия: полное согласие – 100%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Сочетание воспаления, богатого ПЯЛ (активного), и мононуклеарных клеток (хронического) может привести к повреждению и возможной утрате собственных желудочных желез (атрофия), которые могут быть замещены мультифокальными островками КМ [19]. В антральном отделе слизеэкретирующий эпителий может замещаться клетками кишечного типа (бокаловидными и абсорбтивными). Кислотопродуцирующая слизистая оболочка первоначально может подвергаться псевдопилорической трансформации, потенциально прогрессирующей до кишечного фенотипа (развития КМ) [20, 40]. Атрофия СОЖ считается стартовой площадкой канцерогенеза и развития рака желудка [20, 41]. Неопластические изменения, первоначально ограниченные железистым эпителием (интраэпителиальная неоплазия, синоним: дисплазия), могут со временем трансформироваться в инвазивный рак [42].



2.4.2. Неатрофический гастрит – потенциально обратимое воспалительное заболевание с минимальным риском развития рака желудка. Диагноз должен включать вероятную или предполагаемую этиологию, которая может определить лечение и стратегии профилактики атрофии (уровень согласия: полное согласие – 61%, согласие с незначительными возражениями – 31%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Диагноз неатрофического гастрита ставится на основании эндоскопического и морфологического исследований с исключением атрофии (метапластической и неметапластической), дисплазии и неоплазии (опухольного роста) [2, 42]. Неатрофические фенотипы представляют собой потенциально обратимые воспалительные поражения, не включенные в предраковый спектр из-за незначительного риска развития рака. В заключении должен быть указан вероятный или предполагаемый этиологический фактор, что поможет определить стратегию лечения [42].

В прошлом неатрофический гастрит называли «поверхностным» (см. раздел 2.4.1), однако в настоящее время этот термин рассматривается как потенциально вводящий в заблуждение, поскольку воспаление, особенно в антруме, часто охватывает всю толщу СОЖ.

Прогрессирование атрофии изучено не до конца, поскольку оно включает в себя как воздействие факторов окружающей среды (например, бактериальная вирулентность), так и факторы, связанные с хозяином. Среди внешних причин инфекция *H. pylori* является ведущим триггером атрофии, которая первоначально развивается в дистальном отделе желудка, а затем распространяется на кислотопродуцирующий компартмент [43]. Другие агенты окружающей среды (инфекционные и неинфекционные) могут являться этиологическими факторами неатрофического гастрита и влиять как на (дистальную) слизе-секретирующую, так и на (проксимальную) кислотопродуцирующую СОЖ (см. раздел 2.7). Примеры включают самоограничивающийся острый гастрит (см. раздел 2.1.2) и другие инфекционные гастриты (см. табл. 2).

В присутствии *H. pylori* ИПП приводят к усилению воспаления в кислотопродуцирующей СОЖ и могут способствовать прогрессированию атрофии; отсюда рекомендация по эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентов, которым необходима длительная терапия ИПП [44]. Неатрофический гастрит с поражением слизистой оболочки тела желудка может также быть проявлением ранней стадии АИГ (см. раздел 2.5.3) [45].

Баланс этих факторов регулирует выраженность атрофической трансформации СОЖ и время перехода от неатрофического к атрофическому фенотипу гастрита. Понимание сложных механизмов, участвующих в развитии атрофического гастрита, является приоритетной задачей исследований, поскольку ограничение развития и прогрессирования атрофии

может стать одним из важнейших шагов в первичной профилактике рака желудка [46].

2.4.3. Существуют серологические, эндоскопические и морфологические доказательства того, что регрессия атрофических поражений может происходить в ответ на удаление этиологического агента. Необходимы исследования для определения наиболее надежного метода оценки и возможного количественного определения наличия и степени регрессии (уровень согласия: полное согласие – 92%, согласие с незначительными возражениями – 8%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Регрессия атрофических поражений может происходить, но обратное развитие атрофии трудно продемонстрировать объективно [47]. Существующая информация основывается на серологических, эндоскопических и морфологических данных, полученных в различных популяциях [48]. Эпидемиологические исследования подтверждают надежность оценки сывороточного пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II в качестве показателей функционального состояния СОЖ [49]. Исходя из этого, серологический показатель (концентрация) пепсиногена был использован в качестве функционального маркера регрессии атрофии после эрадикации. У корейских пациентов успешная эрадикация привела к значительному увеличению соотношения пепсиноген I/пепсиноген II в сыворотке крови (с 3,07 до 4,98,  $p < 0,001$ ). Отсутствие восстановления (регресса атрофии) было связано с выраженной атрофией желудка и возрастом  $\geq 60$  лет [50]. С биологической точки зрения регресс атрофии потенциально достижим путем удаления ее предполагаемого этиологического агента(-ов) (см. раздел 2.4.4). Получение доказательств обратимости атрофии ограничено необходимостью проведения проспективных исследований с длительным периодом наблюдения и большой вариабельностью эндоскопических и морфологических критериев оценки регресса. Кроме того, документирование значительного изменения распространения КМ затруднено из-за мозаичности (или неравномерности) поражения СОЖ в сочетании с технической сложностью получения повторных биоптатов из одних и тех же участков [51].

2.4.4. Эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессирование поврежденной слизистой оболочки и способствует улучшению структуры и функции желудка (уровень согласия: полное согласие – 82%, согласие с незначительными возражениями – 14%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Эрадикация *H. pylori* высокоэффективна для остановки и регресса воспаления и других морфологически заметных изменений, особенно при активном *H. pylori*-ассоциированном гастрите с атрофией или без нее. Рандомизированные контролируемые исследования и когортные исследования показали, что риск развития рака желудка снижается примерно на 50% [52].

Модификация образа жизни и социального поведения, включая сокращение потребления соленых и обработанных продуктов питания [53], отказ от курения [54], избегание чрезмерного употребления алкоголя [55], увеличение в рационе количества свежих овощей и фруктов [56], в сочетании с успешной эрадикацией *H. pylori* также могут играть важную роль в снижении риска развития рака желудка [57].

*2.4.5. Факторы, связанные с ускоренным прогрессированием гастрита, включают штамм H. pylori, вызывающий инфекцию, определенную генетическую предрасположенность хозяина, наличие родственников первой степени родства с раком желудка, а также нездоровый образ жизни и социальные привычки (уровень согласия: полное согласие – 89%, согласие с незначительными возражениями – 8%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).*

*Комментарий.* Потенциальное этапное прогрессирование гастрита, вызванного *H. pylori*, начинается с неатрофического хронического активного гастрита и может перейти в атрофический метапластический гастрит, дисплазию и в конечном итоге в рак желудка.

Перспективное исследование, проведенное в Японии, показало, что пятилетний кумулятивный риск развития рака желудка после эрадикации *H. pylori* составил 0,7; 1,9 и 10% у пациентов с отсутствующим/легким, умеренным и выраженным атрофическим гастритом соответственно [58]. В общенациональном когортном исследовании в Нидерландах ежегодный уровень заболеваемости раком желудка составил 0,1; 0,25; 0,6 и 6% у пациентов с атрофическим гастритом, КМ, легкой/умеренной дисплазией и выраженной дисплазией в начальной исследовательской точке соответственно [59].

Семейный анамнез рака желудка среди лиц первой степени родства связан с ускоренным прогрессированием гастрита [60]. Курение, высокое потребление соли и употребление алкоголя в больших количествах связаны с увеличением риска в 1,7; 2,9 и 1,1 раза соответственно [54, 55]. Выяснение этиологии и естественного течения (эволюции) рака желудка может обеспечить профилактические меры для пациентов и их родственников.

*2.4.6. Пациентам с эндоскопическими результатами, которые свидетельствуют о высоком риске развития рака, или III–IV стадией OLGA/OLGIM, и/или распространенной неполной КМ рекомендуется динамическое наблюдение с эндоскопическим/морфологическим исследованием с интервалом один раз в три года или в соответствии с локальными рекомендациями (уровень согласия: полное согласие – 78%, согласие с незначительными возражениями – 11%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).*

*Комментарий.* Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка [52]. Однако пациенты, у которых уже развился атрофический гастрит, вероятно, сохраняют уровень риска, аналогичный тому, кото-

рый существовал на момент эрадикации *H. pylori*. В систематическом обзоре и метаанализе сообщается, что частота возникновения рака желудка при атрофическом гастрите и КМ составляет 2,25 (95% ДИ 1,67–2,90) и 7,58 (95% ДИ 4,10–11,91) на 1000 человеко-лет в Азии и 0,74 (95% ДИ 0,13–1,71) и 1,72 (95% ДИ 0,36–3,70) на 1000 человеко-лет в Европе соответственно [61].

Роль эндоскопического исследования при динамическом наблюдении таких пациентов заключается в выявлении предраковых изменений и карциномы желудка на ранней стадии с целью предотвращения развития или снижения уровня смертности от рака. В европейском исследовании долгосрочного наблюдения ни у одного пациента с OLGA/OLGIM 0–II стадии не развился рак желудка в течение 51 месяца наблюдения [62]. Таким образом, эндоскопическое наблюдение каждые три года для пациентов со стадией III–IV, оцененной по OLGA/OLGIM, представляется достаточным в регионах с низким и средним уровнем заболеваемости раком желудка [63].

Пациенты с дисплазией низкой/высокой степени или ранним раком желудка после эндоскопической резекции слизистой оболочки (мукозальной резекции) или эндоскопической подслизистой диссекции остаются в группе риска по развитию синхронного или метасинхронного рака желудка, при этом частота заболеваемости составляет от 7,7 до 33,9 на 1000 человеко-лет [64]. Интервал эндоскопического наблюдения после эндоскопической мукозальной резекции в один год, пять лет или 10 лет оказался экономически эффективным для азиатских пациентов, а пять лет или 10 лет был экономически эффективным для пациентов латиноамериканского происхождения в США [65].

## 2.5. Аутоиммунный гастрит

Доля иммуноопосредованных заболеваний во всем мире растет параллельно со снижением заболеваемости инфекционными заболеваниями. АИГ рассматривается в качестве примера воспалительного заболевания желудка, связанного с организмом человека. Первоначальное иммуноопосредованное воспаление кислотопродуцирующей слизистой оболочки (то есть неатрофический АИГ) обычно прогрессирует до атрофии слизистой оболочки с характерным топографическим фенотипом (атрофия тела) и наличием специфических серологических реакций. Атрофия слизистой оболочки приводит к прогрессирующему снижению секреции кислоты, что вызывает гиперплазию ECL-клеток и может перерасти в НЭО первого типа (см. раздел 2.1.4).

Значительно повышенный риск развития нейроэндокринной неоплазии подтверждает необходимость наблюдения за пациентами с атрофическим АИГ [66].

*2.5.1. АИГ – хроническое иммуноопосредованное заболевание с поражением париетальных клеток. Воспаление и атрофия ограничиваются кислотопродуцирующей слизистой оболочкой, что на поздних стадиях*

приводит к нарушению или отсутствию секреции кислоты (уровень согласия: полное согласие – 92%, согласие с незначительными возражениями – 8%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* АИГ – это хронический гастрит, связанный с факторами хозяина, возникает в результате «первичной аутоиммунной реакции», направленной на париетальные клетки желудка (см. табл. 1 и 2). Расположение аутоантигена-мишени ограничивает воспалительное поражение слизистой оболочки тела желудка; реже, при увеличении протяженности кислотопродуцирующих желез, воспаление распространяется дистальнее, на область угла желудка (см. разделы 2.3.1; 2.3.4) [17].

Этиология и патогенез «первичного АИГ» до сих пор неясны. Основной мишенью аутоантигена является  $H^+/K^+$ -АТФаза (протонный насос) и ее  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы [67], которые служат мишенью как для антипариетальных клеточных аутоантител [68], так и для аутореактивных Т-клеток [69]. *In vivo*, вероятно, основная патогенетическая роль в АИГ может быть приписана аутореактивным Т-хелперам и цитотоксическим клеткам, повышающим уровень провоспалительных цитокинов, как предполагалось в экспериментах *ex vivo* [69]. Однако точный триггер экспансии этих аутореактивных клонов неизвестен.

Гистопатологическим маркером заболевания является его морфологически подтвержденное ограничение пределами кислотопродуцирующей слизистой оболочки. Текущая или предшествующая инфекция *H. pylori*, при которой поражена слизистая оболочка антрального отдела, может маскировать избирательное поражение тела желудка, приводя к развитию атрофии СОЖ в обоих отделах желудка. Стереотипный характер динамики течения АИГ включает неатрофические и атрофические изменения СОЖ [70]. Однако в большинстве случаев клинико-морфологический диагноз ставится только на поздних стадиях заболевания, когда атрофия желез тела желудка уже состоялась и функциональные изменения стали очевидными.

Диагноз АИГ устанавливается с помощью серологических исследований (аутоантител к париетальным клеткам, внутреннему фактору Касла, пепсиногенам как маркерам прогрессирующей атрофии, гастрина-17), ЭГДС и характерной морфологической картины (см. разделы 2.5.3 и 2.5.4) [71]. Гипоацидность желудка приводит к потере внутреннего фактора с мальабсорбцией железа и витамина  $B_{12}$  и в конечном итоге к пернициозной мегалобластной анемии (см. раздел 2.5.5). Мальабсорбция микроэлементов способствует возникновению опасных для жизни и необратимых осложнений.

**2.5.2. Распространенность АИГ различна и, вероятно, растет, особенно в западных популяциях. Эта тенденция должна быть подтверждена в дальнейших хорошо спланированных популяционных исследованиях, исключая текущую или предшествующую коморбидность с *H. pylori*** (уровень согласия: полное

согласие – 77%, согласие с незначительными возражениями – 23%, качество доказательств – С, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* АИГ является частью спектра аутоиммунных состояний, и его распространенность гораздо выше у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, в частности аутоиммунным тиреоидитом и сахарным диабетом первого типа. Среди таких пациентов распространенность АИГ составляет от 10 до 40% [72, 73]. Гистопатологические изменения (атрофия и КМ, нодулярная или линейная гиперплазия ECL-клеток) остаются основой для диагностики АИГ. Необходимость проведения эндоскопического исследования с забором биопсийного материала для подтверждения диагноза исключает возможность проведения крупных популяционных исследований. В связи с этим для оценки могут быть использованы различные суррогатные диагностические маркеры [74, 75]. К ним относятся сывороточные антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору, сывороточный уровень пепсиногенов и гастрина. Исследования, основанные на оценке распространенности АИГ по уровню кобаламина и пернициозной анемии (оба – поздние проявления), обладают низкой чувствительностью. Несмотря на эти методологические трудности, некоторые исследования показали, что распространенность АИГ составляет от 0,1 до 2% в общей популяции [76] и может быть выше у лиц старше 60 лет и среди женщин [70].

Считается, что АИГ не связан с карциномой желудка, за исключением случаев одновременного или предшествующего инфицирования *H. pylori* [77]. Однако существует определенный риск развития НЭО желудка, связанный с постоянным повышением уровня гастрина в сыворотке крови.

**2.5.3. Диагноз аутоиммунного атрофического гастрита может быть поставлен с высокой степенью достоверности на основании эндоскопических, гистопатологических и серологических данных** (уровень согласия: полное согласие – 85%, согласие с незначительными возражениями – 15%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* АИГ включает неатрофическую и атрофическую стадии [78]. Из-за скудности клинических признаков и симптомов неатрофическая стадия АИГ распознается редко [79]. При переходе от неатрофической к атрофической стадии клинические проявления усиливаются по мере развития серологических, эндоскопических и гистопатологических изменений СОЖ.

Морфологические изменения наиболее специфичны и могут быть использованы как надежные для постановки диагноза. Серологические и гематологические данные полезны для подтверждения диагноза (см. раздел 2.5.5). Гипохлоридрия препятствует всасыванию железа, что приводит к железодефицитной анемии; дефицит внутреннего фактора и дефицит кобаламина (витамина  $B_{12}$ ) лежат в основе мегало-

бластной анемии, дегенерации дорсальных и боковых столбов спинного мозга вследствие демиелинизации, в дальнейшем приводящей к выраженным неврологическим проявлениям [80].

Наиболее чувствительным сывороточным тестом при АИГ является выявление антител к париетальным клеткам, однако их отсутствие, часто встречающееся у пожилых людей, не исключает АИГ [71]. Обнаружение антител к внутреннему фактору, низкого уровня пепсиногена или высокого уровня гастрина помогает поставить диагноз, но их чувствительность и специфичность низки и должны быть сопоставлены с эндоскопическими и морфологическими находками (см. раздел 2.5.5) [63].

Гистопатологическая картина АИГ характеризуется потерей кислотопродуцирующих желез, сопровождающейся хроническим воспалением и замещением их соединительной тканью. Исчезновение желез тела желудка также сопровождается двумя типами метапластической трансформации – псевдопилорической и КМ [81]. КМ при этом в основном характеризуется полным фенотипом (см. раздел 2.4.6) [82]. Выраженный атрофический гастрит при аутоиммунном воспалении обычно характеризуется гиперпластическими полиповидными изменениями (редко ассоциированными с аденомами пилорических желез) и линейной или узелковой (микронодулярной) гиперплазией ECL-клеток [83, 84].

*2.5.4. Предполагается, что у некоторой группы пациентов *H. pylori* может запускать аутоиммунный процесс, приводящий к атрофии слизистой оболочки тела желудка* (уровень согласия: полное согласие – 96%, согласие с незначительными возражениями – 4%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Существуют надежные свидетельства того, что первичный АИГ (не связанный с *H. pylori*) является реально существующей нозологической единицей. Во множестве серий наблюдений сообщается о более высокой частоте первичного АИГ, особенно в странах с низкой распространенностью инфекции *H. pylori* [70]. Кроме того, АИГ гораздо чаще встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, болезнью Аддисона, витилиго, целиакией и другими аутоиммунными заболеваниями и у тех, кто имеет гаплотипы *HLA-DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*04*, обычно ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями [85]. Роль *H. pylori* в патогенезе АИГ до сих пор обсуждается, но есть доказательства того, что у части пациентов *H. pylori* может запускать аутоиммунный процесс, приводящий к атрофии слизистой оболочки тела желудка («вторичный» АИГ). Это может быть связано с перекрестной реактивностью между *H. pylori*-индуцированными антителами и антигенами протонной помпы в париетальных клетках (антигенной мимикрией) [86]. Согласно этой теории, по крайней мере в ряде случаев *H. pylori* может выступать

в качестве триггера воспалительного процесса, сдвигая его в сторону опосредованного аутоиммунной реакцией повреждения слизистой оболочки тела желудка. Эта гипотеза была подтверждена в крупном популяционном исследовании, показавшем, что одновременная или предшествующая инфекция *H. pylori* часто встречается у пациентов с АИГ и что антитела к париетальным клеткам могут быть выявлены у пациентов, инфицированных *H. pylori* [87].

*2.5.5. Диагноз АИГ устанавливается при проведении гастроскопии с раздельным взятием биопсийного материала из антрума и тела желудка. Наиболее чувствительным серологическим тестом при АИГ является обнаружение антител к париетальным клеткам* (уровень согласия: полное согласие – 92%, согласие с незначительными возражениями – 8%, качество доказательств – А, сила рекомендации – 1).

*Комментарий.* Для морфологической диагностики АИГ необходимо взять биопсийный материал из антрального отдела и тела желудка в отдельные флаконы (топографически идентифицированные пробы биопсийным материалом). На ранней стадии при неатрофическом АИГ все отделы слизистой оболочки могут эндоскопически выглядеть в пределах нормы [78]. В последующей атрофической фазе при эндоскопическом исследовании могут быть обнаружены признаки атрофии в кислотопродуцирующей слизистой оболочке (дне и теле желудка), сглаживание рельефа СОЖ, бледная и тонкая слизистая оболочка, в которой видны подслизистые капиллярные сосуды [63].

Воспаление в теле желудка и атрофия связаны со спектром гиперпластических изменений ECL-клеток, от линейной и узелковой гиперплазии до опухолевой прогрессии с развитием НЭО первого типа (см. раздел 2.5.3). У пациентов с АИГ роль OLGA/OLGIM в прогнозировании эпителиальных неопластических поражений желудка необходимо изучить дополнительно. Поскольку при первичном АИГ антрум не затрагивается, стадия OLGA у таких пациентов никогда не превышает стадию II. Стадии III–IV убедительно свидетельствуют о предшествующей инфекции *H. pylori*, которая привела к атрофическим поражениям антрума (см. раздел 2.5.7). У этих пациентов с АИГ, имеющих высокую стадию OLGA (связанную с влиянием *H. pylori*), риск развития неоплазии желудка оценивается в диапазоне от 6,3 до 25% [88]. В связи с отсутствием или скудностью симптомов на ранних стадиях АИГ значительная диагностическая задержка может привести к развитию опасных для жизни и необратимых осложнений [70]. Мальабсорбция микроэлементов при АИГ обуславливает широкий спектр клинических проявлений на поздней стадии при прогрессирующем течении заболевания (см. раздел 2.5.3).

*2.5.6. Измерение уровней пепсиногена I, гастрин-17 и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II в сыво-*

ротке крови являются наиболее точными серологическими тестами для скрининга АИГ на стадии выраженных (поздних) атрофических изменений СОЖ (уровень согласия: полное согласие – 79%, согласие с незначительными возражениями – 21%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

**Комментарий.** Британское общество гастроэнтерологов рекомендовало не использовать биомаркеры в качестве скрининговых инструментов в регионах с низким уровнем заболеваемости аденокарциномой желудка, например, в Великобритании [89]. Такие серологические биомаркеры, как соотношение пепсиногенов I и II, гастрин-17 в сыворотке крови и антитела к *H. pylori*, уже давно применяются, по отдельности или в комбинации, для выявления атрофического гастрита на поздних (выраженных) стадиях [90]. В обсервационном исследовании, в котором оценивали скрининговые тесты у 28 японских пациентов с морфологически подтвержденным АИГ, положительная прогностическая ценность составила 78,6% для уровня гастрин-17 в сыворотке > 172 пг/мл или при значениях точки отсечения пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II в 14,5 нг/дл и 2,1 соответственно [91]. Вместе с тем необходимы дальнейшие проспективные исследования с включением пациентов, страдающих АИГ, с использованием неинвазивных биомаркеров для определения оптимального долгосрочного ведения таких пациентов.

**2.5.7. У пациентов с АИГ следует рассматривать возможность проведения эндоскопического наблюдения. На основании ограниченных данных предлагается интервал в 3–5 лет между исследованиями** (уровень согласия: полное согласие – 79%, согласие с незначительными возражениями – 18%, качество доказательств – В, сила рекомендации – 1).

**Комментарий.** Риск развития нейроэндокринной неоплазии при АИГ связан с повышением уровня гастринина в сыворотке крови (как косвенного показателя атрофии желез тела желудка), способствующим пролиферации нейроэндокринных клеток и потенциально приводящим к развитию НЭО первого типа (также ранее называемых карциноидами желудка) [92]. Оптимальный интервал для эндоскопического наблюдения за пациентами с АИГ не был согласован. В одном небольшом проспективном исследовании был сделан вывод о том, что четырехлетние интервалы являются безопасными и достаточными для выявления ранних неопластических поражений СОЖ [93]. В европейских рекомендациях MAPS II сообщается, что интервалы для эндоскопического наблюдения должны основываться на наличии эпителиальных предраковых изменений с акцентом на наличие эндоскопически или морфологически выявляемых поражений [22].

Исходя из имеющихся данных о незначительном риске развития злокачественных новообразований желудка, связанных с первичным АИГ, предлагается проводить эндоскопическое исследование с биопсией с интервалом 3–5 лет, что больше подходит для раннего выявления НЭО, а не для вторичной профилактики рака желудка.

## Заключение

В данной статье представлены положения консенсуса RE.GA.IN., определяющие понятия нормы, гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и аутоиммунного гастрита. Благодаря научно обоснованному подходу к отбору и обработке первичных данных ученые и клиницисты, принимавшие участие в обсуждении и разработке консенсуса, создали документ, необходимый для улучшения клинической практики ведения больных гастритом. ☉

## Литература

- Misiewicz J.J. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. J. Gastroenterol. Hepatol. 1991; 6 (3): 207–208.
- Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am. J. Surg. Pathol. 1996; 20 (10): 1161–1181.
- Li Y., Choi H., Leung K., et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2023; 8 (6): 553–564.
- Rugge M., Genta R.M., Di Mario F., et al. Gastric cancer as preventable disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 15 (12): 1833–1843.
- Bessede E., Megraud F. Microbiota and gastric cancer. Semin. Cancer Biol. 2022; 86 (Pt 3): 11–17.
- Thaker A.M., Phan J., Ge P.S., Muthusamy V.R. Driving quality in advanced endoscopy. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20 (12): 2675–2659.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of Helicobacter pylori infection: 29 the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; gutjnl-2022-327745.
- Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative—updating the updates. Gut. 2024; 73: 407–441.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality 36 of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008; 336 (7650): 924–926.
- Jackson R. The Distinction between connotative and non-connotative names. Mind. 1933; 42 (168): 444–472.
- Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E., et al. The stomach in health and disease. Gut. 2015; 64 (10): 1650–1668.
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. Gut. 2015; 64 (9): 1353–1367.
- Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M., et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022; 71 (8): 1488–1514.

14. Glover B., Teare J., Patel N. A systematic review of the role of non-magnified endoscopy for the assessment of *H. pylori* infection. *Endosc. Int. Open*. 2020; 8 (2): E105–E114.
15. Gocht A., Schumacher U. Description of the normal gastric mucosa in anatomy education: how many leukocytes are acceptable? *Clin. Anat.* 2023; 36 (3): 441–446.
16. Nakajima S., Watanabe H., Shimbo T., et al. Incisura angularis belongs to fundic or transitional gland regions in *Helicobacter pylori*-naive normal stomach: sub-analysis of the prospective multi-center study. *Dig. Endosc.* 2021; 33 (1): 125–132.
17. Wada Y., Nakajima S., Kushima R., et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: a case series of 22 Japanese patients. *Virchows Arch.* 2021; 479 (1): 169–178.
18. Dayharsh J., Burgart L.Q. A Column. *Cap Today*. College of American Pathologists. 2001. [http://www.captodayonline.com/Archives/q\\_and\\_a/qa\\_0701.html](http://www.captodayonline.com/Archives/q_and_a/qa_0701.html)
19. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (7): 1249–1259.
20. Rugge M., Correa P., Di Mario F., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40 (8): 650–658.
21. Dinis-Ribeiro M., Kuipers E.J. Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy. *Endoscopy*. 2015; 47 (6): 533–537.
22. 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 (4): 365–388.
23. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (8): 1458.
24. Zhou M.J., Huang R.J. Catching up with the world: pepsinogen screening for gastric cancer in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2022; 31 (7): 1257–1258.
25. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019; 51 (6): 515–521.
26. Liu W., Wang T., Zhu M., Jin G. Healthy diet, polygenic risk score, and upper gastrointestinal cancer risk: a prospective study from UK biobank. *Nutrients*. 2023; 15 (6): 1344.
27. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
28. Malfertheiner P., Camargo M.C., El-Omar E., et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023; 9 (1): 19.
29. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020; 69 (12): 2093–2112.
30. Malfertheiner P. Diagnostic methods for *H. pylori* infection: choices, opportunities and pitfalls. *United European Gastroenterol. J.* 2015; 3 (5): 429–431.
31. Latorre G., Ignacio Vargas J, Shah S.C., et al. Implementation of the updated Sydney system biopsy protocol improves the diagnostic yield of gastric preneoplastic conditions: Results from a real-world study. *Gastroenterol Hepatol*. 2023; S0210-5705(23)00391-6.
32. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (6): 458–464.
33. Bisschops R., Areia M., Coron E., et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016; 48 (9): 843–864.
34. Uedo N., Yao K. Endoluminal diagnosis of early gastric cancer and its precursors: bridging the gap between endoscopy and pathology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 908: 293–316.
35. Iyer P., Moslim M., Farma J.M., Denlinger C.S. Diffuse gastric cancer: histologic, molecular, and genetic basis of disease. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5: 52.
36. Arslan Pagnini C., Rugge M. Gastric cancer: problems in histological diagnosis. *Histopathology*. 1982; 6 (4): 391–398.
37. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396 (10251): 635–648.
38. Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J., et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71 (7): 1150–1158.
39. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric. Cancer*. 2018; 21 (4): 579–587.
40. Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *J. Pathol.* 2018; 245 (2): 132–137.
41. Lahner E., Zagari R.M., Zullo A., et al. Chronic atrophic gastritis: natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig. Liver Dis.* 2019; 51 (12): 1621–1632.
42. Correa P., Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007; 133 (2): 659–672.
43. Rugge M., Di Mario F., Cassaro M., et al. Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology*. 1993; 22 (1): 9–15.
44. Kuipers E.J., Klinkenberg-Knol E.C., Festen H.P., Meuwissen S.G. Lansoprazole, *H. pylori*, and atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1997; 113 (6): 2018–2019.

45. Rugge M., Genta R.M., Bricca L., Savarino E. Not all autoimmune gastritis are created the same. *Gastroenterol. Res.* 2021; 14 (6): 348–349.
46. Hamashima C. Forthcoming step in gastric cancer prevention: how can risk stratification be combined with endoscopic screening for gastric cancer? *Gut Liver.* 2022; 16 (6): 811–824.
47. Kodama M., Murakami K., Okimoto T., et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion.* 2012; 85 (2): 126–130.
48. Fukuda K., Kodama M., Mizukami K., et al. Analysis of long-term serological and histological changes after eradication of Helicobacter pylori. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2022; 71 (2): 151–157.
49. Lee S.Y. Endoscopic gastritis, serum pepsinogen assay, and Helicobacter pylori infection. *Korean J. Intern. Med.* 2016; 31 (5): 835–844.
50. Cho J.H., Jeon S.R., Jin S.Y., Park S. Analysis of factors associated with recovery of the serum pepsinogen ratio after Helicobacter pylori eradication: a long-term follow-up study in Korea. *Scand. J. Gastroenterol.* 2019; 54 (11): 1306–1314.
51. El-Zimaity H.M., Graham D.Y. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum. Pathol.* 1999; 30 (1): 72–77.
52. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016; 150 (5): 1113–24 e5
53. Kim S.R., Kim K., Lee S.A., et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose(-) response meta-analysis. *Nutrients.* 2019; 11 (4): 826.
54. Ladeiras-Lopes R., Pereira A.K., Nogueira A., et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008; 19 (7): 689–701.
55. He Z., Zhao T.T., Xu H.M., et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017; 8 (48): 84459–84472.
56. Buckland G., Travier N., Huerta J.M., et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int. J. Cancer.* 2015; 137 (3): 598–606.
57. Bair M.J., Chuang S.L., Lei W.Y., et al. Planning mass eradication of Helicobacter pylori infection for indigenous Taiwanese peoples to reduce gastric cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35 (4): 609–616.
58. Shichijo S., Hirata Y., Niikura R., et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. *Gastrointest. Endosc.* 2016; 84 (4): 618–624.
59. de Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W., et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008; 134 (4): 945–952.
60. Nishizawa T., Suzuki H., Sakitani K., et al. Family history is an independent risk factor for the progression of gastric atrophy among patients with Helicobacter pylori infection. *United European Gastroenterol. J.* 2017; 5 (1): 32–36.
61. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0219865.
62. Den Hollander W.J., Holster I.L., den Hoed C.M., et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut.* 2019; 68 (4): 585–593.
63. Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA Clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology.* 2021; 161 (4): 1325–1332 e7.
64. Li D., Bautista M.C., Jiang S.F., et al. Risks and predictors of gastric adenocarcinoma in patients with gastric intestinal metaplasia and dysplasia: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (8): 1104–1113.
65. Canakis A., Pani E., Saumoy M., Shah S.C. Decision model analyses of upper endoscopy for gastric cancer screening and preneoplasia surveillance: a systematic review. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820941662.
66. Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Graham D.Y. Steps forward in understanding gastric cancer risk. *Gut.* 2023; 72 (9): 1802–1803.
67. Karlsson F.A., Burman P., Loof L., Mardh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase of the stomach. *J. Clin. Invest.* 1988; 81 (2): 475–479.
68. Callaghan J.M., Khan M.A., Alderuccio F., et al. Alpha and beta subunits of the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase are concordantly targeted by parietal cell autoantibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity.* 1993; 16 (4): 289–295.
69. D'Elis M.M., Bergman M.P., Azzurri A., et al. H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-atpase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology.* 2001; 120 (2): 377–386.
70. Miceli E., Vanoli A., Lenti M.V., et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 50 (11–12): 1172–1180.
71. Conti L., Lenti M.V., Di Sabatino A., et al. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. *Dig. Liver Dis.* 2020; 52 (11): 1310–1340.
72. Venerito M., Radunz M., Reschke K., et al. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (7): 686–693.
73. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018; 89 (8-S): 100–103.
74. Esposito G., Dottori L., Pivetta G., et al. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency. *Nutrients.* 2022; 14 (8): 1672.
75. Green R., Allen L.H., BJORKE-MONSEN A.L., et al. Vitamin B(12) deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17040.

76. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211038771.
77. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., Graham D.Y. Letter: gastric cancer and pernicious anaemia – often *Helicobacter pylori* in disguise. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37 (7): 764–765.
78. Kotera T., Yamanishi M., Kushima R., Haruma K. Early autoimmune gastritis presenting with a normal endoscopic appearance. *Clin. J. Gastroenterol.* 2022; 15 (3): 547–552.
79. Kishikawa H., Nakamura K., Ojio K., et al. Relevance of pepsinogen, gastrin, and endoscopic atrophy in the diagnosis of autoimmune gastritis. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 4202.
80. Htut T.W., Thein K.Z., Oo T.H. Pernicious anemia: pathophysiology and diagnostic difficulties. *J. Evid. Based Med.* 2021; 14 (2): 161–169.
81. Coati I., Fassan M., Farinati F., et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (42): 12179–12189.
82. Kodama M., Okimoto T., Ogawa R., et al. Endoscopic atrophic classification before and after *h. pylori* eradication is closely associated with histological atrophy and intestinal metaplasia. *Endosc. Int. Open.* 2015; 3: E311–317.
83. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (9): 529–541.
84. Chen Z.M., Scudiere J.R., Abraham S.C., Montgomery E. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (2): 186–193.
85. Lahner E., Spoleтини M., Buzzetti R., et al. HLA-DRB1\*03 and DRB1\*04 are associated with 21 atrophic gastritis in an Italian population. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42 (12): 854–859.
86. Negrini R., Savio A., Poiesi C., et al. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology.* 1996; 111 (3): 655–665.
87. Fong T.L., Dooley C.P., Dehesa M., et al. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology.* 1991; 100 (2): 328–332.
88. Esposito G., Dilaghi E., Cazzato M., et al. Endoscopic surveillance at 3 years after diagnosis, according to European guidelines, seems safe in patients with atrophic gastritis in a low-risk region. *Dig. Liver Dis.* 2021; 53 (4): 467–473.
89. Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E., et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J. Clin. Pathol.* 1980; 33 (8): 711–721.
90. Zagari R.M., Rabitti S., Greenwood D.C., et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46 (7): 657–667.
91. Wada Y., Nakajima S., Mori N., et al. Evaluation of screening tests for autoimmune gastritis in histopathologically confirmed Japanese patients, and re-evaluation of histopathological classification. *BMC Gastroenterol.* 2022; 22 (1): 179.
92. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of gastric neoplasms arising from autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a systematic review and case reports. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (3): 1062.
93. Lahner E., Caruana P., D'Ambra G., et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest. Endosc.* 2001; 53 (4): 443–448.

## Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, *Helicobacter pylori*-Associated and Autoimmune Gastritis

D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>, S.I. Mozgovoy, PhD, Prof.<sup>4</sup>, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS<sup>4</sup>, O.V. Gaus, PhD<sup>4</sup>, I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS<sup>2</sup>

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

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

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

<sup>4</sup> Omsk State Medical University

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

*The most relevant topics related to gastritis were addressed in the work of the international group for the study of gastritis in clinical practice – Real-World Gastritis Initiative (RE.GA.IN.), from the revision of the definition of the disease to clinical diagnosis and assessment of prognosis.*

*The RE.GA.IN. interdisciplinary consensus brought together gastritis scholars from five continents. After active debates on the most controversial aspects, the RE.GA.IN. consensus summarised the existing scientific evidence in order to develop patient-centred, evidence-based key messages to assist specialist physicians in their daily clinical practice. The ultimate goal of RE.GA.IN. was and remains to contribute to the further improvement of the clinical management of patients with gastritis. This article presents the RE.GA.IN. consensus statements defining the concepts of normality, current concepts of *H. pylori*-associated gastritis and autoimmune gastritis.*

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, gastric precancer, autoimmune gastritis





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

**4–5 июня 2024**

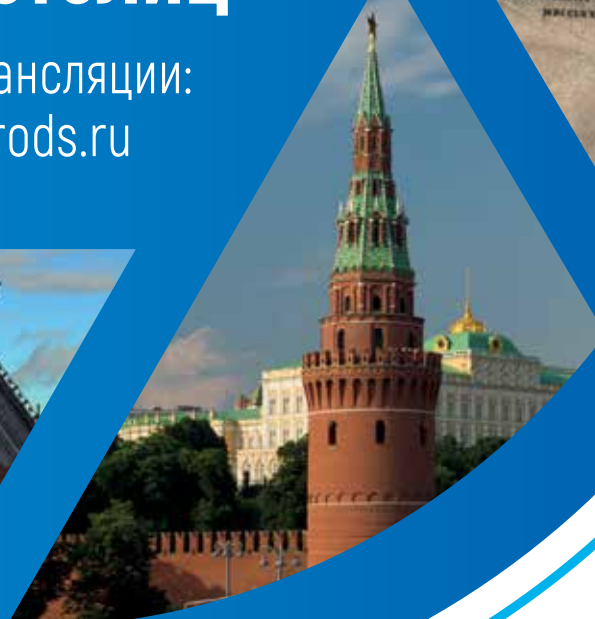
Научно-практическая  
конференция  
с международным участием

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

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



ПЕТРО ВЕЛИКИЙ  
КАТАРИНА ВЕЛИКАЯ  
ИМПЕРАТРИЦА



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

# Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите

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

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

Для цитирования: Решетняк В.И., Маев И.В. Механизм повреждения мелких холангиоцитов при первичном билиарном холангите. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 72–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-72-84

*Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, относящееся к холангиопатиям. На уровне мелких желчных протоков факторами защиты билиарных эпителиальных клеток (БЭК, холангиоцитов) от цитотоксического действия желчных кислот служит бикарбонат ( $\text{HCO}_3^-$ ). Открытие повышенной активности X-сцепленной микро-РНК 506 (miR-506) в холангиоцитах пациентов с ПБХ приводит к снижению экспрессии и активности  $\text{InsP}_3\text{R}_3$  и АЕ2, нарушению секреции  $\text{HCO}_3^-$ , изменению рН внутри БЭК и в протоках, а также потенциально объясняет преобладание этого заболевания у женщин. Изменение внутри- и внеклеточного рН при ПБХ способствует поступлению и накоплению желчных кислот в холангиоцитах. Внутриклеточное накопление гидрофобных желчных кислот приводит к сольбилизации фосфолипидов и холестерина из мембранных структур и запускает ускоренное старение и апоптоз БЭК с постепенным развитием пролиферации и дуктулопении. Разрушение желчными кислотами мембран митохондрий приводит к высвобождению и деградациии пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса. Наличие липоевой кислоты в Е2-субъединице ПДГ приводит к ее модификации желчными кислотами с потерей иммунной толерантности и появлением серологической реактивности этого комплекса. Презентация лимфоцитам иммуномодифицированного Е2 ПДГ-комплекса сопровождается стимулированием субпопуляции Т-клеток и специфическим продуцированием антимитохондриальных аутоантител (АМА). ПДГ функционирует в каждой клетке и необходим для превращения пирувата в ацетил-КоА, который включается в цикл Кребса и крайне важен для получения энергии аденозинтрифосфатов (АТФ). Аутоантитела при этом способны реагировать с Е2 ПДГ в митохондриях практически любых клеток, что ведет к развитию энергетической недостаточности питания. Обзор посвящен рассмотрению молекулярных механизмов развития повреждений БЭК у пациентов с ПБХ, что позволяет выдвинуть гипотезу, объясняющую механизм повреждения мелких холангиоцитов, возникновения дуктулопении, образования АМА, развития слабости, недомогания и быстрой утомляемости уже в бессимптомной стадии заболевания.*

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, антимитохондриальные аутоантитела, микро-РНК 506, инозитол-1,4,5-трисфосфатный рецептор 3-го типа, хлор/бикарбонатный анионообменник 2, «билиарный бикарбонатный зонтик», дигидролипоилтрансациетилаза пируватдегидрогеназного комплекса

## Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – это хроническое холестатическое прогрессирующее заболевание печени, протекающее с деструкцией, некрозом и/или апоптозом эпителия мелких внутридольковых и септальных желчных протоков, с формированием аутоиммунного компонента, в терминальной стадии которого развивается цирроз печени [1–3]. Первичному билиарному холангиту предшествует длительный бессимптомный период [1, 2]. В это время отсутствуют какие-либо физикальные признаки заболевания. Клинически может проявляться слабостью и недомоганием. Обнаружение в этот период антимитохондриальных аутоантител (АМА) в сыворотке крови в титре 1:40 и выше служит патогномичным маркером развития ПБХ. Тот факт, что АМА обнаруживаются за много месяцев до появления клинических признаков ПБХ, указывает на их первичную патогенетическую роль, а не на вторичное явление, возникающее как следствие холестаза [4, 5]. При этом большинство исследователей подчеркивают отсутствие корреляции титра АМА с активностью и продолжительностью заболевания [4–7]. Раскрытие причин и механизмов повреждения мелких холангиоцитов и механизмов образования АМА может способствовать пониманию патогенеза развития клинических, морфологических, биохимических и иммунологических признаков ПБХ. Антимитохондриальные антитела не являются строго специфичными для ПБХ [4]. Их относят к иммуноглобулинам класса М (IgM), которые реагируют с множеством антигенов в митохондриях, обозначенных как М1–М9 [8]. Высокочувствительными и наиболее часто (> 95%) встречаемыми аутоантителами при ПБХ являются анти-М2 [8]. Доказано, что у пациентов с классическим течением ПБХ антигенные компоненты АМА относятся к дигидролипоилтрансацилазе (Е2-субъединица) пируватдегидрогеназного (ПДГ) комплекса (Е2 ПДГ), который локализуется на внутренней мембране митохондрий [8]. Согласно экспериментальным данным по иммунизации лабораторных животных, Е2 ПДГ в качестве рекомбинантного полипептида приводит к образованию АМА, но не к повреждению холангиоцитов [9]. Это свидетельствует о том, что АМА не являются фактором, запускающим деструкцию билиарных эпителиальных клеток (БЭК, холангиоцитов). До сих пор неясно, каким образом антиген Е2 ПДГ, находясь на внутренней мембране митохондрий, может быть мишенью иммунных эффекторных механизмов. Крайне важно понять, почему в этот процесс вовлечен антиген Е2 ПДГ клеток желчного эпителия, причем расположенного в желчных протоках мелкого и среднего размера [4]. Четкого ответа на эти вопросы до настоящего времени не существует. Ранее обсуждалась теория антигенной мимикрии.

## АМА и теория антигенной мимикрии

Пируватдегидрогеназный комплекс у прокариотов имеет структурное сходство с подобным комплексом эукариотов [10]. Было показано, что антитела, полученные из сыворотки пациентов с ПБХ, вступают

в реакцию с дрожжевыми и бактериальными белками [11, 12]. В связи с этим было высказано предположение, что АМА при ПБХ возникают вследствие перекрестной реактивности к экзогенным бактериальным антигенам (антигенная мимикрия) [13, 14] и что заболевание, возможно, имеет бактериальное происхождение [15]. Но никому не удалось найти четких доказательств наличия какого-либо инфекционного агента [4]. Кроме того, при классическом бактериальном антигенном воздействии на организм в первую очередь вырабатываются и повышаются в крови IgM. Спустя три-четыре недели на их место приходят иммуноглобулины G (IgG). IgM при этом могут сохраняться в организме большого до трех месяцев с последующим их снижением. Но при ПБХ уровень АМА, относящихся к IgM, не исчезает и даже не уменьшается на протяжении многолетнего развития заболевания, что в полной мере не объясняет нарушения иммунной системы и не очень укладывается в бактериальную природу антигенов, запускающих выработку АМА. Хотя при продолжительном воздействии тимуснезависимых антигенов синтез IgM может приобрести стабильный характер [16]. Но при этом требуется постоянное наличие тимуснезависимого антигена в организме пациента и снижение иммунотолерантности к нему. Вероятность того, что бактериальный антиген постоянно присутствует в организме пациентов с ПБХ и запускает выработку АМА, невелика [10].

Логичнее предположить, что это антиген собственных тканей организма человека, а именно эпителия желчевыводящих путей. Но тогда для выработки АМА у пациентов с ПБХ необходимо, чтобы Е2 ПДГ стала иммуноизмененным антигеном, покинула митохондрию, холангиоцит и встретила с иммунокомпетентными клетками, которые запустят выработку аутоантител. До настоящего времени остаются неизвестными триггеры и механизмы, запускающие эти процессы в холангиоцитах.

В последнее десятилетие появились научные данные о значении бикарбоната ( $\text{HCO}_3^-$ ) в качестве «защитного зонтика» для холангиоцитов от токсического действия желчных кислот. Показано, что при ПБХ уменьшается выработка  $\text{HCO}_3^-$ , что приводит к повышенному поступлению желчных кислот в холангиоцит (теория «дырявого бикарбонатного зонтика»). Эти данные позволили нам высказать предположение, что происходящее при этом постепенное накопление желчных кислот в БЭК, уже в асимптоматической стадии ПБХ, может служить пусковым механизмом для повреждения мелких БЭК, развития дуктулопатии, образования АМА и одного из ранних клинических признаков – слабости.

## Факторы агрессии и защиты холангиоцитов

Желчь является агрессивной средой для холангиоцитов, выстилающих внутри- и внепеченочные желчные протоки. Наличие в желчи желчных кислот, обладающих мощными детергентными свойствами, способно вызывать повреждение клеточных мембран холангиоцитов. Гидрофобные желчные кислоты проявляют ци-

токсичность ко многим типам клеток [17]. Однако эпителиальные клетки желчных протоков человека в физиологических условиях подвергаются воздействию очень высоких (миллимолярных) концентраций гидрофобных желчных кислот без признаков цитотоксичности [18]. Эта устойчивость подразумевает наличие механизмов, защищающих холангиоциты от токсического воздействия желчных кислот.

Конъюгирование желчных кислот и образование смешанных мицелл с холестерином и фосфолипидами рассматриваются в качестве защитных механизмов уже на уровне гепатоцитов, желчных капилляров и канальцев Геринга [18]. К известным факторам защиты, которые поступают в желчь в процессе ее прохождения по желчным протокам, относят выработку и секрецию муцина и бикарбоната [19]. В физиологических условиях основной функцией холангиоцитов является билиарная секреция  $\text{HCO}_3^-$  [20].  $\text{HCO}_3^-$  вырабатывается холангиоцитами на всем протяжении билиарного дерева. Выработка муциновых гликопротеидов осуществляется перибилиарными железами (ПБЖ, железы желчных протоков) [21]. ПБЖ располагаются в стенке крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков и непосредственно связаны с их просветом. Экспериментальные данные указывают на то, что гликокаликс, покрывающий апикальную поверхность мембран холангиоцитов, с гликозилированными муцинами и другими гликансодержащими мембранными гликопротеинами, стабилизирует «билиарный бикарбонатный зонтик», помогая таким образом защитить холангиоциты человека от токсичности желчных кислот [22]. Вырабатываемый ПБЖ муцин защищает холангиоциты только крупных желчных протоков [19]. Исходя из этого, холангиоциты крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков имеют двойную защиту: муцин, вырабатываемый ПБЖ, и бикарбонат. Внутридольковые, междольковые и септальные желчные протоки перибилиарных желез не содержат, что сопровождается отсутствием в них муцина [21]. В результате на уровне внутридольковых, междольковых и септальных протоков фактором защиты БЭК служит только  $\text{HCO}_3^-$ .

В физиологических условиях складывается равновесие между факторами агрессии (желчные кислоты) и защиты (секреция бикарбоната и муцина).

### Механизмы защиты холангиоцитов

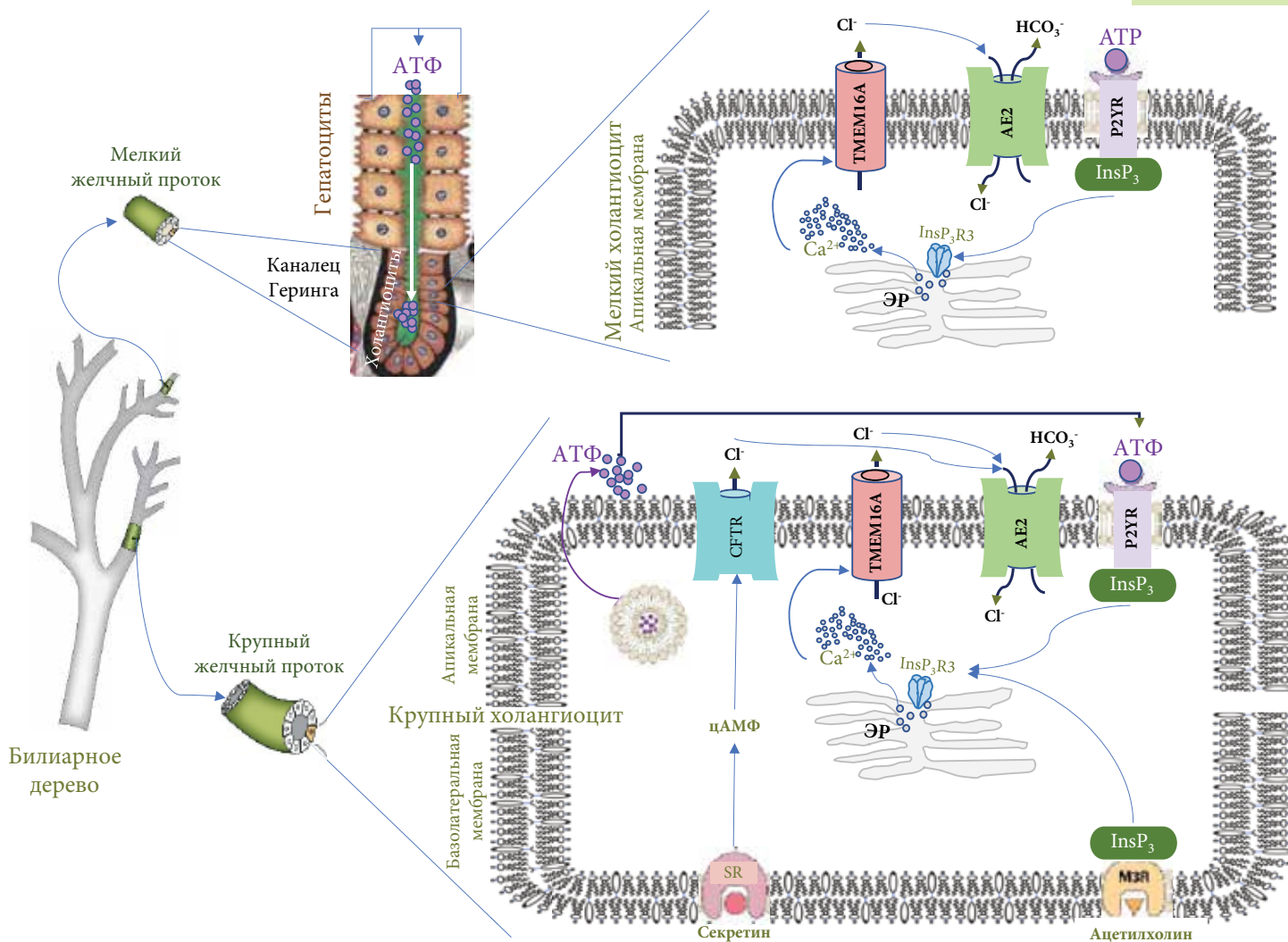
Холангиоциты представляют собой поляризованные эпителиальные клетки, которые выстилают внутри- и внепеченочные желчные протоки, а также отвечают за регулирование объема желчи, модификацию желчи и поддержание pH (щелочности) желчи [23, 24]. Холангиоциты играют важную роль в изменении состава первичной желчи вследствие секреции воды, хлора ( $\text{Cl}^-$ ) и  $\text{HCO}_3^-$  [25], а также поглощения солей желчных кислот, аминокислот и глюкозы. Выделяют мелкие и крупные холангиоциты в зависимости от их размеров и расположения в мелких и крупных желчных протоках [26]. Они по-разному участвуют в процессах секреции и абсорбции [27]. Секре-

ция  $\text{HCO}_3^-$  с желчью человека составляет 25–40% от общего объема выделяемой желчи и поддерживает физиологический pH в просвете внутрипеченочных желчных протоков [17, 28, 29].

В процессе желчеобразования в желчный капилляр поступают преимущественно конъюгированные желчные кислоты и минимальное количество неконъюгированных. В физиологических условиях как конъюгированные, так и неконъюгированные желчные кислоты секретируются в желчь гепатоцитами в анионной (депротонированной, ионизированной, имеющей отрицательный заряд) форме [30]. Бикарбонат, секретируемый холангиоцитами в просвет желчного протока, вследствие своих буферных свойств создает слабощелочной pH печеночной желчи. Это поддерживает желчные кислоты в депротонированном состоянии. Ионизированная форма желчных кислот не позволяет им проникать в БЭК в связи с наличием на апикальной поверхности цитоплазматической мембраны холангиоцитов отрицательно заряженных молекул  $\text{HCO}_3^-$  [30]. Таким образом, секреция бикарбонат-ионов защищает холангиоциты от неконтролируемого трансмембранного поступления желчных кислот, что получило название «билиарный бикарбонатный зонтик» [22]. Последний обеспечивает сохранность холангиоцитов и нормальное желчеотделение по билиарному дереву.

### Основные регуляторы выработки и секреции бикарбоната холангиоцитами

Колебания pH в желчных протоках зависят от скорости выработки бикарбоната холангиоцитами. В крупных и малых холангиоцитах сигнальные пути, регулирующие секрецию  $\text{HCO}_3^-$ , различаются [31]. В малых холангиоцитах активация секреции бикарбоната происходит вследствие билиарного АТФ, секретируемого из вышележащих гепатоцитов канальцев Геринга (рис. 1). Холангиоциты экспрессируют апикальные мембранные белки семейства пуриnergических рецепторов (P2YR), которые стимулируются аденозинтрифосфатами (АТФ) [32]. Люминальный АТФ мелких желчных протоков связывается с P2YR, стимулируя внутриклеточное высвобождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через инозитол-1,4,5-трисфосфатный рецептор третьего типа ( $\text{InsP}_3\text{R3}$ , ITPR3) [33]. В холангиоцитах  $\text{InsP}_3\text{R3}$  является основной изоформой рецептора, которая локализуется в апикальной области [31, 34] и участвует в  $\text{InsP}_3\text{R3}$ -опосредованной передаче сигналов в клетке и секреции  $\text{Ca}^{2+}$  [35].  $\text{InsP}_3\text{R3}$  являются единственными рецепторами, способствующими открытию внутриклеточных кальциевых каналов и высвобождению ионов кальция [34]. Кальций является одним из мессенджеров в холангиоците, который модулирует и регулирует такие разнообразные функции клеток, как активация ионных каналов, секреция, клеточная пролиферация, апоптоз и др. [34, 36]. Высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из субапикальных запасов в эндоплазматическом ретикулуме запускает и локально активирует трансмембранные 16A хлоридные ( $\text{Cl}^-$ ) каналы (TMEM16A) на апикальной мем-



Примечание. AE2 – хлор/карбонатный ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) анионообменник 2 (chloride/bicarbonate anion exchanger 2); TMEM16A – трансмембранный 16A хлоридный ( $\text{Cl}^-$ ) канал (transmembrane 16A chloride channels); ATP – аденозинтрифосфат; P2Y – мембранный белок семейства пуринергических рецепторов (purinergic receptor family);  $\text{InsP}_3$  – инозитол-1,4,5-трисфосфат (inositol-1,4,5-trisphosphate);  $\text{InsP}_3\text{R3}$  – инозитол-1,4,5-трисфосфатный рецептор третьего типа (inositol-1,4,5-trisphosphate receptor type 3); ЭР – эндоплазматический ретикулум; SR – рецептор секретина; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; CFTR – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator); M3R – мускариновый рецептор ацетилхолина (muscarinic acetylcholine M3 receptor);  $\text{HCO}_3^-$  – бикарбонат;  $\text{Cl}^-$  – хлор;  $\text{Ca}^{2+}$  – кальций.

Рис. 1. Схема секреции бикарбоната мелкими и крупными холангиоцитами

бране холангиоцитов (рис. 1) [36–38]. Возникающий градиент концентрации  $\text{Cl}^-$  на апикальной мембране активирует хлор/карбонатный ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) анионообменник 2 (AE2, также Slc4A2), что приводит к секреции  $\text{HCO}_3^-$  в просвет желчного протока.

В крупных холангиоцитах, кроме  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого пути секреции бикарбоната, существует дополнительный механизм, функционирующий с участием гормонов секретина и соматостатина [39] (рис. 1). Секретин вырабатывается S-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и стимулирует выработку  $\text{HCO}_3^-$  не только слизистой оболочкой самой кишки, но и холангиоцитами, а также эпителиальными клетками протоков поджелудочной железы [39]. Секретин регулирует секрецию крупными холангиоцитами  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  в желчь посредством взаимодействия с рецепторами секретина (SRs),

расположенными на базолатеральной мембране БЭК [39–42] (рис. 1).

В результате такого взаимодействия через G-белок стимулируется образование циклического АМФ (цАМФ). Последний через аденилатциклазу (AC) активирует регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), вызывая секрецию ионов  $\text{Cl}^-$  в желчный проток [28]. Возникающий градиент концентрации  $\text{Cl}^-$  на апикальной мембране холангиоцита активирует хлор/карбонатный анионообменник 2, что приводит к секреции  $\text{HCO}_3^-$  в просвет желчного протока взамен на внутриклеточное поступление ионов  $\text{Cl}^-$  в холангиоцит [20, 24, 26, 43]. Параллельно происходит поступление АТФ из холангиоцита в просвет желчного протока вследствие экзоцитоза, что стимулирует секрецию  $\text{HCO}_3^-$  по  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимому механизму [44].

Рецепторы к секретину и регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) не обнаруживаются в малых холангиоцитах. Поэтому секретин не способен стимулировать в малых холангиоцитах секрецию и поступление в желчь  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  [24]. При этом сигнальный  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый механизм секреции бикарбоната присутствует как в малых, так и в крупных типах холангиоцитов (рис. 1) [20, 24].

Соматостатин, связываясь с рецептором соматостатина (SSTR), противодействует стимулирующему действию секретина, ингибирует секрецию жидкости, тормозит выработку и поступление  $\text{HCO}_3^-$  из холангиоцитов в просвет желчного протока [45].

### Механизмы протонирования-депротонирования желчных кислот и проникновения в холангиоциты

Неконтролируемое, независимое от переносчиков, пассивное диффундирование внутрь БЭК неконъюгированных первичных желчных кислот определяется их полярностью и степенью протонирования [18, 46, 47]. Протонирование желчных кислот является экспоненциальной функцией от pH. При закислении pH печеночной желчи желчные кислоты могут подвергаться протонированию. Степень протонирования желчных кислот зависит как от их константы диссоциации (pKa), так и от pH желчи. Значения pKa для неконъюгированных первичных желчных кислот составляют 5–6 [48–50]. Конъюгация первичных желчных кислот с аминокислотами снижает pKa до значений 4–5 для конъюгатов с глицином и до 1–2 – для конъюгатов с таурином, что улучшает их растворимость в воде и снижает липофильность [48–50]. Низкие значения pKa тауриновых конъюгатов первичных желчных кислот свидетельствуют о том, что они являются более сильными кислотами, чем глициновые конъюгаты. Поэтому конъюгированные с таурином желчные кислоты будут находиться в диссоциированной (депротонированной) форме даже при кислых значениях pH желчи, в то время как глициновые конъюгаты, с более высокими значениями pKa, являются слабыми кислотами и при малейшем закислении желчи будут быстро переходить в протонированное состояние [50].

Ионизированные (депротонированные, имеющие отрицательный заряд) желчные кислоты не способны преодолеть «бикарбонатный зонтик» на внешнем лепестке апикальной цитоплазматической мембраны холангиоцитов [18, 47]. В норме незначительное количество неконъюгированных протонированных первичных желчных кислот попадает в холангиоцит. Нейтральный внутриклеточный pH способствует транспортировке неконъюгированных протонированных первичных желчных кислот далее в перибиллярное сосудистое сплетение с последующим возвращением в гепатоциты и повторным выделением в желчные капилляры [51]. Такой желчнопеченочный шунт направлен на предотвращение накопления в холангиоцитах токсичных, обладающих сильными detergentными свойствами желчных кислот [18, 47].

Конъюгированные желчные кислоты могут транспортироваться через апикальную и базолатеральную

мембраны холангиоцитов с помощью специфических транспортеров [26, 52–56].

Конъюгаты желчных кислот с глицином в печеночной желчи человека составляют 3/4 всех конъюгированных желчных кислот и имеют значение pKa, близкое к 4 [57]. При физиологическом pH 7,4 глициновые конъюгаты первичных желчных кислот, являясь относительно слабыми кислотами, будут частично протонированы (станут неполярными), что способствует их проникновению в микромолярных количествах в холангиоциты. Небольшое смещение локального pH в кислую среду в желчевыводящих протоках приведет к увеличению количества протонированных глициновых конъюгатов первичных желчных кислот. Существенное увеличение соотношения протонированных: депротонированных конъюгированных с глицином желчных кислот приведет к повышенному поступлению их в холангиоциты.

Конъюгаты желчных кислот с таурином в печеночной желчи составляют 1/4 часть всех конъюгированных желчных кислот. Они являются более сильными кислотами и имеют pKa 1–2 [57, 58], поэтому изменения pH желчевыводящих путей будут слабо влиять на их протонирование. Большая часть тауриновых конъюгатов желчных кислот будет находиться в анионной форме и не сможет поступать в холангиоциты. В связи с этим тауриновые конъюгаты первичных желчных кислот обладают меньшей токсичностью для холангиоцитов.

Активное функционирование транспортеров желчных кислот в базолатеральной мембране холангиоцита, как правило, приводит к быстрому выведению гидрофобных желчных кислот из внутриклеточного пространства и обратной доставке их в гепатоциты [59], поэтому накопление токсичных, обладающих detergentными свойствами желчных кислот в холангиоците в норме не происходит.

### Теория «дырявого бикарбонатного зонтика» при ПБХ

Исследования последнего десятилетия показывают снижение защитной роли бикарбоната при ПБХ. Активно обсуждается теория «дырявого бикарбонатного зонтика» [1, 17, 22]. Эта теория основана на ряде клинических и экспериментальных работ, показывающих недостаточное поступление  $\text{HCO}_3^-$  в желчные протоки при ПБХ, что приводит к смещению pH внутрипротоковой (печеночной) желчи в слабокислую область, а pH внутри холангиоцита – в слабощелочную область. Причины недостаточной выработки  $\text{HCO}_3^-$  холангиоцитами до настоящего времени остаются неизвестными. Обсуждается вовлеченность в этот процесс рецепторов  $\text{InsP}_3\text{R3}$  (ITPR3) и анионообменника AE2. Показано, что в биоптатах печени и мононуклеарных клетках крови пациентов с ПБХ снижена экспрессия генов  $\text{InsP}_3\text{R3}$  и AE2, что свидетельствует об их дисфункции и вовлечении в патогенез этого заболевания [60, 61]. Снижение активности  $\text{InsP}_3\text{R3}$  и AE2, а также нарушение их секреторной функции связывают с микро-РНК 506 (miR-506) [62]. Микро-РНК представляют собой небольшие неко-

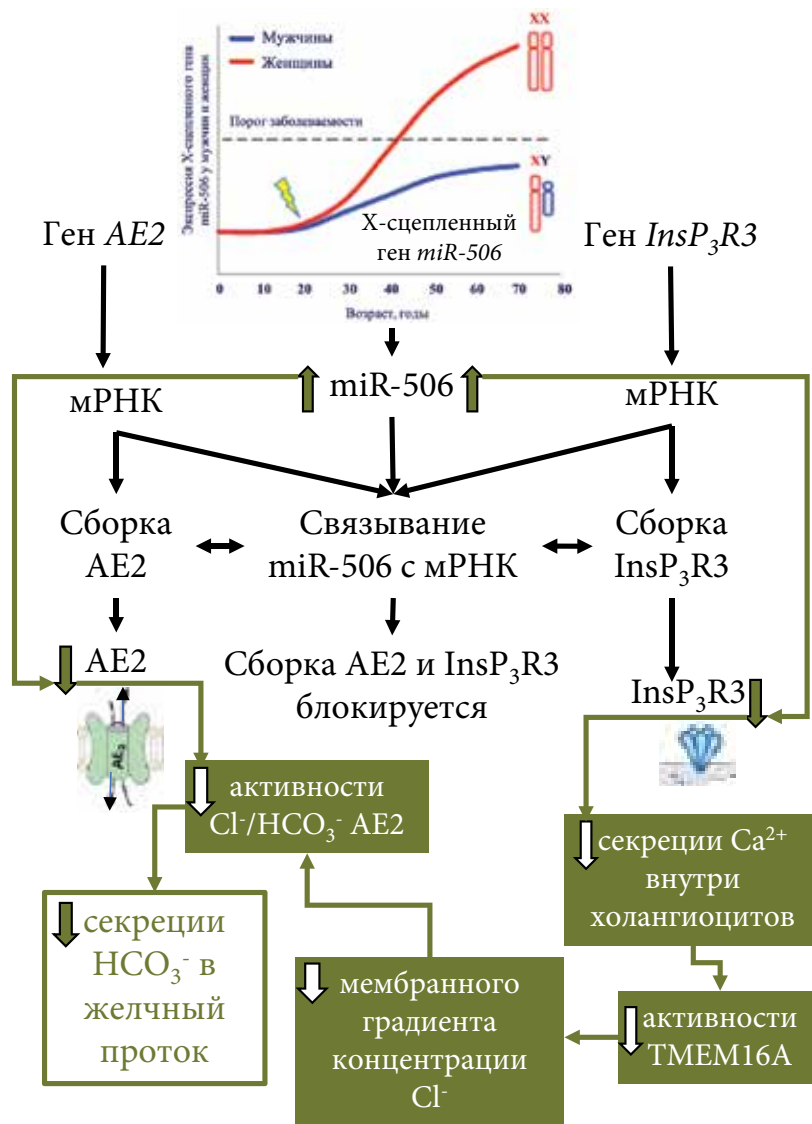
дирующие РНК длиной 22–23 нуклеотида, которые ингибируют экспрессию генов путем полного или частичного спаривания с начальными последовательностями, расположенными в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR) мРНК [62].

Области 3'-UTR мРНК  $InsP_3R$ -3 [62] и 3'UTR мРНК AE2 [63] содержат сайты связывания для miRNA-506. Последняя, связываясь с 3'UTR-областью мРНК  $InsP_3R$  и 3'UTR мРНК AE2, предотвращает трансляцию этих белков. Вследствие этого miR-506 является регулятором экспрессии  $InsP_3R$  и AE2 (рис. 2). Экспрессия miR-506, вероятно, подвержена эпигенетической регуляции и может варьировать у разных индивидуумов в результате полиморфизмов в сигнальном пути NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор каппа – усилитель легкой цепи активированных В-клеток) [30].

В холангиоцитах пациентов с ПБХ отмечается повышение количества и активности miR-506 [63]. Открытие повышенной активности X-сцепленной miR-506 в холангиоцитах пациентов с ПБХ приводит к снижению экспрессии и активности  $InsP_3R$  и AE2, а также потенциально объясняет преобладание этого заболевания у женщин [30] (рис. 2).

Снижение экспрессии и активности  $InsP_3R$  в холангиоцитах при ПБХ [64] ухудшает внутриклеточную секрецию ионов  $Ca^{2+}$  и использование его в качестве мессенджера в передаче сигналов на трансмембранный Cl канал TMEM16A [44]. О нарушении передачи сигналов  $Ca^{2+}$  в холангиоцитах при ПБХ свидетельствуют данные об отсутствии АТФ-стимуляции пуриnergических рецепторов (P2YR) на апикальной мембране [36]. Снижение кальций-зависимой активности TMEM16A на апикальной мембране холангиоцитов приводит к уменьшению секреции ионов Cl<sup>-</sup> в просвет желчных протоков, что сопровождается снижением активности хлор/бикарбонатного анионообменника 2 и нарушением секреции  $HCO_3^-$  БЭК. В моделях холангиоцитов, экспрессирующих miRNA-506, показано опосредованное  $InsP_3R$  уменьшение внутриклеточного высвобождения  $Ca^{2+}$  и снижение секреции жидкости и  $HCO_3^-$  в желчные протоки [36, 44]. Связывание miR-506 с 3'UTR мРНК AE2 также способствует снижению активности хлор/бикарбонатного анионообменника и уменьшению секреции  $HCO_3^-$  холангиоцитами (рис. 2). Холангиоциты человека, выделенные из биоптатов пациентов с ПБХ, показывают снижение активности AE2 [65]. Вследствие этого гомеостаз внутриклеточного pH (pHi) в холангиоцитах и pH в желчных протоках у пациентов с ПБХ может подвергаться изменению [30]. Изменения внутри- и внеклеточного pH при ПБХ, связанные с потерей  $InsP_3R$  и снижением активности AE2, способствуют протонированию желчных кислот, поступлению их в холангиоциты и развитию повреждения последних [44].

Деструкция билиарного эпителия мелких внутрипеченочных желчных протоков уже на ранней асимптоматической стадии ПБХ, вероятнее всего, связана с дисбалансом между факторами агрессии (желчными кислотами) и факторами защиты («бикарбонат-



Примечание.  $InsP_3R$  – инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор третьего типа; AE2 – хлор/карбонатный анионообменник 2; miR-506 – микроРНК 506; TMEM16A – трансмембранный 16A хлоридный (Cl<sup>-</sup>) канал;  $HCO_3^-$  – бикарбонат; Cl<sup>-</sup> – хлор.

Рис. 2. Механизм уменьшения экспрессии гена  $InsP_3R$  и AE2 вследствие увеличения количества miR-506 и повышения ее активности

ный зонтик») холангиоцитов. Так как внутридольковые, междольковые и септальные желчные протоки, которые повреждаются при ПБХ, не содержат перибиллярные железы, вырабатывающие муциновые гликопротеины [21], этот механизм защиты малых холангиоцитов (муциновый надэпителиальный слой), вероятнее всего, не играет патогенетической роли в развитии ПБХ.

### Механизм повреждения холангиоцитов при «дырявом бикарбонатном зонтике»

Уменьшение поступления  $HCO_3^-$  в желчные протоки вследствие снижения активности  $InsP_3R$  и AE2 будет смещать pH в просвете желчного протока в кислую среду [66]. Одновременно с этим из-за задержки

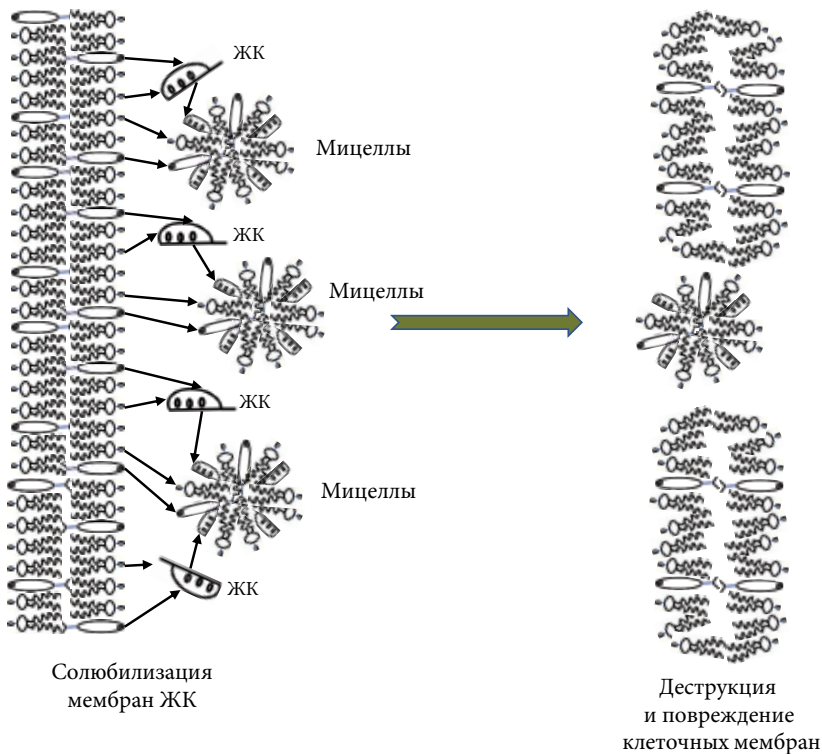


Рис. 3. Солюбилизация желчными кислотами (ЖК) фосфолипидов и холестерина из мембранных структур

и накопления  $\text{HCO}_3^-$  в цитозоле холангиоцитов будет происходить постепенное защелачивание внутриклеточного рН у пациентов с ПБХ [30, 65, 67]. Полный дефицит АЕ2 приведет к внутриклеточному алкалозу холангиоцитов [61], но у пациентов с ПБХ наблюдается снижение (а не отсутствие) экспрессии генов *InsP<sub>3</sub>R3* и *АЕ2* [61].

Смещение рН в слабокислую область в просвете желчных протоков увеличит количество протонированных неконъюгированных и конъюгированных с глицином первичных желчных кислот. Это приведет к повышенному поступлению их в малые (внутридольковые, междольковые, септальные) холангиоциты желчных протоков. Попадая в слабощелочное рН внутри холангиоцитов, протонированные желчные кислоты будут подвергаться депротонированию. Защелачивание рН и ионизация конъюгированных с глицином и неконъюгированных первичных желчных кислот внутри холангиоцитов снижают процесс их диффузии из внутриклеточного в перибиллярное пространство. В результате происходит задержка и постепенное накопление конъюгированных с глицином и неконъюгированных первичных желчных кислот в малых холангиоцитах. Теория «дырявого бикарбонатного зонтика» позволяет объяснить внутриклеточное неконтролируемое повышенное проникновение и накопление желчных кислот в малых БЭК. Наличие на апикальной поверхности крупных холангиоцитов муцинсодержащего гликокаликсного слоя защищает их от проникновения и повреждающего

действия протонированных конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот.

Внутриклеточное накопление гидрофобных желчных кислот является предпосылкой для их цитотоксических эффектов [68]. Являясь сильными детергентами, они способны солюбилизовать фосфолипиды и холестерин из мембранных структур холангиоцитов, что приводит к повреждению и деструкции цитоплазматической мембраны и мембран клеточных органелл (рис. 3). При этом попадание и накопление в малых холангиоцитах неконъюгированных желчных кислот, обладающих более сильными детергентными свойствами, является более токсичным для клетки, чем накопление конъюгированных желчных кислот.

Хроническое повреждающее действие желчных кислот на мембранные структуры запускает ускоренное старение, некроз и/или апоптоз БЭК [69]. Происходит разрушение желчными кислотами мембран клеточных органелл и ядерной мембраны в холангиоцитах с выходом апоптогенных факторов. Нарушается барьерная функция желчного эпителия, что приводит к сопутствующему повреждению, воспалению и окислительному стрессу. Цитокины, хемокины и провоспалительные медиаторы, высвобождаемые холангиоцитом, вероятно, стимулируют апоптотические и пролиферативные реакции, активируют фиброгенез [70]. Желчные кислоты также опосредуют свои токсические, апоптотические эффекты через специфические сигнальные пути на внутриклеточном уровне. Активируется внутренний апоптотический путь, включающий митохондриальную транслокацию ВАХ (BCL2-associated X protein), высвобождение цитохрома С из митохондрий, активация каспазы 3, расщепление PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) и фрагментацию ДНК [71]. Имеются данные, что miRNA-506 активирует путь апоптоза при стимуляции токсичными желчными кислотами [66]. Провоспалительные цитокины дополнительно увеличивают экспрессию miR-506 [30]. Развивается порочный круг, который поддерживает старение, апоптоз и пролиферацию холангиоцитов, а в конечном счете – дуктулопению [30]. Все это отражает прямое воздействие желчных кислот на холангиоциты, а не на неспецифические эффекты, возникающие в результате перипортального воспаления [31].

С патофизиологической точки зрения общим для всех холангиопатий является сосуществование гибели и пролиферации холангиоцитов, а также различных степеней портального воспаления и фиброза [70]. Гибель клеток индуцирует активацию воспалительных и профиброгенных путей, которые запускают развитие и прогрессирование фиброза, что постепенно приводит к развитию дуктулопении мелких желчных протоков [72]. Концептуальные механизмы развития этих процессов описаны в обзорах [69, 72].

Нарушение апоптоза считается триггером ПБХ и уже в асимптоматической стадии приводит к развитию дуктулопении мелких желчных протоков, одного из ранних морфологических признаков заболевания [73].





Апоптоз зависит от пермеабиллизации митохондрий, связанной с избыточным внутриклеточным накоплением желчных кислот [74–76]. Кроме того, желчные кислоты и неполный апоптоз БЭК, перенаправленный в некроз, могут приводить к патогенному воздействию на внутриклеточные компоненты с последующей генерацией АМА [77].

### Механизм пермеабиллизации митохондрий и образования АМА

Солюбилизация желчными кислотами фосфолипидов и холестерина с внешней мембраны митохондрий приводит к нарушению их проницаемости (пермеабиллизации) [78]. Происходит увеличение проницаемости внешней мембраны митохондрий для ионов и растворов [71, 78], возникает утечка содержимого межмембранного пространства в цитозоль и потеря мембранного потенциала, происходят набухание митохондрий, разрыв их внешней мембраны и выход апоптогенных факторов [78]. Открывается внутренняя митохондриальная мембрана, основная мишень для образования АМА. Дальнейшая деструкция митохондрий и солюбилизация желчными кислотами фосфолипидов и холестерина с их внутренней мембраны могут приводить к высвобождению и деградации пируватдегидрогеназного комплекса (ПДГ). Последний включает в себя три фермента: пируватдегидрогеназу (Е1 ПДГ), дигидролипоилтрансацилазу (Е2 ПДГ) и дигидролипоилдегидрогеназу (Е3 ПДГ) [73]. Каждый из этих ферментов, кроме белковой части, имеет кофакторы: Е1 ПДГ в качестве кофактора содержит тиаминпирофосфат, Е2 ПДГ – липоевую кислоту и коэнзим А, Е3 ПДГ – ФАД и НАД. Е1 ПДГ и Е3 ПДГ являются белковыми комплексами, которые не содержат липидных компонентов, поэтому отсутствует вероятность влияния на них накопившихся в холангиоците желчных кислот, воздействующих на липидные компоненты. Сыворотки пациентов с ПБХ не проявляют серологически определяемой реактивности против Е1- и Е3-компонентов ПДГ [79].

Е2 ПДГ является липопротеидом и имеет два сайта связывания липоевой кислоты [8]. Е2 ПДГ содержит незаменимый остаток лизина в липоильном домене, к которому ковалентно присоединена липоевая кислота [8]. Липоево-лизиновая связь в положении 173 высоко консервативна у разных видов и необходима для распознавания антигена [80]. АМА нацелены на иммунодоминантные эпитопы, содержащие липоевую кислоту.

Ранее было показано значение химических ксенобиотиков, способных модифицировать липоевую кислоту в Е2 ПДГ, для появления серологической реактивности этого комплекса [81, 82]. Изменение конформационной структуры липоильного домена Е2 ПДГ вследствие химической модификации липоевой кислоты может способствовать потере иммунной толерантности [83, 84]. Вероятнее всего, такими химическими модификаторами при ПБХ выступают желчные кислоты, накапливающиеся в холангиоцитах при потере защитных свойств «бикарбонатного зонтика». Желчные кислоты, обладающие мощными детергентными свой-

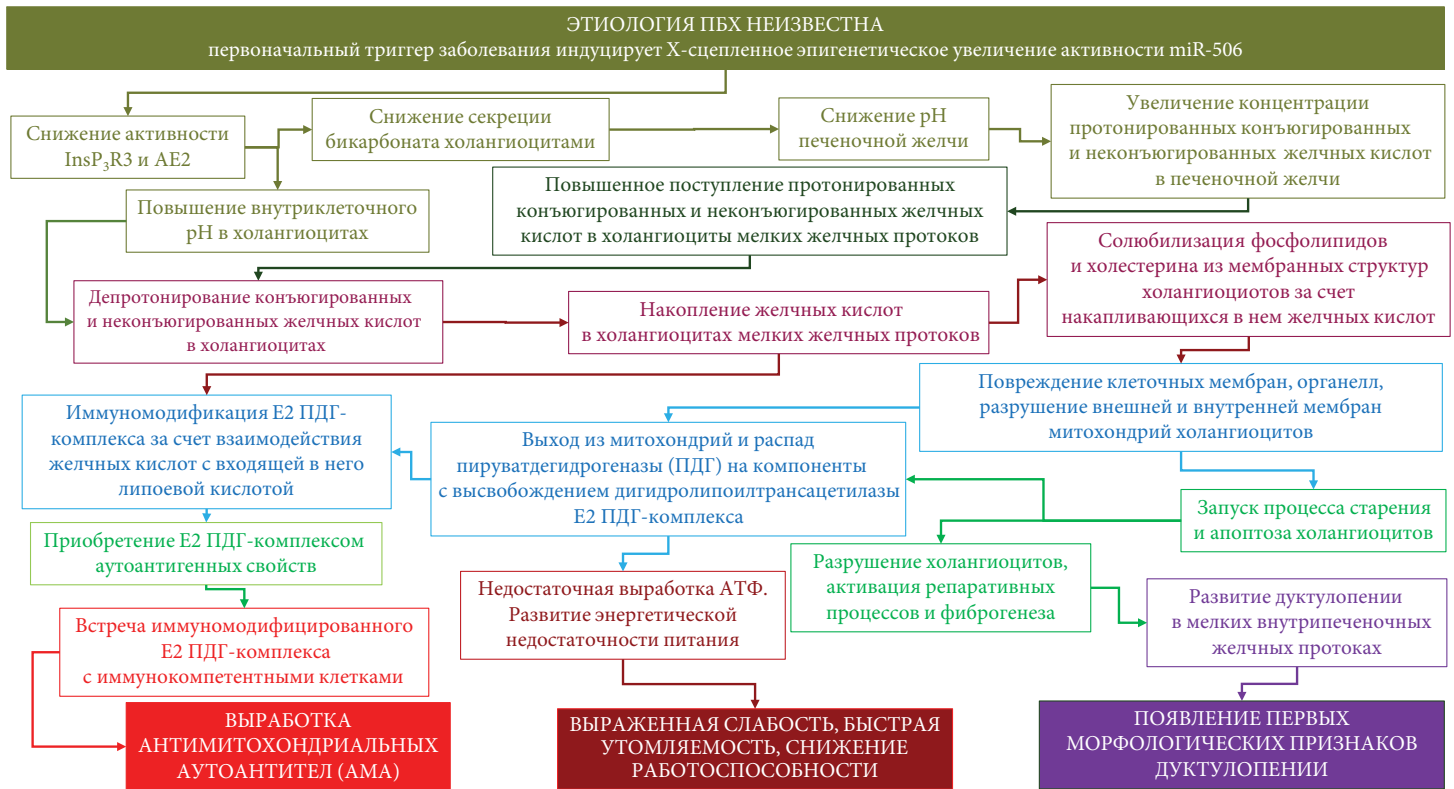
вами, могут взаимодействовать с липоевой кислотой антигенрасознаваемого участка Е2 ПДГ. Результатом такого взаимодействия может быть иммуномодификация Е2 ПДГ-комплекса с приобретением аутоантигенных свойств и потерей иммунной толерантности [66]. Подтверждением этого предположения служат ряд исследований, выполненных в конце прошлого столетия. В этих работах было показано, что основная иммуногенная область на Е2 ПДГ, распознаваемая сыворотками от пациентов с ПБХ, локализована в липоилсодержащем домене [85–87]. При этом считается, что содержание липоевой кислоты в Е2 ПДГ играет роль мощного адьюванта [88]. Презентация лимфоцитам иммуномодифицированного Е2 ПДГ-комплекса может привести к стимулированию субпопуляции Т-клеток и специфическому продуцированию АМА [66, 88, 89].

«Дырявый бикарбонатный зонтик» запускает постоянный и бесконечный процесс накопления и детергентного воздействия желчных кислот на малые холангиоциты с образованием АМА. Так как нарушение поступления бикарбоната в просвет желчного протока является постоянным, то и выработка АМА будет непрерывной. В результате в плазме крови больных ПБХ будет постоянно поддерживаться повышенный уровень IgM (M2).

Появление АМА в сыворотке крови является еще одним ранним иммунологическим патогномичным признаком ПБХ, который появляется уже в асимптоматической стадии заболевания.

### Дисфункция ПДГ-комплекса и первые клинические признаки асимптоматической стадии ПБХ

Детекция АМА в асимптоматической стадии заболевания сопровождается появлением первых субъективных клинических признаков: слабость, недомогание, усталость, снижение работоспособности [90]. Усталость является наиболее распространенным симптомом ПБХ в асимптоматической и ранней стадии заболевания [91–93]. Сообщается, что около 40–80% пациентов сталкиваются с усталостью в качестве симптома ПБХ [94, 95], однако нет никакой корреляции между усталостью и тяжестью или продолжительностью заболевания [95–98]. Механизм развития усталости тесно связан с постепенно прогрессирующей энергетической недостаточностью [99]. Последняя скорее всего связана с вовлечением пируватдегидрогеназного комплекса в патологический процесс развития ПБХ. Комплекс пируватдегидрогеназы является очень важным метаболическим ферментом. ПДГ функционирует в каждой клетке и необходим для превращения пирувата в ацетил-КоА, который включается в цикл Кребса и крайне важен для получения организмом энергии в форме АТФ [73]. По мере пермеабиллизации митохондрий в холангиоцитах и вовлечения ПДГ в выработку АМА происходит постепенное и постоянное снижение синтеза АТФ. Это приводит к развитию локальной энергетической недостаточности, что, в свою очередь, способствует усилению процессов старения и апоптоза мелких



Примечание. InsP<sub>3</sub>R3 – инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор третьего типа; AE2 – хлор/карбонатный анионообменник 2; E2 ПДГ – дигидролипоилтрансацилаза пируватдегидрогеназного комплекса; АТФ – аденозинтрифосфат.

**Рис. 4. Механизм образования антимитохондриальных антител, развития дуктулопии, слабости и недомогания в асимптоматической стадии первичного билиарного холангита: гипотеза**

БЭК, инициированных желчными кислотами. Возникает порочный замкнутый круг, способствующий прогрессированию дуктулопии и образованию АМА. Аутоантитела при этом способны реагировать с полипептидами, относящимися к E2 ПДГ, в митохондриях практически любых клеток. Показано, что антитела к ПБХ перекрестно реагируют с полипептидами в митохондриях говяжьего сердца, предположительно относящимися к E2 ПДГ [100]. Происходит снижение выработки АТФ и развитие энергетической недостаточности во всем организме. Развитие энергетической недостаточности сопровождается повышением гликогенолиза и снижением гликогеногенеза. Представленные J.N. 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 [101]. Авторы убедительно показали, что у пациентов с ПБХ значительно (вплоть до нуля) падает активность глюкокиназы, что свидетельствует о снижении образования гликогена в печени [101]. 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 [101].

В результате развивающейся энергетической недостаточности в асимптоматической стадии заболевания появляются первые клинические признаки выраженной слабости, быстрой утомляемости, снижения работоспособности, функционального статуса и качества жизни пациентов с ПБХ [90, 102–104].

### Заключение

Растущий объем знаний о молекулярных механизмах развития поврежденных холангиоцитов у пациентов с ПБХ позволяет выдвинуть гипотезу, объясняющую патогенез возникновения первых морфологических (дуктулопия), иммунологических (АМА) и клинических (слабость, недомогание, быструю утомляемость) признаков заболевания в асимптоматической стадии [105] (рис. 4).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у восприимчивых индивидуумов первоначальный неизвестный триггер вызывает X-сцепленное эпигенетическое изменение, что приводит к реактивации гена и увеличению экспрессии miR-506 [30]. Запуск повышенного синтеза и активации miR-506 приводит к ингибированию трансляции InsP<sub>3</sub>R3 и AE2 [106]. В результате уменьшается поступление бикарбоната в просвет желчного протока и происходит накопление HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> в цитозоле холангиоцитов [30]. Изменение



вне- и внутриклеточного pH влияет на состояние протонирования (в просвете желчного протока) и депротонирования (внутри холангиоцита) желчных кислот, увеличиваются неконтролируемое поступление и накопление неконъюгированных и конъюгированных с глицином желчных кислот в БЭК.

Детергентные свойства желчных кислот запускают процесс разрушения клеточных мембран, старение и апоптоз холангиоцитов, пермеабиллизацию митохондрий, деструкцию и иммуномодификацию E2 ПДГ с последующим образованием АМА [105]. Старение, апоптоз и пролиферация холангиоцитов приводят к постепенному развитию дуктулопии. Вовлечение

в патологический процесс ПДГ способствует недостаточному синтезу АТФ, развитию энергетической недостаточности, появлению неспецифического клинического признака – слабости. Развитие дуктулопии сопровождается развитием внутрипеченочного холестаза [107].

Холангиоциты являются основной мишенью на начальной стадии ПБХ. Но как только развивается холестаз, гепатоциты также вовлекаются в патологический процесс, что приводит к их повреждению [30, 108].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Prieto J, Banales J.M., Medina J.F. Primary biliary cholangitis: pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2021; 37 (2): 91–98.
- Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (25): 7683–708.
- De Veer R.C., van Hooff M.C., da Silva G., et al. Quality of life in Dutch patients with primary biliary cholangitis: discrepancies between patients' perspectives and objective disease parameters. *Hepatol. Res.* 2023; 53 (5): 401–408.
- Neuberger J., Thomson R. PBC and AMA – what is the connection? *Hepatology.* 1999; 29 (1): 271–276.
- Chen R., Tang R., Ma X., Gershwin M.E. Immunologic responses and the pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2022; 26 (4): 583–611.
- Mutimer D.J., Fussey S.P., Yeaman S.J., et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1989; 10 (4): 403–407.
- Van Norstrand M.D., Malinchoc M., Lindor K.D. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology.* 1997; 25 (1): 6–11.
- Coppel R.L., McNeillage L.J., Surh C.D., et al. Primary structure of the human M2 mitochondrial autoantigen of primary biliary cirrhosis: dihydrolipoamide acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85 (19): 7317–7321.
- Krams S.M., Surh C.D., Coppel R.L., et al. Immunization of experimental animals with dihydrolipoamide acetyltransferase, as a purified recombinant polypeptide, generates mitochondrial antibodies but not primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1989; 9 (3): 411–416.
- Fussey S.P., Lindsay J.G., Fuller C., et al. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: analysis of reactivity against eukaryotic and prokaryotic 2-oxo acid dehydrogenase complexes. *Hepatology.* 1991; 13 (3): 467–474.
- Lindenborn-Fotinos J., Baum H., Berg P.A. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis: species and nonspecies specific determinants of M2 antigen. *Hepatology.* 1985; 5 (5): 763–739.
- Frazer I.H., Mackay I.R., Jordan T.W., et al. Reactivity of anti-mitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis: definition of two novel mitochondrial polypeptide autoantigens. *J. Immunol.* 1985; 135 (3): 1739–1745.
- Stemerowicz R., Hopf U., Möller B., et al. Are antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis induced by R(rough)-mutants of enterobacteriaceae? *Lancet.* 1988; 2 (8621): 1166–1170.
- Khor S.-S., Ueno K., Nishida N., et al. Novel HLA allele associations with susceptibility, staging, symptomatic state, autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma events for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1151502.
- Burroughs A.K., Rosenstein I.J., Epstein O., et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1984; 25 (2): 133–137.
- Логонов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. М.: Медицина, 1986.
- Hohenester S., Wenniger L.M., Paulusma C.C., et al. A biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology.* 2012; 55 (1): 173–183.
- Hofmann A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in mammals: form and functions. *Front. Biosci. (Landmark Ed.).* 2009; 14 (7): 2584–2598.
- Matsubara T., Kozaka K., Matsui O., et al. Peribiliary glands: development, dysfunction, related conditions and imaging findings. *Abdom. Radiol. (NY).* 2020; 45 (2): 416–436.
- Banales J.M., Prieto J., Medina J.F. Cholangiocyte anion exchange and biliary bicarbonate excretion. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (22): 3496–3511.
- Carpino G., Cardinale V., Onori P., et al. Biliary tree stem/progenitor cells in glands of extrahepatic and intrahepatic bile ducts: an anatomical in situ study yielding evidence of maturational lineages. *J. Anat.* 2012; 220 (2): 186–199.
- Maillette de Buy Wenniger L.J., Hohenester S., Maroni L. The cholangiocyte glycocalyx stabilizes the 'biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella': an integrated line of defense against toxic bile acids. *Dig. Dis.* 2015; 33 (3): 397–407.
- Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (37): 5641–5649.
- Hrncir H.R., Gracz A.D. Cellular and transcriptional heterogeneity in the intrahepatic biliary epithelium. *Gastro Hep. Adv.* 2023; 2 (1): 108–120.

25. Hirata K., Nathanson M.H. Bile duct epithelia regulate biliary bicarbonate excretion in normal rat liver. *Gastroenterology*. 2001; 121 (2): 396–406.
26. Tabibian J.H., Masyuk A.I., Masyuk T.V., et al. Physiology of cholangiocytes. *Compr. Physiol.* 2013; 3 (1): 541–565.
27. Marzioni M., Glaser S.S., Francis H., et al. Functional heterogeneity of cholangiocytes. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22 (3): 227–240.
28. Kanno N., LeSage G., Glaser S., Alpini G. Regulation of cholangiocyte bicarbonate secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 281 (3): G612–625.
29. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Tietz P.S., et al. Intrahepatic bile ducts transport water in response to absorbed glucose. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2002; 283 (3): 785–791.
30. Chang J.C., Go S., Verhoeven A.J., et al. Role of the bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase in cholangiocyte apoptosis in primary biliary cholangitis; a new hypothesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2018; 1864 (4 Pt B): 1232–1239.
31. Rodrigues M.A., Gomes D.A., Nathanson M.H. Calcium signaling in cholangiocytes: methods, mechanisms, and effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (12): 3913.
32. Dranoff J.A., Masyuk A.I., Kruglov E.A., et al. Polarized expression and function of P2Y ATP receptors in rat bile duct epithelial. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001; 281 (4): G1059–1067.
33. Nathanson M.H., Burgstahler A.D., Mennone A., Boyer J.L. Characterization of cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling in rat bile duct epithelia. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (1 Pt 1): G86–96.
34. Lemos F.O., Florentino R.M., Lima Filho A.C.M., et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in the liver: expression and function. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (44): 6483–6494.
35. Berridge M.J., Bootman M.D., Roderick H.L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003; 4 (7): 517–529.
36. Trampert D.C., Nathanson M.H. Regulation of bile secretion by calcium signaling in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2018; 1865 (11 Pt B): 1761–1770.
37. Li Q., Dutta A., Kresge C., et al. Bile acids stimulate cholangiocyte fluid secretion by activation of transmembrane member 16A Cl<sup>-</sup> channels. *Hepatology*. 2018; 68 (1): 187–199.
38. Dutta A.K., Khimji A.K., Kresge C., et al. Identification and functional characterization of TMEM16A, a Ca<sup>2+</sup>-activated Cl-channel activated by extracellular nucleotides, in biliary epithelium. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (1): 766–776.
39. Afroze S., Meng F., Jensen K., et al. The physiological roles of secretin and its receptor. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (3): 29.
40. Boyer J.L. Bile duct epithelium: frontiers in transport physiology. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (1 Pt 1): G1–5.
41. Alpini G., Phinizy J.L., Glaser S., et al. Development and characterization of secretin-stimulated secretion of cultured rat cholangiocytes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 284 (6): G1066–1073.
42. Banales J.M., Arenas F., Rodríguez-Ortigosa C.M., et al. Bicarbonate-rich choleresis induced by secretin in normal rat is taurocholate-dependent and involves AE2 anion exchanger. *Hepatology*. 2006; 43 (2): 266–275.
43. Alvaro D., Cho W.K., Mennone A., Boyer J.L. Effect of secretion on intracellular pH regulation in isolated rat bile duct epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (3): 1314–1325.
44. Minagawa N., Nagata J., Shibao K., et al. Cyclic AMP regulates bicarbonate secretion in cholangiocytes through release of ATP into bile. *Gastroenterology*. 2007; 133 (5): 1592–1602.
45. Tietz P.S., Alpini G., Pham L.D., Larusso N.F. Somatostatin inhibits secretin-induced ductal hypercholeresis and exocytosis by cholangiocytes. *Am. J. Physiol.* 1995; 269 (1 Pt 1): G110–118.
46. Amelsberg A., Schteingart C.D., Ton-Nu H.T., Hofmann A.F. Carrier-mediated jejunal absorption of conjugated bile acids in the guinea pig. *Gastroenterology*. 1996; 110 (4): 1098–1106.
47. Masyuk A.I., Masyuk T.V., LaRusso N.F. *Physiology of Cholangiocytes*. New York: Academic Press, 2006.
48. Fini A., Ferocia G., Roda A. Acidity in bile acid systems. *Polyhedron*. 2002; 21: 1421–1427.
49. Bortolini O., Bernardi T., Fantin G., et al. Relative acidity scale of glycine- and taurine-conjugated bile acids through ESI-MS measurements. *Steroids*. 2011; 76 (6): 596–602.
50. Pavlović N., Goločorbin-Kon S., Đanić M., et al. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1283.
51. Dawson P.A., Shneider B., Hofmann A. Bile formation and the enterohepatic circulation. In: L.R. Johnson, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2006.
52. Alpini G., Glaser S.S., Rodgers R., et al. Functional expression of the apical Na<sup>+</sup>-dependent bile acid transporter in large but not small rat cholangiocytes. *Gastroenterology*. 1997; 113 (5): 1734–1740.
53. Benedetti A., Di Sario A., Marucci L., et al. Carrier-mediated transport of conjugated bile acids across the basolateral membrane of biliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (6 Pt 1): G1416–24.
54. Hirohashi T., Suzuki H., Takikawa H., Sugiyama Y. ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3). *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (4): 2905–2910.
55. Lazaridis K.N., Pham L., Tietz P., et al. Rat cholangiocytes absorb bile acids at their apical domain via the ileal sodium-dependent bile acid transporter. *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (11): 2714–2721.
56. Lazaridis K.N., Tietz P., Wu T., et al. Alternative splicing of the rat sodium/bile acid transporter changes its cellular localization and transport properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (20): 11092–11097.
57. Carey M.C. Physical-chemical properties of bile acids and their salts. In: H. Danielsson, J. Sjovall, eds. *Sterols and Bile Acids*. Amsterdam: Elsevier, 1985.

58. Hofmann A.F. Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology*. 2009; 49 (5): 1403–1418.
59. Luo Z.L., Cheng L., Wang T., et al. Bile acid transporters are expressed and heterogeneously distributed in rat bile ducts. *Gut Liver*. 2019; 13 (5): 569–575.
60. Prieto J., Qian C., Garcia D. Abnormal expression of anion exchanger genes in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993; 105 (2): 572–578.
61. Medina J.F., Martínez-Ansó, Vazquez J.J., Prieto J. Decreased anion exchanger 2 immunoreactivity in the liver of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1997; 25 (1): 12–17.
62. Ananthanarayanan M., Banales J.M., Guerra M.T., et al. Post-translational regulation of the type III inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by miRNA-506. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (1): 184–196.
63. Banales J.M., Sáez E., Uriz M., et al. Up-regulation of microRNA 506 leads to decreased Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> anion exchanger 2 expression in biliary epithelium of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012; 56 (2): 687–697.
64. Shibao K., Hirata K., Robert M.E., Nathanson M.H. Loss of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors from bile duct epithelia is a common event in cholestasis. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1175–1187.
65. Melero S., Spirlri C., Zsembery A., et al. Defective regulation of cholangiocyte Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger activities in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2002; 35 (6): 1513–1521.
66. Erice O., Munoz-Garrido P., Vaquero J., et al. MicroRNA-506 promotes primary biliary cholangitis-like features in cholangiocytes and immune activation. *Hepatology*. 2018; 67 (4): 1420–1440.
67. Concepcion A.R., Lopez M., Ardura-Fabregat A., Medina J.F. Role of AE2 for pHi regulation in biliary epithelial cells. *Front. Physiol.* 2014; 4: 413.
68. Komichi D., Tazuma S., Nishioka T., et al. Unique inhibition of bile salt-induced apoptosis by lecithins and cytoprotective bile salts in immortalized mouse cholangiocytes. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (12): 2315–2322.
69. Borkham-Kamphorst E., Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 53–61.
70. Strazzabosco M. Transport systems in cholangiocytes: their role in bile formation and cholestasis. *Yale J. Biol. Med.* 1997; 70 (4): 427–434.
71. Chang J.C., Go S., de Waart D.R., et al. Soluble adenylyl cyclase regulates bile salt-induced apoptosis in human cholangiocytes. *Hepatology*. 2016; 64 (2): 522–534.
72. Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1 Suppl): S15–24.
73. Saipiyeva D., Askarov M., Tuganbekov T., et al. Antimitochondrial and antinuclear antibodies in primary biliary cholangitis. *J. Clin. Med. Kazakh.* 2019; 2 (52): 16–23.
74. Szalai G., Krishnamurthy R., Hajnóczky G. Apoptosis driven by IP(3)-linked mitochondrial calcium signals. *EMBO J.* 1999; 18 (22): 6349–6361.
75. Csordás G., Thomas A.P., Hajnóczky G. Quasi-synaptic calcium signal transmission between endoplasmic reticulum and mitochondria. *EMBO J.* 1999; 18 (1): 96–108.
76. Ichas F., Jouaville L.S., Mazat J.P. Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell.* 1997; 89 (7): 1145–1153.
77. Berg C.P., Stein G.M., Keppeler H., et al. Apoptosis-associated antigens recognized by autoantibodies in patients with the autoimmune liver disease primary biliary cirrhosis. *Apoptosis*. 2008; 13 (1): 63–75.
78. Halestrap A.P., Richardson A.P. The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 78: 129–141.
79. Surh C.D., Roche T.E., Danner D.J., et al. Antimitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis recognize cross-reactive epitope(s) on protein X and dihydrolipoamide acetyltransferase of pyruvate dehydrogenase complex. *Hepatology*. 1989; 10 (2): 127–133.
80. Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 17–25.
81. Ge S., Xu Q., Li H., et al. Differential immune response to xenobiotic-modified self-molecule in simple and connective tissue disease-associated primary biliary cholangitis. *Liver Int.* 2022; 42 (10): 2204–2215.
82. Rieger R., Gershwin M.E. The X and why of xenobiotics in primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.* 2007; 28 (2–3): 76–84.
83. Wang J., Budamagunta M.S., Voss J.C., et al. Antimitochondrial antibody recognition and structural integrity of the inner lipoyl domain of the E2 subunit of pyruvate dehydrogenase complex. *J. Immunol.* 2013; 191 (5): 2126–2133.
84. Naiyanetr P., Butler J.D., Meng L., et al. Electrophile-modified lipoyl derivatives of PDC-E2 elicits anti-mitochondrial antibody reactivity. *J. Autoimmun.* 2011; 37 (3): 209–216.
85. Rahmatullah M., Gopalakrishnan S., Andrews P.C., et al. Subunit associations in the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. Structure and role of protein X and the pyruvate dehydrogenase component binding domain of the dihydrolipoyl transacetylase component. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (4): 2221–2227.
86. Fussey S.P., Bassendine M.F., James O.F., Yeaman S.J. Characterisation of the reactivity of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *FEBS Lett.* 1989; 246 (1–2): 49–53.
87. Surh C.D., Coppel R., Gershwin M.E. Structural requirement for autoreactivity on human pyruvate dehydrogenase-E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. Implication for a conformational autoepitope. *J. Immunol.* 1990; 144 (9): 3367–3374.
88. Ohmori H., Yamauchi T., Yamamoto I. Augmentation of the antibody response by lipoyl acid in mice. I. Analysis of the mode of action in an in vitro cultures system. *Jpn. J. Pharmacol.* 1986; 42 (1): 135–140.

89. Colapietro F, Lleo A., Generali E. Antimitochondrial antibodies: from bench to bedside. Clin. Rev. All. Immunol. 2022; 63 (2): 166–177.
90. 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: 336–342.
91. Kremer A.E., Mayo M.J., Hirschfield G., et al. Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2022; 42 (1): 112–123.
92. Shamshtein D., Liwinski T. Pathogenesis and management of fatigue in primary biliary cholangitis. Fatig. Biomed. Health Behav. 2022; 10 (1): 1–25.
93. Abbas G., Jorgensen R.A., Lindor K.D. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 7: 313–319.
94. Witt-Sullivan H., Heathcote J., Cauch K., et al. The demography of primary biliary cirrhosis in Ontario, Canada. Hepatology. 1990; 12 (1): 98–105.
95. Galoosian A., Hanlon C., Zhang J., et al. Clinical updates in primary biliary cholangitis: trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. J. Clin. Transl. Hepatol. 2020; 8 (1): 49–60.
96. Newton J.L., Gibson G.J., Tomlinson M., et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. Hepatology. 2006; 44: 91–98.
97. Biagini M.R., Tozzi A., Milani S., et al. Fatigue in primary biliary cirrhosis: a possible role of comorbidities. Eur. J. Gastroenterol. Hepatology. 2008; 20: 1220–1226.
98. Newton J.L. Fatigue in primary biliary cirrhosis. Clin. Liver Dis. 2008; 12 (2): 67–83.
99. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Mechanism for development of malnutrition in primary biliary cholangitis. World J. Meta-Anal. 2022; 10 (3): 81–98.
100. Flannery G.R., Burroughs A.K., Butler P., et al. Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis recognize both specific peptides and shared epitopes of the M2 family of antigens. Hepatology. 1989; 10 (3): 370–374.
101. 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: 464–472.
102. Jopson L., Jones D.E. Fatigue in primary biliary cirrhosis: prevalence, pathogenesis and management. Dig. Dis. 2015; 33 (2): 109–114.
103. Parikh-Patel A., Gold E.B., Utts J., et al. Functional status of patients with primary biliary cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 2871–2879.
104. Griffiths L., Jones D.E. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis and its fatigue. Dig. Dis. 2014; 32: 615–625.
105. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. World J. Gastroenterol. 2023; 29 (37): 5292–5304.
106. Mardones P., Medina J.F., Elferink R.P. Activation of cyclic AMP signaling in Ae2-deficient mouse fibroblasts. J. Biol. Chem. 2008; 283 (18): 12146–12153.
107. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (45): 7250–7262.
108. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. Explor. Dig. Dis. 2023; 2: 149–171.

### Mechanism of Small Cholangiocyte Injury in Primary Biliary Cholangitis

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

*Russian University of Medicine, Moscow*

Contact person: Vasilii I. Reshetnyak, vasilii.reshetnyak@yandex.ru

*Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic progressive liver disease and one of the most important progressive cholangiopathies in adults. Damage to cholangiocytes triggers the development of intrahepatic cholestasis, which progresses to cirrhosis in the terminal stage of the disease. Accumulating data indicate that damage to biliary epithelial cells [(BECs), cholangiocytes] is most likely associated with the intracellular accumulation of bile acids, which have potent detergent properties and damaging effects on cell membranes. The mechanisms underlying uncontrolled bile acid intake into BECs in PBC are associated with pH change in the bile duct lumen, which is controlled by the bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) buffer system "biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella". The impaired production and entry of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> from BECs into the bile duct lumen is due to epigenetic changes in expression of the X-linked microRNA 506. Based on the growing body of knowledge on the molecular mechanisms of cholangiocyte damage in patients with PBC, we propose a hypothesis explaining the pathogenesis of the first morphologic (ductulopenia), immunologic (antimitochondrial autoantibodies) and clinical (weakness, malaise, rapid fatigue) signs of the disease in the asymptomatic stage. This review focuses on the consideration of these mechanisms.*

**Keywords:** primary biliary cholangitis, antimitochondrial autoantibodies, microRNA 506, inositol-1,4,5-trisphosphate receptor type 3, chloride/bicarbonate anion exchanger 2, biliary bicarbonate umbrella, dihydrolipoyl transacetylase (E2 subunit) pyruvate dehydrogenase complex



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



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

**VII Всероссийская научно-практическая  
конференции с международным участием**

# **Петербургская весна гепатологии**



**23 апреля 2024 года**

**Санкт-Петербург  
Отель «Введенский»  
Большой проспект П.С., д. 37**

**формат: очный с онлайн трансляцией**

# Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита

Ю.Г. Сандлер, к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., проф.,  
Е.Н. Александрова, д.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, y.sandler@mknc.ru

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Александрова Е.Н. Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 86–97.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-86-97

*Аутоиммунный гепатит (АИГ) имеет все характерные признаки аутоиммунного заболевания, обладает вариабельностью клинических проявлений в зависимости от возраста, пола, наличия сопутствующей патологии, гормонального фона, может отличаться частотой иммуноопосредованных заболеваний, серологическим профилем, неодинаковым ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), иметь различные варианты дебюта, течения и исхода заболевания. Все это усложняет диагностику и определяет целесообразность выделения клинических фенотипов АИГ. Распознавание фенотипов АИГ в различных клинических ситуациях имеет решающее значение, поскольку ранняя диагностика и своевременная ИСТ позволяют не только улучшить качество жизни, сохранить трудоспособность, но и в ряде случаев спасти жизнь пациента. В данной статье мы проводим всесторонний обзор клинических фенотипов АИГ, подчеркивая клиническую гетерогенность заболевания.*

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, аутоантитела, фенотип, иммуносупрессивная терапия

## Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, которое характеризуется сложными и многогранными звеньями патогенеза, широкой вариабельностью клинических, серологических, иммунологических и гистологических проявлений. В спектре всех заболеваний иммунологического континуума АИГ имеет характерные признаки аутоиммунного заболевания (АИЗ): потеря толерантности к собственным антигенам вследствие aberrантного и гипериммунного ответа, связь с определенными локусами человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), преимущественная ассоциация с женским полом, наличие поликлональной гипергаммаглобулинемии с селективным повышением уровня иммуноглобулина G (IgG) и циркулирующих аутоантител (АТ), наличие других иммуноопосредованных заболеваний, положительный ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [1].

Традиционные представления об АИГ как о редком заболевании молодых женщин с острым желтушным началом пересмотрены и существенно расширились. АИГ характеризуется крайней ге-

терогенностью: встречается во всем мире, болеют как дети и подростки, так и взрослые, женщины и мужчины, в любом возрасте (от 18 до 85 лет, с пиком заболеваемости в 45–65 лет). В проспективном исследовании (205 пациентов) было показано, что АИГ в молодом возрасте (18–30 лет) выявлен в 15% случаев, в возрасте 31–39 лет – в 15%, 40–49 лет – в 21%, 50–59 лет – в 25%, старше 60 лет – в 23% случаев [2]. Заболеваемость и распространенность АИГ по сравнению с показателями до 2000-х годов увеличились в 3,1 и 2,8 раза, особенно среди женщин и взрослых старше 65 лет. Глобальная совокупная заболеваемость АИГ составила 1,28 случая на 100 тыс. человеко-лет (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,01–1,63), а распространенность в зависимости от географических регионов составляет от 15,65 на 100 тыс. (95% ДИ 13,42–18,24) до 27,4 на 100 тыс. (95% ДИ 23,58–32,0) жителей [3, 4]. Увеличение заболеваемости и распространенности АИГ развивается параллельно другим АИЗ, число которых за последние десятилетия резко возросло, при этом, как утверждают исследователи, генофонд не сильно изменился. Центральную роль в этом возра-



станции АИЗ определяют факторы окружающей среды (воздействие ксенобиотиков, стресс, питание и проч.). Отмечается активное влияние эпигенетических факторов на фенотипические проявления заболевания, которые становятся крайне разнообразными.

Отсутствие строгих патогномичных маркеров АИГ, широкая гетерогенность клинических проявлений в зависимости от пола, возраста, генетической предрасположенности (при участии факторов внешней среды и эпигенетических механизмов), наличия/отсутствия других хронических заболеваний печени, различий в ответе на ИСТ определяют целесообразность выделения клинических фенотипов АИГ, что позволит выявлять пациентов с АИГ, проводить своевременное лечение и благоприятно влиять на исходы.

Фенотип АИГ может быть определен как характерная черта или комбинация признаков заболевания, которые описывают различия между пациентами с АИГ и связаны с клинически значимыми исходами (проявление обострений, наличие рецидивов, ответ на терапию, темпы прогрессирования, смерть и необходимость трансплантации печени) [5]. Недостаточно выделить фенотипы, важно валидировать их по определенным критериям. В этом контексте фенотип АИГ будет любой наблюдаемой характеристикой заболевания, такой как клинические, биохимические, иммунологические, морфологические маркеры, пол, возраст, генетический фон или факторы внешней среды, которые запускают АИГ.

Широкий спектр клинических проявлений в сочетании с отсутствием специфических или чувствительных лабораторных маркеров затрудняет диагностику АИГ даже для экспертов. Поэтому Международной группой специалистов по изучению АИГ (IAIHG) были установлены и кодифицированы диагностические критерии АИГ (пересмотренные расширенные (IAIHG, 1999) и упрощенные (IAIHG, 2008)), которые активно используются в клинической практике [6, 7].

Признакам АИГ не хватает диагностической специфичности, поэтому в диагностических критериях АИГ уделяется большое значение исключению других заболеваний печени. Однако появляется все больше данных о том, что АИГ не является диагнозом исключения и может сочетаться с другими заболеваниями печени, что создает дополнительные трудности в диагностике [8, 9].

Несмотря на успешность применения, диагностические критерии АИГ могут быть недостаточно надежны в оценке многообразия всех клинических фенотипов АИГ. Все еще остаются вопросы, требующие объяснения клинико-лабораторной, иммунологической и морфологической вариабельности. Так, например, серонегативный (СН) АИГ, при котором не обнаруживаются АТ, встречается в 7–34% случаев [1, 10, 11], хотя при этом АТ традиционно принято считать одной из ключе-

вых диагностических характеристик заболевания. Большие сложности представляет дифференциация лекарственно-индуцированного АИГ (ЛИ-АИГ) и АИГ, при котором прием лекарственного препарата (ЛП) послужил триггером развития заболевания. В статье мы приводим обзор литературных данных по описанным в настоящее время фенотипам АИГ.

Клинические проявления АИГ характеризуются крайней неоднородностью в плане дебюта и характера течения заболевания. Выделяют два клинических фенотипа АИГ по типу начала заболевания: острый (часто фульминантный) АИГ и хронический (латентный или бессимптомный) АИГ.

#### Фенотип: острый аутоиммунный гепатит

Хотя АИГ обычно считается хроническим заболеванием, у 25% пациентов он может проявляться острым началом (продолжительностью менее 30 дней), напоминающим острый гепатит другой этиологии, например вирусное или лекарственное поражение печени [11], а в ряде случаев приобретает фульминантный (молниеносный) характер.

Рассматривают два варианта острого АИГ: истинный острый АИГ преимущественно без типичных гистологических признаков хронического поражения печени и обострение хронического АИГ [1].

Под фенотипом «острый АИГ» чаще всего понимают острый дебют АИГ, который развился в период до 30 дней, в виде сочетания клинических симптомов (общая слабость и/или лихорадка, нередко желтуха) с выраженными лабораторными изменениями функциональных показателей печени (с уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), превышающим в 10 раз и более верхнюю границу нормы (ВГН), иногда с гипокоагуляцией), то есть фенотипически острый дебют АИГ сходен с острым гепатитом любой другой этиологии [12–14].

У пациентов с острым началом АИГ АТ могут еще не определяться, также могут отсутствовать и другие типичные проявления АИГ, такие как повышенный уровень IgG. При морфологическом исследовании у этих пациентов наиболее часто выявляются центрилобулярный некроз и центральный перивенулит при отсутствии типичных гистологических признаков хронического АИГ [14].

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция роста острого АИГ. С учетом иммунологических и гистологических особенностей острого АИГ ранняя диагностика данного фенотипа по-прежнему остается непростой задачей, в то время как своевременная идентификация острого АИГ чрезвычайно важна, поскольку запоздалая инициация терапии приводит к плохому прогнозу.

#### Фенотип: латентный аутоиммунный гепатит

Латентно протекающий АИГ – наиболее распространенный клинический фенотип АИГ (2/3 пациентов), характеризуется двумя возможными вариантами [1]:

- 1) при полном отсутствии видимых симптомов при рутинном обследовании или обследовании, проводимом по другим причинам, определяются повышенные уровни аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ;
- 2) пациенты с неспецифическими симптомами, такими как утомляемость и общая слабость, дискомфорт или боль в правом подреберье, диспепсические симптомы (анорексия, тошнота), полиартралгии без артрита. На момент постановки диагноза при физикальном осмотре можно наблюдать гепатомегалию, спленомегалию, почти у 30% таких пациентов при гистологическом исследовании выявляется цирроз печени (ЦП). В некоторых случаях первоначальными проявлениями могут быть проявления декомпенсации ЦП. О такой категории пациентов следует помнить (чаще всего в настоящее время это пациенты пожилого возраста, нередко женщины в период менопаузального перехода), поскольку субклиническое течение заболевания часто предшествует появлению значимых симптомов АИГ или длительные периоды субклинического течения АИГ могут возникать после дебюта, что приводит к запоздалой диагностике, упущенным возможностям ИСТ и плохим исходам.

Пол является существенным фактором риска при многих АИЗ, и пациенты с АИГ не исключение [15, 16]. Механизмы гендерной предрасположенности при АИЗ изучаются. С учетом того что многие гены, участвующие в иммунологической толерантности, расположены на X-хромосоме (X), аномалии на X могут частично объяснить это преобладание, что особенно четко прослеживается при первичном билиарном холангите (ПБХ) – более высокой частоте моносомии X на В- и Т-клетках [17]. Также выявлено модулирующее влияние X-хромосомы на врожденные и адаптивные иммунные пути, участвующие в аутоиммунных процессах [16].

Установлено, что половые гормоны, в том числе эстрогены, через свои рецепторы (рецепторы эстрогена можно найти практически во всех клетках, в том числе в звеньях адаптивной и врожденной иммунной системы (ИС)) влияют на ИС и могут приводить к развитию aberrантного иммунного ответа; высокие уровни эстрогенов оказывают регулирующее и ингибирующее действие на многие компоненты иммунного ответа, в то время как низкие – могут быть стимулирующими [18].

Кроме того, в зависимости от относительного преобладания и стимуляции рецепторов в различных тканях эстрогены могут демонстрировать противо- или провоспалительные свойства. Данные механизмы могут частично объяснить тот факт, что течение АИГ у женщин в период молодого, репродуктивного возраста может отличаться от течения у женщин в период менопаузы.

Аутоиммунный гепатит у женщин молодого возраста АИГ у молодых женщин в настоящее время рассматривается как классический фенотип – АИГ молодых женщин. Для этого фенотипа характерна четкая связь с определенными аллелями *HLA DR3 – DRB1\*0301*. Данный фенотип чаще всего дебютирует в возрасте 18–25 лет, характеризуется острым началом с желтухой и высокой биохимической активностью (уровень трансаминаз до 10 ВГН и выше, повышение билирубина до 100 мкмоль/л), но с нормальным значением щелочной фосфатазы; высокой иммунологической активностью (уровень IgG и/или гамма-глобулинов выше двух-трех ВГН); наличием АТ (антиядерные (ANA) и/или антигладкомышечные (ASMA) в высоком титре); типичными морфологическими признаками АИГ (пограничный гепатит с высокой активностью и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, эмperiоплез, розеткообразование) [1, 19]. Клиническую картину дополняют такие неспецифические симптомы, как усталость, анорексия, потеря веса, тошнота, полиартралгии без артрита, аменорея. Пациентки отвечают на ИСТ, однако в 50–86% случаев у больных, достигших ремиссии, после отмены терапии возникает рецидив, и им требуется повторная ИСТ.

#### Аутоиммунный гепатит у женщин в период перименопаузы

Особый интерес представляют женщины с АИГ в период перименопаузы и собственно менопаузы. Различают несколько стадий перименопаузы: менопаузальный переход (ранний и поздний), собственно менопауза [20]. Менопауза является неизбежным компонентом старения, включает в себя потерю репродуктивной функции яичников, снижение уровня эстрогенов и других гормонов, происходящие или спонтанно, или вторично по отношению к другим состояниям. В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что недостаток эстрогена во время менопаузального перехода приводит к системному воспалительному ответу и его усилению вследствие системных провоспалительных цитокинов репродуктивных тканей, изменения клеточного иммунного профиля [21, 22]. Эстрогены контролируют иммунологический ответ, снижая способность аутореактивных В-клеток подвергаться негативному отбору, изменяя их активность и индуцируя ответ по типу Th2 иммунного ответа [23]. Воспалительные процессы приводят к изменению реакции Т-клеток, вызывая снижение CD4 Т-клеток у женщин в период менопаузы, инверсию соотношения CD4/CD8 Т-клеток [24]. В исследовании E. Lebovics и соавт. (1985) были изучены клинические и гистологические особенности, течение и ответ на ИСТ у женщин с АИГ в постменопаузе. Показано частое сочетание с другими АИЗ, продемонстрирована взаимосвязь наличия ANA с осложненным течением и корреляция ASMA с неосложненным тече-

нием. Применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) приводило к побочным эффектам, при наличии которых необходима их отмена [25]. В другом ретроспективном исследовании сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных женщин с АИГ в менопаузальный период выявил следующие особенности: более частое латентное течение и поздняя диагностика на стадии ЦП на момент установления диагноза; более высокая гистологическая и биохимическая активность; чаще наблюдаются атипичные изменения при морфологическом исследовании печени (поражение желчных протоков (ЖП)); чаще наблюдается рецидив после отмены ИСТ; более частая ассоциация с другими иммуноопосредованными заболеваниями [26].

#### Фенотип: аутоиммунный гепатит у пациентов мужского пола

Несмотря на то что АИГ в большей степени встречается у женщин, показатели заболеваемости и распространенности АИГ у мужчин растут. В Японии соотношение мужчин и женщин с АИГ в 2004 г. составляло 1:7, а в 2016 г. – 1:4 [27].

Мужской пол сам по себе может выступать как модификатор тяжести заболевания при некоторых аутоиммунных состояниях, но не при АИГ. Предполагается, что гендерные эффекты могут действовать на уровне человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) при определении или изменении восприимчивости к АИГ и другим АИЗ. До сих пор роль половых гормонов в регуляции этих генов до конца неизвестна. Однако установлено, что фундаментальные иммунные отличия все же имеются: здоровые женщины имеют большее количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и более высокую продукцию цитокинов Th1 после иммунизации по сравнению с мужчинами; более выраженную активацию Т-клеток и увеличение выработки АТ после вакцинации. Секретция интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов 1 и 10 может усиливаться *in vitro* в присутствии эстрогена, тогда как присутствие андрогена приводит к снижению секреции этих и других цитокинов [28].

Ряд исследований по изучению влияния пола на клинические особенности и результаты лечения АИГ показывают, что мужчины отличались от женщин более низкой частотой сопутствующих иммунных заболеваний (17% в сравнении с 34%,  $p = 0,05$ ), а также наличием гаплотипов *HLA DR4* (24% в сравнении с 49%,  $p = 0,007$ ), у мужчин наблюдалась гораздо более низкая встречаемость аллелей, отличных от *DRB1\*0401*, чем у женщин (0% в сравнении с 15%,  $p = 0,02$ ), при этом у пациентов мужского пола с АИГ наблюдалась более низкая частота этих аллелей, чем у здоровых мужчин (0% в сравнении с 16%,  $p = 0,04$ ) [29]. Мужчины и женщины одинаково отвечали на ИСТ, однако неудачное лечение чаще наблюдалось у мужчин в том случае, если у них выявлялась аллель *HLA*

*DR3*, а у женщин – *HLA DR4* (25% в сравнении с 4%,  $p = 0,01$ ) [30].

Кроме того, выявлены отличительные особенности клинической картины АИГ у мужчин и женщин: женщины чаще жаловались на общие неспецифические симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, утомляемость), тогда как у пациентов мужского пола чаще наблюдались осложнения, связанные с синдромами декомпенсированного заболевания печени (желтуха, печеночная энцефалопатия, асцит, гепаторенальный синдром, варикозное расширение вен пищевода, печеночная недостаточность) [29].

Есть данные, что наличие генов *MBOAT7* и *PNPLA3* у мужчин с АИГ частично объясняет их предрасположенность к худшему ответу на ИСТ (отношение шансов (ОШ) 14,5;  $p = 0,012$ ) [31].

Таким образом, пациенты мужского пола с АИГ реже имеют аллель *HLA DRB1\*0401*, чем женского, и в таком случае хуже отвечают на ИСТ, чаще могут иметь в клинической картине на момент постановки диагноза тяжелые осложнения, реже имеют иммуноассоциированные заболевания. Наличие мужского пола в целом влияет на восприимчивость и клинические проявления АИГ [29]. Однако гендерные различия в отношении распространенности, заболеваемости, патогенеза, долгосрочной выживаемости и прогноза у пациентов с АИГ требуют дальнейших исследований.

#### Аутоиммунный гепатит у лиц пожилого возраста

Исследования АИГ у пожилых пациентов до последних лет были довольно ограничены из-за длительного традиционного убеждения, что это болезнь молодых женщин. Согласно рекомендациям ВОЗ, в определении «пожилой пациент» чаще всего рассматриваются лица старше 60 лет [32].

Определение «пожилой возраст» в клинических исследованиях у пациентов с АИГ варьировалось в диапазоне возраста старше 60 или 65 лет [33].

По результатам эпидемиологического исследования (с 2014 по 2019 г.) пациентов с АИГ в зависимости от возраста, распространенность заболевания была самой высокой на седьмом десятилетии жизни, после чего наблюдалось снижение показателей: распространенность АИГ у лиц старше 65 лет составляла 59,0 на 100 тыс., тогда как у пациентов от 18 до 65 лет – 28,5 на 100 тыс. (95% ДИ 2,42–2,60;  $p < 0,0001$ ) [34]. Такое увеличение может быть отражением общего старения населения в целом и иммуностарением гериатрической популяции, приводящим к аутоиммунным нарушениям и появлению новых случаев АИГ [35, 36]. В одном из систематических обзоров с метаанализом были обследованы в общей сложности 1063 пациента с АИГ в 10 ретроспективных исследованиях. Выявлено, что каждый четвертый пациент с АИГ – это пациент пожилого возраста. Такие пациенты с АИГ характеризуются преимущественно бессимптомным течением (ОШ 2,59;

95% ДИ 1,11–6,05), более часто (24,8%) на момент постановки диагноза имеют стадию ЦП (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,03–2,43); у них чаще наблюдаются сопутствующая патология и полипрагмазия и нередко первоначально диагностирован ЛИ-АИГ. Пациенты хорошо отвечали на терапию, рецидив после прекращения ИСТ менее вероятен (50%) (ОШ 0,38; 95% ДИ 0,23–0,36). В индукционных схемах чаще применяли монотерапию системными ГКС в невысоких дозах [33].

В исследовании, где сравнивали группу пациентов старше 60 лет и взрослых пациентов до 30 лет, выявлено, что медиана времени до установления диагноза АИГ, как правило, выше у пациентов старшей возрастной группы, чем в более молодом возрасте. Также было определено, что в группе пожилых пациентов частота ЦП на момент обращения выше (33% в сравнении с 10%,  $p = 0,03$ ), гаплотип *HLA DR4* встречался чаще (47% в сравнении с 13%,  $p = 0,003$ ), чем у пациентов до 30 лет. Пожилые чаще имели заболевания щитовидной железы или ревматоидные заболевания (42% в сравнении с 13%,  $p = 0,006$ ) [2]. Пожилые пациенты хорошо отвечали на ИСТ, у них реже отмечались рецидивы после ее отмены. Склонность к лучшему ответу на лечение среди пожилых пациентов с АИГ, по некоторым данным, может быть связана с иммуностарением и более высокой частотой аллели *HLA DRB1\*04* (47% в сравнении с 13%) [11, 37].

Таким образом, клиническая картина в целом и исходы АИГ у пожилых пациентов позволяют выделять фенотип АИГ у лиц пожилого возраста. Данный фенотип характеризуется следующими особенностями: более продолжительное время от дебюта до установления диагноза; заболевание часто индуцируется ЛП; для пациентов с АИГ чаще характерно стертое субклиническое, но при этом более доброкачественное течение, с более высоким уровнем полного ответа на ИСТ и в целом лучший прогноз по сравнению с пациентами с дебютом в более молодом возрасте [38].

Пациентам пожилого возраста с АИГ в качестве индукционной терапии оптимально рекомендуется назначать топические стероиды (при отсутствии ЦП) или системные ГКС в низких дозах, которые одинаково эффективны и лучше переносятся пациентами [37, 39].

Схемы ИСТ также рекомендуется минимизировать по длительности. Рекомендуется проводить активный мониторинг клинико-лабораторной картины, плотности костной ткани как до, так и во время ИСТ, дополнительно обязательный прием препаратов Са и витамина D. В рекомендациях экспертов по АИГ отмечено, что лечение АИГ у пожилых пациентов представляет собой сложную задачу с определением необходимости корректировки схем лечения персонально с учетом конкретного возраста пожилого пациента, конституциональных особенностей, сопутству-

ющих заболеваний и текущей терапии, активности заболевания и наличия тяжелого фиброза или ЦП [1, 11].

#### Аутоиммунный гепатит у детей и подростков

Более половины детей с АИГ на момент постановки диагноза имеют стадию ЦП, а для трети характерно острое начало АИГ. Примерно в 15% случаев развивается хроническая печеночная недостаточность и в возрасте до 18 лет проводится трансплантация печени [1, 11]. Профиль АТ у детей и подростков шире, чем у взрослых. Кроме того, в процессе течения АИГ у пациента (ребенок – подросток – взрослый) профиль АТ может меняться, переходя от изолированных *a-LKM1* или *a-LC1* к изолированным ANA, нередко проходя через фазу сопутствующей *a-SMA*-позитивности [29]. Частота целиакии у детей с АИГ может быть выше, чем в общей популяции, при этом у детей с АИГ и целиакией, не употребляющих в пищу глютен, частота устойчивой ремиссии после отмены ГКС была выше, чем у детей с АИГ без целиакии [11]. Длительные наблюдения демонстрируют, что лишь немногие дети могут полностью прекратить лечение и ремиссия возможна у незначительного процента пациентов, около 70% получают долгосрочную ИСТ.

#### Значение аутоантител в диагностике аутоиммунного гепатита

Аутоантитела, направленные против собственных неизмененных антигенов ткани печени и прежде всего гепатоцитов, являются центральными иммунологическими маркерами АИГ, их выявление в дополнение к гистологическому исследованию печени и другим серологическим маркерам при АИГ играет ключевую роль в качестве диагностических признаков балльной системы оценки «Диагностических критериев АИГ» (IAIHG, 1999 и 2008) [6, 7]. Большинство АТ при АИГ обладают относительно невысокой специфичностью, то есть АТ, выявляемые при АИГ, преимущественно не являются АИГ-специфичными: они могут выявляться у пациентов с другими заболеваниями печени. Так, ANA в настоящее время являются наиболее чувствительным иммунологическим маркером АИГ, часто наблюдаемым в виде крапчатого или гомогенного паттерна при проведении непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на HEp-2-клетках. Однако ANA не специфичны для АИГ, более того, они не органоспецифичны, поскольку их можно обнаружить у здоровых людей или у пациентов с другими АИЗ [40]. Другие АТ, например АТ к растворимому антигену печени (SLA), проявляют наибольшую специфичность для АИГ. Ряд исследований указывает на возможность использования некоторых АТ для оценки активности или тяжести АИГ, они рассматриваются как прогностические, определяющие благоприятный или неблагоприятный ответ на ИСТ, исходы заболевания. АТ к актину связаны с определенным



Характеристика аутоантител при аутоиммунном гепатите (адаптировано из [44])

Аутоантитела	Таргетные антигены	Методы определения		Заболевания
		Скрининговые	Подтверждающие	
Антинуклеарные антитела (ANA)	Различные молекулы, обнаруженные в клеточном ядре: хроматин, гистоны, двухцепочечная ДНК, рибонуклеопротеиды, центромеры, циклин А и другие компоненты ядра. Однако ядерных антигенов, специфичных для АИГ, не существует	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей); НРИФ на HEp-2-клетках	Иммуноферментный анализ, иммуноблот для определения антител к sp100, gp210, центромерам	АИГ, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственное поражение печени, вирусные гепатиты В и С, болезнь Вильсона, НАЖБП
Антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к F-актину, альфа-актинину, тропонину, тропомиозину	Микрофиламенты (F-актин), средние филаменты (виментин, десмин)	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, ПБХ, ПСХ, перекрестные синдромы, лекарственное поражение печени, вирусные гепатиты В и С, болезнь Вильсона, НАЖБП
Антитела к митохондриям печени и почек (LKM1)	Цитохроммоноксигеназа	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, вирусный гепатит С
Антитела к цитоплазматическому антигену печени (LC1)	Формиминотрансфераза/циклодезаминаза	НРИФ на криостатных срезах печени/почек/желудка крыс (мышей)	Иммуноблот	АИГ, вирусный гепатит С
Антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (SLA/LP)	Синтаза (S), конвертирующая О-фосфосерил-тРНК (Sep) в селеноцистеин-тРНК (Sec) (SepSecS)	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	–	АИГ
Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA)/ перинуклеарные антиядерные нейтрофильные антитела (pANNA)	Неизвестный антиген (тубулин-бета), локализованный в ядерной мембране нейтрофилов; белки с локализацией в ядре (гистоновый белок H1, негистоновые белки хроматина HMG-1 и HMG-2), гранулах (катепсин G, эластаза, лизоцим, β-глюкуронидаза, лактоферрин, BPI) и цитоплазме (α-энолаза, каталаза) нейтрофилов	НРИФ на нейтрофилах с фиксацией формалином	Иммуноферментный анализ, иммуноблот	АИГ, ПСХ, воспалительные заболевания кишечника
Антитела к ASGPR	Асиалогликопротеиновые рецепторы (ASGPR)	Иммуноферментный анализ	–	АИГ, ПБХ, вирусный гепатит В и С

гаплотипом *HLA DRB1\*03* и плохим прогнозом, а наличие АТ к асиалогликопротеиновым рецепторам (ASGPR) или атипичных перинуклеарных антинейтрофильных антител (pANCA) может коррелировать с рецидивами и тяжестью АИГ [41–43]. Спектр АТ, характерных для АИГ, их антигенная специфичность и методы определения представлены в таблице.

Исторически АИГ классифицируется на АИГ первого типа (АИГ-1) и АИГ второго типа (АИГ-2) на основании профиля АТ, при этом ANA и ASMA являются серологическими маркерами АИГ-1, тогда как a-LKM1 и a-LC1 характеризуют АИГ-2. АИГ-1 составляет почти 90% случаев, в то время как АИГ-2 чаще всего встречается у детей и подростков. Кроме того, у одного и того же пациента с АИГ могут встречаться сразу несколько АТ или же их спектр может меняться – «исчезают» одни АТ и появляются другие, поэтому классификация АИГ на различные типы в соответствии с профилем АТ, который может быть временным и нестабильным,

не имеет большой клинической ценности. Группа исследователей сравнивала пациентов с АИГ-1 и пациентов с АИГ-2 в начале заболевания и в течение определенного периода наблюдения, медиана продолжительности составила 72 месяца [45]. В заключении был сделан вывод, что не существует достаточных генетических, клинических, биохимических и гистологических оснований для разделения взрослых пациентов с АИГ на первый и второй типы на основании профиля АТ и предпочтительно использовать термин «аутоиммунный гепатит» без уточнений типа. Обоснованность деления АИГ на типы в настоящее время остается предметом дискуссий, и клиническая значимость данной субклассификации до конца не определена (уровень рекомендаций II-2, EASL, 2015) [1].

Серонегативный аутоиммунный гепатит

Основной характерной чертой СН АИГ считается отсутствие АТ. Частота предполагаемого СН АИГ у пациентов с острыми, тяжелыми прояв-

лениями составляет около 7%, с хроническими – 1–34% [1, 11].

В ретроспективном одноцентровом исследовании пациентов с СН АИГ сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических проявлений не показал статистически значимых достоверных различий в сравнении с пациентами с наличием АТ, однако выявлена более частая ассоциация СН АИГ с другими иммуноассоциированными заболеваниями. При этом в группе пациентов с отсутствием АТ чаще диагностировалась стадия ЦП, что вероятнее всего обусловлено запоздалой диагностикой [46]. В другом ретроспективном обзоре исследователи не обнаружили существенных различий по возрасту, полу, уровням АЛТ в сыворотке и диагностическим показателям АИГ до начала лечения между пациентами с СН АИГ и пациентами с наличием АТ [47]. СН АИГ может быть связан с наличием АТ вне стандартного спектра обнаруживаемых в настоящее время или может иметь сигнатурные АТ, которые еще не известны. Возможно, что малая продолжительность иммуновоспалительной реакции недостаточна для продукции АТ в диагностическом титре. Предполагается, что характерные АТ активно подавляются ИС или имеют замедленную экспрессию, что может быть обусловлено скорее нарушением регуляции В-клеток, чем их инактивацией [10, 46]. В любом случае отсутствие АТ не исключает диагноз АИГ, и при подозрении на заболевание рекомендуется обязательное проведение биопсии печени (при отсутствии абсолютных противопоказаний) для своевременной диагностики и проведения соответствующей ИСТ. Пациентам с СН АИГ важно проводить повторное тестирование на АТ из-за возможного динамического изменения характера и уровней АТ.

#### Аутоиммунный гепатит с нормальным уровнем иммуноглобулина G

У подавляющего большинства пациентов с АИГ характерным серологическим маркером является поликлональная гипергаммаглобулинемия с селективным повышением сывороточного IgG при нормальных уровнях IgA и IgM, что является характерным диагностическим признаком АИГ. Однако в 10–15% случаев у пациентов с острым началом заболевания или у пациентов пожилого возраста демонстрируется нормальный уровень IgG [1, 11]. Эти данные подтверждены в исследованиях, в которых указано, что у 25–39% пациентов с остро возникающим АИГ отмечается нормальный уровень IgG [48]. В многоцентровом исследовании сравнивали клинико-лабораторные и морфологические особенности пациентов с АИГ. В 10% случаев пациенты имели нормальный уровень IgG на момент обращения, гистологические и биохимические показатели и ответ на ИСТ не отличались между группами. Однако стабильная ремиссия после

отмены ИСТ чаще достигалась в группе с нормальными IgG, чем в группе с типично высокими уровнями (24% в сравнении с 8%;  $p = 0,0012$ ) [49]. Интересно, что медианы титров ANA и ASMA в группе с нормальным IgG были вдвое ниже, чем у пациентов основной группы с повышенным IgG (ANA: 1:80 в сравнении с 1:160;  $p = 0,001$ ; ASMA: 1:40 в сравнении с 1:80;  $p < 0,0001$ ). Уровни IgG при постановке диагноза были в два раза выше в основной группе, чем у пациентов с нормальным IgG ( $29,5 \pm 5,8$  г/л в сравнении с  $12,5 \pm 3,2$  г/л). Более высокими уровнями IgG в «типичной» группе также может быть объяснено, почему ANA и ASMA чаще выявляются в контрольной группе (ANA: 84% в сравнении с 70%,  $p = 0,012$ ; ASMA: 70% в сравнении с 50%,  $p = 0,0015$ ) [49]. Таким образом, пациенты с нормальным уровнем IgG, в отличие от пациентов с повышенными значениями IgG, имеют более низкие пороговые значения АТ на момент обращения, а также могут представлять собой подгруппу с более высокой вероятностью успешной отмены ИСТ.

#### Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит

Наиболее сложный фенотип в дифференциальной диагностике АИГ, представляющий обоснованную диагностическую дилемму для врачей-клиницистов, – это лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит (ЛИ-АИГ).

АИГ – иммуноопосредованное заболевание, этиология которого неясна, развивается у лиц с генетической предрасположенностью и может быть спровоцировано факторами внешней среды, в том числе и ЛП [50]. В таком случае отличить лекарственное поражение печени (ЛПП), которое может иметь клинико-лабораторную картину, аналогичную АИГ, и АИГ, триггером для которого послужил прием ЛП, крайне затруднительно. ЛИ-АИГ – это, по сути, форма идиосинкразической гепатотоксичности. Идиосинкразический тип ЛПП по всем своим признакам может имитировать АИГ, который, как известно, может быть непредсказуемым, не зависит от дозы ЛП, может также развиваться у лиц с генетической предрасположенностью с различным латентным периодом [51].

Метаболизм ЛП в печени может приводить к образованию реактивных метаболитов, которые связываются с белками и в дальнейшем распознаются ИС как неоантигены, что у лиц с генетической предрасположенностью может привести к хроническому иммуновоспалительному процессу и постоянной необходимости в проведении ИСТ [51]. Не ясно, как рассматривать фенотип ЛИ-АИГ: как фенотип АИГ или фенотип ЛПП. В когортных исследованиях 2–9% случаев с диагнозом АИГ считались вызванными ЛП, и наоборот, АИГ, вызванный ЛП, составлял около 9% случаев всех ЛПП [1]. Можно выделить несколько сценариев ЛИ-АИГ: ЛПП с выраженной реакцией гиперчувствитель-

ности с иммуноаллергическим компонентом, которое будет имитировать АИГ; АИГ, который будет имитировать ЛПП, если пациент в течение последнего времени принимал какие-либо ЛП и спонтанная ремиссия совпала с улучшением после отмены ЛП; АИГ, спровоцированный приемом ЛП, между которыми крайне сложно бывает провести дифференциальные различия и определить причинно-следственную связь у таких пациентов.

Имеющиеся отличия ЛИ-АИГ от АИГ не являются абсолютными и патогномичными для ЛИ-АИГ [52]:

- 1) пол – не является строго отличительной особенностью ЛИ-АИГ в сравнении с АИГ;
- 2) ассоциация с *HLA DRB1* реже наблюдается при ЛИ-АИГ;
- 3) реакция гиперчувствительности в клинической картине (лихорадка, кожная сыпь и гиперэозинофилия в общем анализе крови) несколько чаще наблюдается при ЛИ-АИГ;
- 4) при ЛИ-АИГ гораздо реже выявляются стандартные АТ (преимущественно в низких титрах) и редко – повышенный уровень IgG;
- 5) иммуноассоциированные заболевания при ЛИ-АИГ встречаются реже, чем АИГ;
- 6) ЦП на момент постановки диагноза при ЛИ-АИГ определяется реже;
- 7) особенности морфологической картины: крайне редко выявляются значимые гистологические различия между ЛИ-АИГ и АИГ.

Единственный достаточно специфичный критерий ЛИ-АИГ – это полный ответ на терапию, который наблюдается у пациентов с ЛИ-АИГ при отмене этиологического ЛП и короткого курса терапии ГКС, тогда как пациентам с АИГ требуется длительная ИСТ, и отсутствие рецидивов у пациентов с ЛИ-АИГ после прекращения короткого курса ИСТ [52, 53].

Однако данные критерии можно оценить позже, поэтому все пациенты с ЛИ-АИГ после отмены ИСТ нуждаются в длительном наблюдении (каждые 6 месяцев в течение как минимум трех лет), чтобы все-таки не пропустить рецидив АИГ.

В эру активного применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в терапии онкологических больных стали выделять определенный фенотип ЛПП – иммуноопосредованное поражение печени (ИОПП), ассоциированное с применением ИКТ, которое отличается от идиосинкразической и прямой гепатотоксичности. ИОПП развивается в результате иммуноопосредованного механизма действия ИКТ на определенные звенья ИС организма и косвенного действия на печень. Данный фенотип ЛПП не следует соотносить с ЛИ-АИГ [53, 54]. ИОПП, связанные с применением ИКТ, обычно улучшаются при терапии ГКС, но у таких пациентов отсутствуют лабораторные (АТ не выявляются, нормальный уровень IgG) и гистологические признаки, характерные для АИГ.

Таким образом, в клинической практике дифференциация ЛИ-АИГ и АИГ является непростой задачей: у пациентов с ЛИ-АИГ нет специфичных маркеров, так же как отсутствуют строго специфичные патогномичные критерии идиопатического АИГ, и диагноз обычно устанавливается в соответствии с клинической ситуацией на основе эмпирического опыта гепатолога.

#### Фенотипы аутоиммунного гепатита с холестазом

Для АИГ не типично наличие лабораторного синдрома холестаза, а также четких гистологических и холангиографических признаков поражения ЖП. Тем не менее следует отметить, что нередко у пациентов с АИГ могут быть признаки гепатобилиарных аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП).

#### Аутоиммунный перекрестный синдром:

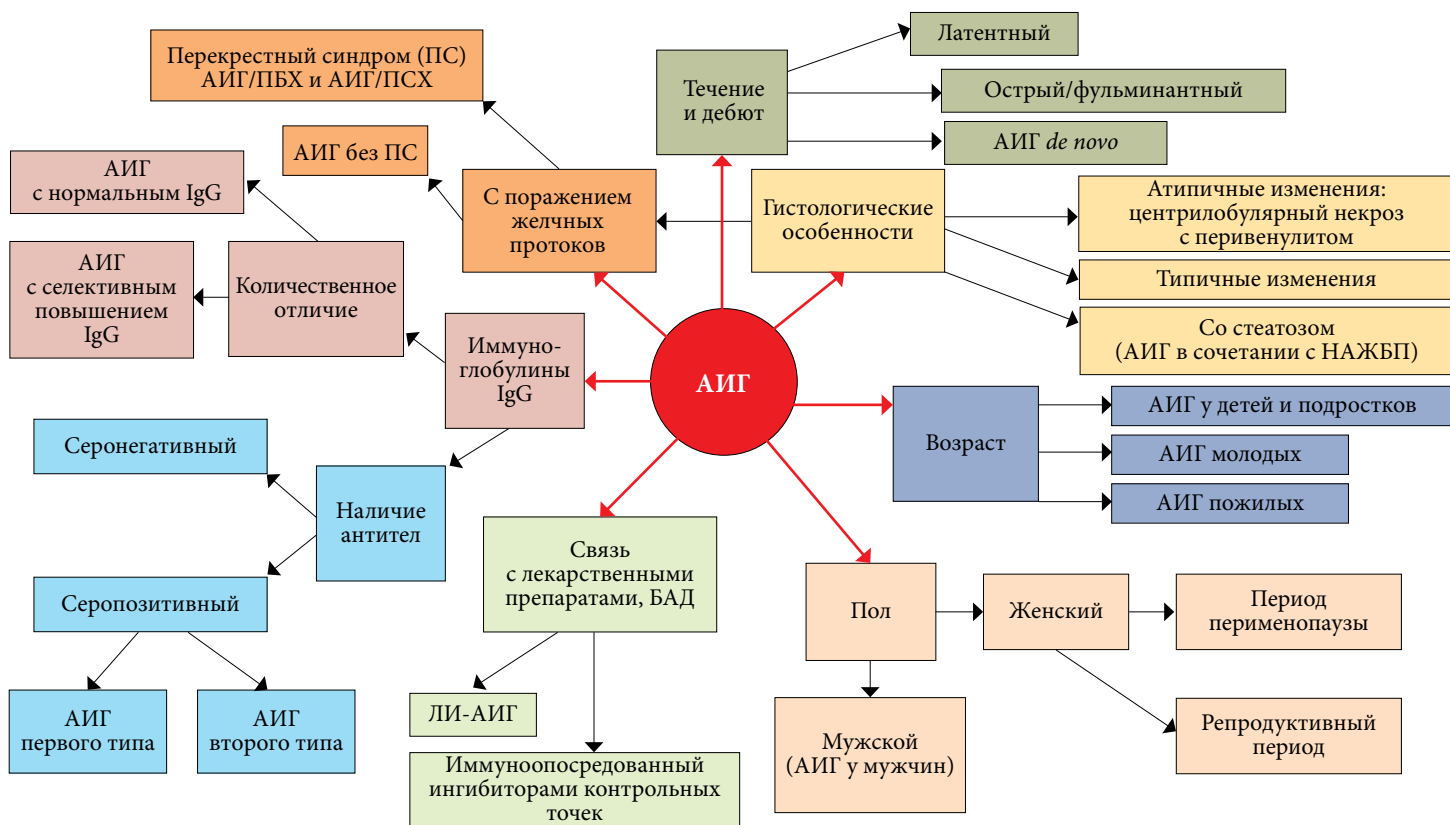
АИГ с признаками первичного билиарного холангита и АИГ с признаками первичного склерозирующего холангита

Наличие двух АИЗП у одного пациента принято называть аутоиммунным перекрестным синдромом (ПС). В контексте АИЗП печени встречаются различные сочетания: АИГ с признаками ПБХ и АИГ с признаками первичного склерозирующего холангита (ПСХ) мелких (морфологические признаки) и/или крупных ЖП (холангиографические признаки по данным магнитно-резонансной холагиопанкреатографии (МР-ХПГ)) или наоборот (ПБХ с признаками АИГ или ПСХ с признаками АИГ). ПС в виде сочетания АИГ и ПБХ наблюдается в среднем в 7–13% случаев (преимущественно у женщин в периоде перименопаузального перехода или старше 60 лет), а вариант АИГ и ПСХ (чаще у подростков и молодых людей) – в 6–11% [1, 11, 55].

Диагностика данных синдромов сложна, требует комплексного анализа всех клинико-лабораторных, иммунологических, морфологических критериев, дополнительных визуализирующих методов (МР-ХПГ) и клинического опыта врача. Международные диагностические критерии IAHG (ни пересмотренные, ни упрощенные) не могут использоваться для оценки ПС [11].

В рамках нашей статьи нет подробного разбора данного фенотипа, так как это отдельная тема для обсуждения. Клиническая значимость выделения фенотипов ПС – это прежде всего выявление пациентов с АИГ, которые, кроме ИСТ, нуждаются в дополнительной, комбинированной терапии, включающей как урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), так и препараты ИСТ, что может приводить к более благоприятным биохимическим и гистологическим ответам. Однако пациенты с вариантными формами ПС неодинаково отвечают на терапию и имеют очень различные исходы и прогнозы [1, 11, 55–58].

В оценке фенотипов пациентов с АИГ выделяются один или несколько признаков, которые имеют



### Клинические фенотипы аутоиммунного гепатита

важное характерологическое или диагностическое значение. В данном контексте одним из центральных маркеров АИГ в диагностических критериях IAHG являются гистологические признаки, и биопсия печени считается обязательным исследованием при обследовании пациентов с подозрением на АИГ [1, 10, 11].

#### Фенотипы аутоиммунного гепатита по гистологическим особенностям

Строго патогномоничных морфологических критериев для АИГ не установлено. Однако в настоящее время вероятными гистологическими признаками АИГ рекомендуется считать пограничный гепатит умеренной или выше активности с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией или лобулярный гепатит умеренной или выше активности с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией [59,60]. Поэтому гистологические особенности можно также относить к различным фенотипам АИГ. Выделяют фенотипы АИГ с типичными (вероятными) и атипичными гистологическими признаками: наличие центрилобулярного некроза с перивенулитом (характерны для острого АИГ); изменения ЖП без признаков ПБХ и ПСХ (АИГ с изменениями ЖП), наличие стеатоза гепатоцитов (АИГ и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)).

#### Аутоиммунный гепатит с изменениями желчных протоков без признаков перекрестного синдрома

В ряде случаев могут выявляться клинические, биохимические, серологические или гистологические признаки гепатобилиарных АИЗП. При этом данных для установления ПС недостаточно. Такие изменения ЖП, как инфильтрация, пролиферация, дистрофия или, редко, деструкция дуктул (при отсутствии диагноза ПБХ), описаны у 12–28% пациентов [60]. У пациентов данной группы уровень IgM может оставаться в пределах нормальных значений, могут отсутствовать АТ, специфичные для ПБХ. Биопсия печени наряду с изменениями ЖП демонстрирует типичные признаки АИГ с высокой гистологической активностью. В таком случае изменения ЖП, вероятно, отражают сопутствующие повреждения ткани печени, связанные с выраженным воспалительным процессом, хотя нельзя до конца исключить и переходное состояние к холестатическому АИЗП или ПС.

Антимитохондриальные антитела (АМА) являются серологическим маркером ПБХ, но иногда могут обнаруживаться при АИГ в отсутствие признаков ПБХ. Интересные результаты продемонстрировали исследователи, которые изучали группы пациентов с АИГ и АМА и АИГ без АМА: не было выявлено различий между этими группами. Группы



имели схожие клинические, биохимические и гистологические особенности. АМА-позитивные пациенты с АИГ не эволюционировали в сторону ПБХ. В некоторых случаях АМА были единственными выявляемыми АТ [61].

Таким образом, наличие изменений ЖП у пациентов с АИГ без признаков ПС не должно влиять на диагноз, но может изменять схемы ИСТ, в которых предусмотрено добавление УДХК, что, в свою очередь, может улучшать ответ на терапию и прогноз заболевания.

#### Аутоиммунный гепатит в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

На основании многочисленных исследований в настоящее время гистологические признаки НАЖБП присутствуют у 17–30% взрослых пациентов с АИГ [11]. Пациенты с АИГ/НАЖБП/метаболическим синдромом (МС) в сравнении с пациентами только с АИГ не отличаются по полу, достоверно чаще имеют пожилой возраст и признаки МС – артериальную гипертензию, сахарный диабет второго типа (СД 2) и ожирение; более низкие значения трансаминаз, но более высокий уровень IgG и повышенный уровень ферритина [62].

Окончательный диагноз АИГ у пациентов с НАЖБП и МС нередко имеет запоздалый характер, чаще устанавливается уже на стадии тяжелого фиброза или ЦП. Детальная оценка профиля АТ и гистологическое исследование печени являются обязательными у пациентов с НАЖБП при

подозрении на АИГ. Многофакторный анализ выявил, что наличие стеатоза и/или СД 2 может быть предиктором неполного биохимического ответа и неудовлетворительных исходов и влиять на прогноз у пациентов с фенотипом АИГ и НАЖБП [62, 63].

Первостепенное значение имеет ведение пациента: в терапии рекомендуется применять топические стероиды, при невозможности их применения более низкие дозы системных ГКС, особое внимание следует уделять по возможности более быстрому снижению доз ГКС до минимальных эффективных поддерживающих с тщательным контролем составляющих МС.

#### Заключение

Отсутствие строгих патогномичных маркеров АИГ, клиническое многообразие по возрасту, полу, вариативности дебюта, характеру течения и исходам заболевания, частоте сопутствующих иммуноассоциированных заболеваний, серологическому профилю, разнообразию гистологической картины, особенностям ответа на ИСТ – все это отражается в вариативности фенотипов и определяет целесообразность выделения и изучения клинических фенотипов АИГ (рисунок). Это позволит в дальнейшем определять более четкую стратегию диагностики и прогнозирования ответа на ИСТ и поиска новых форм терапии, своевременно выявлять потенциально проблемных пациентов для улучшения исходов заболевания. ●

#### Литература

1. Lohse A.W., Chazouilleres O., Dalekos G., et al. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004.
2. Czaja A.J., Carpenter H.A. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type 1 autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology.* 2006; 43 (3): 532–538.
3. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023; 65: 102280.
4. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 19 (3): 573–579.
5. Хатьков И.Е., Винницкая Е.В., Ефанов М.Г. и др. Первичный склерозирующий холангит. Взгляд терапевта и хирурга. М.: Литтерра, 2019.
6. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929–938.
7. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J., et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology.* 2008; 169–176.
8. Wang Q., Yang F., Miao Q., et al. The clinical phenotypes of autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2016; 66: 98–107.
9. Czaja A.J., Bayraktar Y. Non-classical phenotypes of autoimmune hepatitis and advances in diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (19): 2314–2328.
10. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (2): 27–33.
11. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020; 72 (2): 671–722.
12. Granito A., Muratori L., Pappas G., et al. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (10): 1273–1277.

13. Floreani A., Niro G., Rizzotto E.R., et al. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 1; 24 (7): 1051–1057.
14. Urzúa Á., Pizarro C., Gajardo A., et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 2022: 6470847.
15. Pollard M. Gender differences in autoimmunity associated with exposure to environmental factors. *J. Autoimmun.* 2012; 38 (2–3): J177–J186.
16. Voskuhl R. Sex differences in autoimmune diseases. *Biol. Sex. Differ.* 2011; 2 (1): 1.
17. Miozzo M., Selmi K., Gentilin B., et al. Preferential loss of the X chromosome, but accidental inactivation, characterize primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 46: 456–462.
18. McCarthy M., Raval A.P. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J. Neuroinflammation.* 2020; 17 (1): 317.
19. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 2193–2213.
20. Davis S.R., Lambrinouadaki I., Lumsden M., et al. Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15004.
21. Straub R.H. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr. Rev.* 2007; 28 (5): 521–574.
22. Sharma N., Sharma R.K., Tewari S., et al. Association of periodontal inflammation, systemic inflammation, and duration of menopausal years in postmenopausal women. *Quintessence Int.* 2018; 49 (2): 123–131.
23. Gameiro C.M., Romão F., Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system a review. *Maturitas.* 2010; 67 (4): 316–320.
24. Muller G.C., Gottlieb M.G., Luz C.B., et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell. Immunol.* 2015; 296 (2): 149–154.
25. Lebovics E., Schaffner F., Klion F.M., et al. Autoimmune chronic active hepatitis in postmenopausal women. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30 (9): 824–828.
26. Салиев К.Г., Винницкая Е.В., Хомерики С.Г. и др. Особенности течения аутоиммунного гепатита у женщин перименопаузального периода: ретроспективное исследование. *Фарматека.* 2020; 27 (6): 57–62.
27. Tanaka A., Mori M., Matsumoto K., et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol. Res.* 2019; 49 (8): 881–889.
28. Heneghan M.A. Autoimmune hepatitis in men: examining the gender gap. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (8): 1870–1872.
29. Czaja A.J., Donaldson P.T. Gender effects and synergisms with histocompatibility leukocyte antigens in type 1 autoimmune hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (8): 2051–2057.
30. Heneghan M.A., Kosar Y., McDougall N.I., et al. Characteristics and outcome of a large male cohort with autoimmune hepatitis: male sex as a favorable prognostic indicator: treatment response and outcome. *Gastroenterology.* 2000; 118 (4–1): P A1009.
31. Zandanell S., Balcar L., Semmler G., et al. Genetic variants determine treatment response in autoimmune hepatitis. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (3): 540.
32. World Health Organisation. Definition of an older or elderly person. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
33. Chen J., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39 (2): 117–124.
34. Tunio N.A., Mansoor E., Sheriff M.Z., et al. Epidemiology of autoimmune hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: a population-based national study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021; 55 (10): 903–910.
35. Baven-Pronk M.A.M.C., Biewenga M., van Silfhout J.J., et al. Role of age in presentation, response to therapy and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018; 9 (6): 165.
36. Lv T., Li M., Zeng N.A., et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34: 1676–1684.
37. Dalekos G.N., Azariadis K., Lygoura V., et al. Autoimmune hepatitis in patients aged 70 years or older: disease characteristics, treatment response and outcome. *Liver Int.* 2021; 41: 1592–1599.
38. Sonthalia N., Jain S., Thanage R., et al. Clinical, serological, histopathological and treatment profile of autoimmune hepatitis in the elderly. *Clin. Exp. Hepatol.* 2020; 6 (1): 13–19.
39. Durazzo M., Lupi G., Scandella M., et al. Autoimmune hepatitis treatment in the elderly: a systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (22): 2809–2818.
40. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front. Immunol.* 2018; 9: 609.
41. Czaja A.J. Genetic factors affecting the occurrence, clinical phenotype, and outcome of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6 (4): 379–388.
42. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022; 63 (2): 124–137.
43. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. The clinical usage and definition of autoantibodies in immune-mediated liver disease: a comprehensive overview. *J. Autoimmun.* 2018; 95: 144–158.

44. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А. и др. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (8): 464–474.
45. Muratori P., Lalanne C., Fabbri A., et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015; 41 (12): 1281–1287.
46. Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Бацких С.Н. и др. Клинико-иммунологические и морфологические особенности при различных вариантах аутоиммунного гепатита. Терапевтический архив. 2020; 92 (2): 43–47.
47. Bhumi S.A., Wu G.Y. Seronegative autoimmune hepatitis. J. Clin. Transl. Hepatol. 2023; 11 (2): 459–465.
48. Yasui S., Fujiwara K., Yonemitsu Y., et al. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. J. Gastroenterol. 2011; 46: 378–390.
49. Hartl J., Miquel R., Zachou K., et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG. JHEP Rep. 2020; 2 (3): 100094.
50. Lammert C., Chalasani S.N., Atkinson E.J., et al. Environmental risk factors are associated with autoimmune hepatitis. Liver Int. 2021; 41 (10): 2396–2403.
51. European Association for the Study of the Liver. Corrigendum to 'EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series' [J Hepatol 73 (2020) 1170-1218]. J. Hepatol. 2023; 78 (2): 452.
52. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report. J. Hepatol. 2023; 79 (3): 853–866.
53. Castiella A., Zapata E., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. World J. Hepatol. 2014; 6 (4): 160–168.
54. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. J. Autoimmun. 2020; 114: 102514.
55. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J. Hepatol. 2011; 54 (2): 374–385.
56. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol. 2009; 51: 237–267.
57. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: 1244–1250.
58. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2013; 1–21.
59. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022; 42 (5): 1058–1069.
60. Tiniakos D.G., Brain J.G., Bury Y.A. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. Dig. Dis. 2015; 33 (2): 53–64.
61. Muratori P., Efe C., Muratori L., et al. Clinical implications of antimitochondrial antibody seropositivity in autoimmune hepatitis: a multicentre study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017; 29 (7): 777–780.
62. Liu P., Li M., Zhao L., et al. Impact of hepatic steatosis on treatment response of autoimmune hepatitis: a retrospective multicentre analysis. Front. Immunol. 2022; 13: 1040029.
63. Zachou K., Azariadis K., Lytvyak E., et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. JHEP Rep. 2023; 5 (8): 100778.

## Clinical Phenotypes of Autoimmune Hepatitis

Yu.G. Sandler, PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof., E.N. Aleksandrova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Julia G. Sandler, y.sandler@mknc.ru

*Autoimmune hepatitis (AIH) has all the characteristic signs of an autoimmune disease, has a variability of clinical manifestations, depending on age, gender, the presence of concomitant pathology, hormonal background, may differ in the frequency of immune-mediated diseases, serological profile, unequal response to immunosuppressive therapy (IST), have different variants of the onset, course and outcome of the disease. All this complicates the diagnosis and determines the expediency of isolating clinical AIH phenotypes. The recognition of AIH phenotypes in various clinical situations is crucial, since early diagnosis and timely IST can not only improve the quality of life, preserve the ability to work, but in some cases save the patient's life. In this article, we conduct a comprehensive review of the clinical phenotypes of AIH, emphasizing the clinical heterogeneity of the disease.*

**Keywords:** autoimmune hepatitis, autoantibodies, phenotype, immunosuppressive therapy



# Патология билиарного тракта: от МКБ-10 к МКБ-11

М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корр. РАН, О.В. Гаус, к.м.н.,  
М.А. Лисовский

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus\_olga@bk.ru

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Патология билиарного тракта: от МКБ-10 к МКБ-11. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 98–107.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-98-107

*Патология билиарного тракта широко распространена среди взрослого населения многих стран мира, что связано с высокой встречаемостью в данных популяциях факторов риска. Помимо общности факторов риска и прогрессирования, к еще одной характерной особенности всей группы заболеваний билиарного тракта как органической, так и функциональной природы относится наличие схожих клинических проявлений, основным из которых является билиарная боль. В статье отражены современные данные о наиболее часто встречающихся в практике врачей терапевтов и гастроэнтерологов вариантах патологии билиарного тракта в свете перехода от Международной классификации болезней 10-го пересмотра к Международной классификации болезней 11-го пересмотра, а также представлен пошаговый алгоритм обследования и подходы к ведению пациентов с билиарной болью, в том числе на примере собственного клинического наблюдения.*

**Ключевые слова:** патология билиарного тракта, холецистит, желчнокаменная болезнь, функциональные билиарные расстройства, дисфункция сфинктера Одди, спазмолитики, мебеверина гидрохлорид

Распространенность патологии билиарного тракта (БТ), по эпидемиологическим данным, достигает 10–15% среди взрослого населения и имеет неуклонную тенденцию к росту. Максимальный рост отмечается в странах с наиболее высокой распространенностью факторов риска [1].

Патология БТ подразделяется на органическую и функциональную. При этом характерной особенностью всей группы заболеваний БТ независимо от их природы является наличие общих факторов риска, а также схожих клинических проявлений.

К формированию, прогрессированию и рецидивированию патологии БТ предрасполагают следующие факторы: нарушение режима и особенностей питания (однообразное питание, прием пищи всухомятку, переедание, обильный прием пищи на ночь, избыточное употребление продуктов, богатых жирами), ожирение, гипер- и дислипидемия, женский пол, прием некоторых лекарственных препаратов (гормональные контрацептивы, цефтриаксон и др.), генетическая предрасположенность. Вышеперечисленные факторы способны

повышать литогенность желчи и в итоге приводить к двигательным нарушениям БТ. Кроме того, двигательные расстройства и стаз желчи ассоциируются с перенесенной холецистэктомией (ХЭ), врожденными и приобретенными аномалиями БТ, глистно-паразитарными инвазиями и бактериальными кишечными инфекциями. Сахарный диабет является еще одним независимым фактором риска ввиду снижения сократительной способности стенки желчного пузыря (ЖП) из-за формирования диабетической нейропатии [2–6]. Основным проявлением патологии БТ является билиарная боль, которая локализуется в эпигастрии и/или правом верхнем квадранте при обязательном наличии следующих критериев [7]:

- 1) достигает устойчивого уровня и длится 30 минут или дольше;
- 2) возникает в различные промежутки времени (не каждый день);
- 3) достаточно выражена, чтобы прервать повседневную деятельность, или требует обращения за неотложной помощью;



- 4) незначительно (< 20%) связана с перистальтикой кишечника;
- 5) незначительно (< 20%) уменьшается при изменении положения тела или приеме кислотосупрессивных препаратов.

К дополнительным/вспомогательным диагностическим критериям относят связь боли с одним или более симптомов:

- тошнота и рвота;
- иррадиация в спину и/или правую подлопаточную область или подключичную область, шею;
- пробуждение среди ночи.

Следует подчеркнуть, что билиарная боль может возникать в ночные часы даже при функциональной патологии БТ, что является отличительной характеристикой по сравнению с другими функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, для которых традиционно появление боли в ночное время суток считается симптомом тревоги и стигмой органической патологии [7, 8].

К другим проявлениям заболеваний БТ относятся чувство горечи во рту, тошнота и общие симптомы, такие как повышение температуры тела, снижение аппетита, похудение, а при хроническом течении некоторых заболеваний могут появляться кожный зуд (холестаз), признаки билиарной недостаточности (диспепсия, нарушения стула, метеоризм), а также относительной панкреатической недостаточности с развитием синдрома мальабсорбции и нутритивной недостаточности. Еще одной особенностью билиарной патологии является нередкое сочетание функциональных расстройств с органическими заболеваниями [2]. Одним из таких примеров является формирование дисфункционального расстройства сфинктера Одди (СО) у лиц, перенесших ХЭ, вследствие нарушения реципрокного взаимодействия и скоординированной двигательной активности между ЖП и СО [9, 10].

Принимая во внимание общие факторы риска, схожие клинические проявления и высокую вероятность прогрессирования билиарной патологии, пациенты с впервые выявленными стигмами поражения БТ нуждаются в своевременном установлении этиологии процесса и назначении рациональной терапии, последующем динамическом наблюдении, частота которого и объем необходимых исследований определяются исходя из варианта выявленной патологии, сопутствующих заболеваний и ассоциированных состояний [2, 11].

Поскольку основным клиническим проявлением заболеваний БТ, значительно снижающим качество жизни пациентов, является билиарная боль, представляем пошаговый алгоритм диагностического поиска ее причины. Так, на первом этапе обследования пациента с билиарной болью необходим тщательный сбор анамнеза, что в ряде случаев уже при первом контакте позволяет правильно выбрать объем лабораторно-инструментальных методов исследования. Следует уточнить локализацию боли, наличие иррадиации и ночной симптоматики, провоцирующие факторы, продолжительность и характер (сжимающая, колющая, жгучая, постоянная, приступообразная), выяснить, что провоцирует приступ боли и чем он

купируется. Уточняется эпидемиологический и лекарственный анамнез, сведения о перенесенных в прошлом оперативных вмешательствах на органах брюшной полости. При общем осмотре пациента с билиарной болью необходимо исключить острый воспалительный процесс органов брюшной полости (холецистит, панкреатит, перитонит). При заболеваниях, сопровождающихся холестазом, возможно обнаружение иктеричности склер, пожелтения кожного покрова и следов от расчесов (экскориаций). У части пациентов возможно обнаружение так называемых печеночных знаков – пальмарной эритемы, телеангиоэктазий или сосудистых звездочек. При осмотре живота необходимо обратить внимание на его размер, участие в акте дыхания, наличие видимой перистальтики, при пальпации исключить пузырьные симптомы (симптомы Кера, Мерфи, Мюсси – Георгиевского, Ортнера, Лепене), симптомы раздражения брюшины, оценить состояние поджелудочной железы с помощью ее пальпации по Гротту, в зонах Шоффара и Губергрица, точках Кача и Мейо – Робсона; сфинктера Одди – при пальпации в точке Дежардена; оценить симптом флюктуации (положительный при асците) [2, 11–13].

Следующим шагом в соответствии с алгоритмом является назначение необходимого минимума лабораторно-инструментальных методов исследования, в том числе для исключения «симптомов тревоги». Всем пациентам с билиарной болью необходимо проведение общего (признаки воспаления, наличие анемии), биохимического анализов крови (функциональные пробы печени/ферменты поджелудочной железы), копрограммы и исследования кала на паразитов и яйца гельминтов сверхчувствительным методом. К обязательным инструментальным методам диагностики для исключения органической патологии относятся абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром области большого дуоденального сосочка, а при необходимости – магнитно-резонансная холангиопанкреатография. При выявлении на данном этапе причины билиарной боли пациент подлежит лечению согласно действующим алгоритмам оказания медицинской помощи для установленной патологии. В отсутствие явных органических причин билиарной боли рекомендуется дополнить диагностический поиск такими методами исследования, как аутоиммунный печеночный профиль, доплерография для оценки портального кровотока, УЗ-холецистография с применением стимулятора сокращения – холецистокинина, эластометрия большого дуоденального сосочка, билиосцинтиграфия с имидодиацетиловой кислотой, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), манометрия СО, колоноскопия [2, 11–13].

Рассмотрим особенности проявлений наиболее часто встречающихся в клинической практике терапевтов и гастроэнтерологов вариантов патологии БТ в свете перехода от Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Следует отметить, что в МКБ-11 произошли изменения в кодировании и трактовании патологий БТ



Таблица 1. Сравнение Международной классификации болезней 10-го и 11-го пересмотров [14]

МКБ-10	МКБ-11
<p><i>K80 – желчнокаменная болезнь (холелитиаз):</i>                      K80.0 – камни желчного пузыря с острым холециститом;                      K80.1 – камни желчного пузыря с другим холециститом;                      K80.2 – камни желчного пузыря без холецистита;                      K80.3 – камни желчного протока с холангитом</p>	<p><i>DC11 – желчнокаменная болезнь (холелитиаз):</i>                      DC11.0 – камни желчного пузыря с острым холециститом;                      DC11.1 – камни желчного пузыря или пузырного протока с другим холециститом;                      DC11.2 – камни желчного пузыря или пузырного протока с холангитом;                      DC11.3 – камни желчного пузыря или пузырного протока без холецистита или холангита;                      DC11.4 – камни желчного протока с холангитом;                      DC11.5 – камни желчного протока с холециститом;                      DC11.6 – камни ампулы фатерова сосочка;                      DC11.7 – камни внутрипеченочных желчных протоков;                      DC11.Y – другая уточненная желчнокаменная болезнь (холелитиаз);                      DC11.Z – желчнокаменная болезнь (холелитиаз), неуточненная</p>
<p><i>K81 – холецистит:</i>                      K81.0 – острый холецистит;                      K81.1 – хронический холецистит;                      K81.8 – другие формы холецистита;                      K81.9 – холецистит неуточненный</p>	<p><i>DC12 – холецистит:</i>                      DC12.0 – острый холецистит;                      DC12.1 – хронический холецистит;                      DC12.Y – другой уточненный холецистит;                      DC12.Z – холецистит, неуточненный</p>
<p><i>K74.3 – первичный билиарный цирроз</i>  <i>K83.0 – холангит</i></p>	<p><i>DB96 – аутоиммунное заболевание печени:</i>                      DB96.1 – первичный билиарный холангит;                      DB96.20 – первичный склерозирующий холангит на стадии цирроза;                      DB96.2Y – другой уточненный первичный склерозирующий холангит;                      DB96.2Z – первичный склерозирующий холангит, неуточненный;                      DB96.Z – аутоиммунное заболевание печени неуточненное</p>
<p><i>K82 – другие болезни желчного пузыря:</i>                      K82.0 – закупорка желчного пузыря;                      K82.1 – водянка желчного пузыря;                      K82.2 – прободение желчного пузыря;                      K82.3 – свищ желчного пузыря;                      K82.8 – дискинезия желчного пузыря и желчных путей  <i>K83 – другие болезни желчевыводящих путей:</i>                      K83.0 – холангит;                      K83.1 – закупорка желчного протока;                      K83.2 – прободение желчного протока;                      K83.3 – свищ желчного протока;                      K83.4 – спазм сфинктера Одди;                      K83.5 – желчная киста;                      K83.8 – другие уточненные болезни желчевыводящих путей;                      K83.9 – болезнь желчевыводящих путей неуточненная  <i>K91.5 – постхолецистэктомический синдром</i></p>	<p><i>DC14 – некоторые уточненные заболевания желчевыводящих путей:</i>                      DC14.0 – кровотечение из желчного протока;                      DC14.1 – постхолецистэктомический синдром;                      DC14.2 – дискинезия сфинктера Одди;                      DC14.3 – аденомиоматоз желчного пузыря;                      DC14.Y – другие уточненные болезни желчевыводящих путей;                      DC14.Z – болезни желчевыводящих путей, неуточненные</p>
<p><i>K87.0 – поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках</i></p>	<p>DC1Y – другие уточненные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей                      DC1Z – заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, неуточненные                      DC10 – приобретенные структурные (органические) изменения желчного пузыря или желчевыводящих путей                      LB20.1 – структурные аномалии развития желчного пузыря, неуточненные                      LB20.2 – структурные нарушения развития желчных протоков:                      LB20.20 – киста холедоха;                      LB20.21 – билиарная атрезия (атрезия желчевыводящих путей);                      LB20.22 – врожденный стеноз и стриктура желчных протоков;                      LB20.23 – структурные аномалии развития пузырного протока;                      LB20.24 – добавочный желчный проток;                      LB20.2Y – другие уточненные структурные нарушения развития желчных протоков;                      LB20.2Z – структурные нарушения развития желчных протоков, неуточненные</p>

(табл. 1). Так, дисфункция (дискинезия) СО в МКБ-10 кодировалась как «K83.4 – спазм сфинктера Одди», что с патогенетической точки зрения является не совсем корректной формулировкой, поскольку дискинезия СО подразумевает нарушение тонуса гладкой мускулатуры СО (спазм, дилатация). В обновленной версии за-

болеванию присвоен код «DC14.2 – дискинезия сфинктера Одди». Изменению в кодировании подверглись и холестагические заболевания. Ранее для первичного билиарного холангита (ПБХ) в литературе применялся термин «первичный билиарный цирроз (ПБЦ)», а в МКБ-10 заболевание обозначалось как «K74.3 – пер-



вичный билиарный цирроз». Кроме того, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) рассматривался как один из вариантов возможных холангитов в рубрике «Другие болезни желчевыводящих путей (K83.0 – холангит)». В рамках МКБ-11 ПБЦ официально предложено заменить на ПБХ, что обусловлено успехами современной медицины, позволяющими диагностировать заболевание до развития цирротических изменений в печени. Обращает на себя внимание и то, что в обновленной версии МКБ оба заболевания перемещены в рубрику «Аутоиммунные заболевания печени» (D86.1 – первичный билиарный холангит; D86.2Y – другой уточненный первичный склерозирующий холангит).

К наиболее часто встречаемым органическим причинам билиарной боли относят холецистит, желчнокаменную болезнь (ЖКБ), полипы ЖП и поражение внутри- и внепеченочных желчных протоков.

Под *хроническим холециститом* понимают пролонгированный воспалительный процесс, вызванный нарушением опорожнения ЖП вследствие механических или функциональных причин. Хронический холецистит подразделяется на калькулезный (наиболее частый вариант) и акалькулезный (бескаменный) [15]. Ведущим проявлением является тянущая боль в правом подреберье, иррадиирующая назад в спину или правую лопатку. Боль, как правило, усиливается после приема жирной пищи. Характерны тошнота и периодическая рвота, усиленное вздутие, возникающие ночью. Длительность симптомов может варьировать от недели до нескольких месяцев, резкое их утяжеление может быть связано с возникновением острого холецистита. У части пациентов при обострении возможно повышение температуры тела. Следует также помнить, что у пожилых пациентов клинические проявления могут быть нечетко выраженные [2]. Основным методом диагностики является трансабдоминальное УЗИ, в пользу хронического холецистита свидетельствует увеличение толщины стенки ЖП (2–4 мм). Утолщение стенки ЖП  $\geq 4$  мм, наличие жидкости в околопузырном пространстве или резкой болезненности при надавливании датчиком в точке ЖП на высоте вдоха (ультразвуковой симптом Мерфи) свидетельствуют в пользу острого холецистита и требуют немедленной госпитализации больного [15–18].

ЖКБ является довольно распространенной патологией, на долю которой приходится примерно 10–20% среди взрослого населения планеты. Следует отметить, что примерно у 80% пациентов ЖКБ протекает бессимптомно. К основным факторам риска относят возраст 40–69 лет, женский пол, избыточную массу тела, быстрое похудение, сахарный диабет, цирроз печени, беременность, заместительную гормональную терапию в период постменопаузы и отягощенную наследственность [12, 19–23]. Ожирение увеличивает вероятность образования камней в ЖП, особенно у женщин, из-за увеличения секреции холестерина с желчью. С другой стороны, пациенты после резкого снижения массы тела или длительного голодания также имеют высокий риск образования камней вследствие застоя желчи. Кроме того, было продемонстрировано, что у женщин репродуктивного возраста или принимающих эстрогенсо-

держащие контрацептивы образование камней в ЖП увеличивается в два раза по сравнению с мужчинами вследствие увеличения уровня холестерина в желчи и снижения сократимости ЖП [24–27].

Клинические симптомы при ЖКБ могут отсутствовать или проявляться скудно (тяжесть в правом подреберье). Желчная колика (билиарная боль) развивается при вклинении камня в шейку ЖП, пузырный или общий желчный протоки. Приступ билиарной боли может быть спровоцирован употреблением жирной, жареной пищи и большого объема пищи накануне, а также тряской, ездой и наклонами туловища [7, 12].

При воспалении стенки ЖП на фоне обструкции его шейки или протока камнем формируется острый холецистит. Боль при этом более продолжительная, чем при желчной колике, сопровождается фебрильной лихорадкой и симптомами раздражения брюшины. При несвоевременно назначенном лечении исходами могут быть эмпиема, гангрена, перфорация ЖП или перитонит [16, 19].

Распространенность *полипов ЖП* в общей популяции варьирует от 0,3 до 13,8% [28]. Частота малигнизации полипов ЖП достигает 0–27% при размере полипов до 10 мм в диаметре и 34–88% при образованиях более 10 мм [29]. Холестериновые полипы считаются самыми распространенными, на их долю приходится до 60–70% всех случаев. В исследовании N. Акүйрек и соавт. среди пациентов с полипами ЖП пациенты предъявляли жалобы на боль в правом подреберье (59%), дискомфорт в эпигастрии (32%), тошноту (41%), метеоризм (22%) и пищевую непереносимость (15%) [30]. Тактика ведения пациентов с полипами ЖП напрямую зависит от их размеров, наличия клинических проявлений и факторов риска. Обнаружение полипов 10 мм и более диктует необходимость проведения плановой ХЭ. При размерах менее 10 мм в отсутствие клинических проявлений рекомендовано динамическое наблюдение с помощью УЗИ с периодичностью один раз в шесть месяцев. Пациенты с полипами ЖП размерами от 6 до 9 мм при наличии факторов риска (возраст старше 50 лет, конкременты ЖП, ПСХ) должны быть обсуждены на консилиуме с целью решения вопроса о необходимости проведения плановой ХЭ [31, 32].

*ПБХ* является аутоиммунным заболеванием печени. Чаще встречается у женщин среднего возраста, чем у мужчин (в соотношении 9:1). Типичный пациент с ПБХ – это женщина среднего возраста с жалобами на кожный зуд и/или выраженную общую слабость. Другие симптомы включают боль в правом подреберье, похудение и желтушное окрашивание кожи. Длительно существующий холестаз сопряжен с недостатком желчных кислот, необходимых для полноценного переваривания и всасывания нейтральных жиров, в связи с этим у пациентов с ПБХ может отмечаться диарея с объемным пенистым стулом, приводящая к потере массы тела. Нередко у пациентов с ПБХ происходит нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и кальция. Гистологически воспалительный процесс локализуется исключительно во внутрипеченочных желчных протоках малого или среднего калибра. Ха-



характерными признаками являются плотная инфильтрация мононуклеарных клеток вокруг желчных протоков (хронический негнойный деструктивный холангит) и образование гранулемы, что приводит к разрушению мелких внутрипеченочных желчных протоков, нарушению желчеотделения. В исходе прогрессирования заболевание ведет к формированию фиброза, цирроза и печеночной недостаточности [33–35].

*ПСХ* также является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, при этом отмечается их облитерация и формирование мультифокальных стриктур, что в конечном итоге приводит к циррозу печени и печеночно-клеточной недостаточности. Заболевание чаще встречается у молодых мужчин, чем у женщин (в соотношении 2:1). Как правило, заболевание дебютирует в возрасте 30–40 лет. В 80% случаев сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что обуславливает необходимость проведения колоноскопии с биопсией. К типичным клиническим признакам *ПСХ* относятся кожный зуд, боль в правом подреберье, слабость, потеря массы тела [35, 36].

Следует помнить и о редких формах поражения холангиоцитов (табл. 2). Одним из таких вариантов является IgG4-ассоциированный холангит. Как правило, заболевание встречается у пожилых пациентов и характеризуется биохимическими и холангиографическими признаками *ПСХ*, для него не характерно сочетание с ВЗК, но нередко у данной группы пациентов диагностируется аутоиммунный панкреатит [35].

*Функциональные билиарные расстройства* относятся к моторно-двигательным нарушениям и вызываются либо метаболическими расстройствами, либо первичными расстройствами моторики (развитие переходящей функциональной обструкции) и повышением висцеральной гиперчувствительности.

В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (Римские критерии IV пересмотра, 2016 г.) [13, 37], к функциональным билиарным расстройствам относят: E1 – билиарная боль; E1a – функциональные расстройства желчного пузыря; E1b – функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди; E2 – функциональное панкреатическое расстройство сфинктера Одди. Функциональные нарушения ЖП подразумевают отсутствие ЖКБ или других структурных изменений БТ и верхних отделов пищеварительного тракта. Дисфункция сфинктера Одди определяется как доброкачественное, некалькулезное обструктивное расстройство. Согласно Милуокской классификации, выделяют три типа дисфункции билиарной и панкреатической порции СО (табл. 3, 4) [8, 38].

Согласно современным представлениям, развитие билиарной дисфункции связано с нарушением координированной перистальтики желчных путей на различных уровнях и появлением переходящей функциональной обструкции (по сути – спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности. Получены косвенные

данные о развитии переходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным. Кроме того, изменяется динамика самого сокращения. Уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения. Немаловажную роль в развитии дискинезии ЖП и СО отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие двигательных импульсов [8, 13]. Основным проявлением функциональных билиарных расстройств являются приступы билиарной боли в отсутствие явного органического поражения желчных путей. Функциональная билиарная боль схожа с органической билиарной болью (желчной коликой), но для нее не характерны озноб, лихорадка и желтуха. Также отсутствует связь между погрешностями в питании, однако боль может провоцироваться стрессовыми факторами и некоторыми лекарственными препаратами (опиоиды, эстрогены, соматостатин). Нередко функциональной патологии БТ могут сопутствовать функциональная диспепсия или гастропарез [39].

Диагностические критерии функционального расстройства СО по билиарному типу [8, 13]:

- 1) критерии, характерные для билиарной боли;
- 2) повышенные ферменты печени или дилатация желчных протоков, но не оба признака;
- 3) отсутствие камней или других структурных аномалий в желчных протоках.

Поддерживающие критерии:

- 1) нормальный уровень амилазы/липазы;
- 2) аномальные результаты манометрии СО;
- 3) гепатобилиарная скintiграфия.

Диагностические критерии функционального расстройства СО по панкреатическому типу (все следующее):

- 1) документированные рецидивы эпизодов панкреатита (типичная боль при уровне амилазы или липазы в крови выше трех норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации);
- 2) другие причины панкреатита исключены;
- 3) отрицательные данные эндоскопического УЗИ;
- 4) аномальные данные манометрии СО.

Таким образом, для установления причины билиарной боли пациент должен пройти обследование в соответствии с вышеуказанным алгоритмом. Вместе с тем крайне важным уже на этапе диагностического поиска представляется эффективное купирование боли. При этом важно, чтобы лекарственный препарат не влиял на результаты обследования, не маскировал острую хирургическую патологию и не обладал выраженными побочными эффектами. В этой связи не рекомендовано назначение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, а в качестве препаратов выбора рассматриваются спазмолитики (табл. 5) [40]. Ведущее значение в купировании билиарной боли отводится миотропным спазмолитическим препаратам. Одним из таких препаратов является оригинальный мебеверина гидрохлорид. Являясь селективным миотропным спазмолитиком, он оказывает прямое





Таблица 2. Дифференциальная диагностика холангитов

Нозология	Ассоциация с возрастом/полом	Характерные изменения титра аутоантител	Морфологические изменения	Прогноз заболевания	Дополнительные характеристики
Первичный билиарный холангит	Женщины среднего возраста	AMA (+) в диагностическом титре $\geq 1:4$ , или AMA-M2, или Anti-Sp100 и Anti-gp250	Воспаление внутрипеченочных желчных протоков малого или среднего калибра. Плотная инфильтрация мононуклеарных клеток вокруг желчных протоков и образование гранулемы	Возможно формирование цирроза и печеночно-клеточной недостаточности	Может отмечаться объемный пенный стул, приводящий к потере массы тела, нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) и кальция
Первичный склерозирующий холангит	Молодые мужчины (30–40 лет)	Рутинный скрининг антител не требуется, но характерно наличие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA), антинуклеарных антител (ANA), антигладкомышечных антител (ASMA)	Специфичным признаком ПСХ считается концентрический перидуктальный фиброз междольковых желчных протоков – картина «луковой шелухи», который может наблюдаться даже при отсутствии воспалительных изменений. Другая характерная гистологическая особенность ПСХ – уменьшение числа междольковых желчных протоков с развитием дуктопии	Риск формирования цирроза печени	В 80% случаев сочетается с ВЗК. Золотым стандартом диагностики ПСХ является ЭРХПГ. К типичным признакам ПСХ относятся диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжезобразные стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы
IgG4-ассоциированный холангит	Пожилой возраст	Определение IgG4 в сыворотке крови	Как при ПСХ	Риск формирования цирроза печени	Характерно сочетание с аутоиммунным панкреатитом
Холестаз, ассоциированный с муковисцидозом	Детский и подростковый возраст	–	Желчно-протоковая пролиферация, неоднородная аккумуляция эозинофильного PAS-позитивного резистентного осадка во внутрипеченочных протоках	Риск формирования цирроза печени	Характеризуется гепатомегалией
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PFIC)	Манифестирует у новорожденных либо в раннем детском возрасте	–	PFIC-1 (болезнь Байлера): «чистый» внутрипеченочный холестаз с незначительным некрозом гепатоцитов и образованием гигантских клеток PFIC-2: признаки более выраженного воспаления и некроза гепатоцитов PFIC-3: портальный фиброз и пролиферация дуктул	Риск формирования цирроза печени	–
Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (BRIC)	Конец второй – начало третьей декады жизни	–	Нарушение гистологической структуры печени не характерно	Не характерно формирование цирроза печени	Носит интермиттирующий характер. Рецидивы кожного зуда возникают, как правило, раз в два года
Синдром Алажиля	Детский и подростковый возраст	–	Характеризуется дуктопией (холестаз из-за недостаточного количества выводящих протоков)	Риск формирования цирроза печени	Характерен внешний вид: гипертелоризм (широкое расстояние между глазами), широкая плоская переносица, глубоко посаженные глаза. Помимо поражения печени характерно поражение почек, сердца, скелета и центральной нервной системы
Лекарственный холестаз	Любой возраст и пол	–	–	Риск формирования цирроза печени	Необходим подробный сбор лекарственного анамнеза во втором-третьем триместрах беременности
Внутрипеченочный холестаз беременных	Второй-третий триместры беременности	–	–	Спонтанно разрешается через четыре – шесть недель после родов	В случае раннего начала и атипичного дебюта следует проводить дифференциальную диагностику с преэклампсией и острой жировой болезнью печени беременных

Примечание. PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis; BRIC – benign recurrent intrahepatic cholestasis.



**Таблица 3. Милуокская классификация дисфункции билиарной порции сфинктера Одди**

<b>Тип I</b>	Билиарная боль в сочетании со всеми признаками: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ повышение уровня аминотрансфераз выше двух норм по крайней мере в двух эпизодах;</li> <li>■ расширение общего желчного протока более 10 мм по данным УЗИ или более 12 мм по данным ЭРХПГ;</li> <li>■ увеличение времени эвакуации контрастного вещества при ЭРХПГ</li> </ul>
<b>Тип II</b>	Билиарная боль в сочетании с одним-двумя из вышеуказанных критериев
<b>Тип III</b>	Билиарная боль

**Таблица 4. Милуокская классификация дисфункции панкреатической порции сфинктера Одди**

<b>Тип I</b>	Панкреатический тип боли в сочетании со всеми признаками: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ уровни амилазы и/или липазы более двух норм по крайней мере в двух эпизодах;</li> <li>■ диаметр протока поджелудочной железы более 6 мм в ее головке, более 5 мм в теле, согласно результатам УЗИ</li> </ul>
<b>Тип II</b>	Панкреатический тип боли в сочетании с одним из вышеуказанных критериев
<b>Тип III</b>	Панкреатический тип боли

регулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника [40, 41]. Механизм его действия основан на снижении проницаемости мембран гладкомышечных клеток для внеклеточного  $\text{Na}^+$  и, как следствие, подавлении вхождения ионов  $\text{Ca}^{++}$  в клетку через медленные кальциевые каналы. Ввиду особенностей механизма действия мебеверина гидрохлорид устраняет спазм, не вызывая при этом атонии кишечника [42], что позволяет применять данный препарат без ограничений по длительности курса лечения.

Помимо устранения спазма и боли, важным условием лечения заболеваний билиарной системы является уменьшение литогенности желчи. В ряде исследований отечественных ученых доказано, что применение мебеверина гидрохлорид в составе комбинированной терапии способствует нормализации биохимических показателей желчи [43], что, в свою очередь, снижает риски камнеобразования.

В отличие от других спазмолитических препаратов оригинальный мебеверина гидрохлорид не метаболизируется семейством цитохромов, вследствие чего обладает

минимальными рисками лекарственных взаимодействий, что упрощает его назначение совместно с другими препаратами [42–45]. Кроме того, препарат не имеет системных побочных эффектов, в том числе антихолинергических [42]. Благодаря своей эффективности и безопасности препарат вошел во многие клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи [2, 11–13].

Согласно обновленной инструкции по применению препарата, продолжительность его приема не ограничена. Уже в первые две – четыре недели терапии отмечается стойкое улучшение симптомов, а наиболее выраженная эффективность может наблюдаться после шести – восьми недель терапии, что подтверждено клиническими исследованиями. Рекомендованный режим дозирования оригинального мебеверина гидрохлорид составляет 200 мг (одна капсула) на прием два раза в день до еды в течение как минимум шести – восьми недель. Важно, что длительность курса терапии и дозировка препарата зависят от непосредственной причины билиарной боли, индивидуальных особенностей течения заболевания и выраженности клинических симптомов [42].

После установления причины билиарной боли лечение пациентов проводится в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи при конкретной патологии. В целом терапия пациента с патологией БТ в обязательном порядке должна включать комплекс мероприятий по коррекции диеты, изменению образа жизни (модификация факторов риска), которые негативным образом отражаются на моторике желчевыводящих путей, а также назначение средств этиологической (дегельминтизация, антибактериальные препараты), патогенетической (спазмолитики, урсодезоксихолевая кислота, холестирамин) и симптоматической (ферменты) терапии. Применение прокинетики препаратов может быть оправдано при возникновении сопутствующих симптомов диспепсии на фоне ЖКБ [13, 46].

Предлагаем рассмотреть реализацию представленного диагностического алгоритма на примере клинического случая.

Пациентка А. 59 лет обратилась к гастроэнтерологу на кафедру факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета. Основные жалобы на момент осмотра: тяжесть в правом подреберье, периодически боли в правом подре-

**Таблица 5. Классификация спазмолитических препаратов**

Нейротропные Воздействуют на проведение нервного импульса		Миотропные Воздействуют на гладкомышечные клетки				
Холинолитики (блокаторы М-холинорецепторов)		Агонисты опиоидных рецепторов	Неселективные		Селективные	
Неселективные	Селективные (блокаторы М1-рецепторов)	Тримебутин	Ингибиторы фосфодиэстеразы	Донаторы оксида азота	Блокаторы $\text{Na}^+$ -каналов	Блокаторы $\text{Ca}^{++}$ -каналов
Атропин, апрофен, гиосцин, платифиллин	Пирензепин		Дротаверин, папаверин, альверин, аминофиллин, бенциклан	Изосорбида динитрат, нитроглицерин, натрия нитропруссид	Мебеверин	Отилония бромид, пинаверия бромид



берье давящего характера после употребления жирной и жареной пищи, с иррадиацией под правую лопатку, длительностью от 30 минут и более, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, горечь во рту, преимущественно в утренние часы. Аппетит сохранен, вес стабильный, патологических примесей в кале (слизи, крови, гноя) нет.

Анамнез заболевания: считает себя больной с 2015 г., когда впервые при плановом абдоминальном УЗИ обнаружен конкремент в полости ЖП диаметром 15 мм. В 2019 г. на фоне погрешности в диете возник приступ резкой боли в правом подреберье схваткообразного характера, с иррадиацией в спину, под правую лопатку, сопровождающийся тошнотой, рвотой, повышением температуры тела, без эффекта от приема спазмолитиков. По неотложной помощи доставлена в хирургический стационар, где в экстренном порядке проведена лапароскопическая ХЭ по поводу острого кулькулезного холецистита. После операции чувствовала себя удовлетворительно, в дальнейшем у врача не наблюдалась. В течение года до настоящего обращения беспокоят тяжесть в правом подреберье, периодически боли в правом подреберье давящего характера после употребления жирной и жареной пищи, с иррадиацией под правую лопатку, длительностью от 30 минут и более, тошнота, чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи, горечь во рту, преимущественно в утренние часы. Самостоятельно принимала ферментные препараты, без должного эффекта.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию отрицает; операции, травмы, переливание чужой крови отрицает; курение, употребление спиртных напитков отрицает. Аллергоанамнез не отягощен. Эпидемиологический анамнез – без особенностей. В анамнезе артериальная гипертензия второй стадии, риск – 3, контролируемая.

Объективно: рост – 165 см, вес – 92 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 33,8 кг/м<sup>2</sup>. Состояние удовлетворительное, в сознании. Питание обычное. Кожный покров и видимые слизистые оболочки – без особенностей. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Пальпируемые лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Щитовидная железа нулевой степени (по ВОЗ). Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, без патологических шумов. Отеков нет. Артериальное давление – 125/75 мм рт. ст. Пульс – 72 удара в минуту. Температура тела – 36,6 °С. Сатурация – 99%. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, околопупочной области, преимущественно справа. При глубокой пальпации живот чувствительный в эпигастрии, в зоне Шоффара. Печень не увеличена. Симптомы Кера, Мерфи, Ортнера – отрицательные. Симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон.

В связи с наличием синдром билиарной боли пациентке рекомендовано дообследование в следующем объеме: общий анализ крови, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратамино-трансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-

глутамилтрансфераза (ГГТП), глюкоза, билирубин прямой, общий белок, общий холестерин, глюкоза, панкреатическая амилаза, мочевиная кислота, креатинин), общий анализ мочи, копрограмма, кал на паразитов и яйца гельминтов сверхчувствительным методом, кал на цисты лямблий, ЭГДС, УЗИ абдоминальное.

С целью купирования билиарной боли на этапе дообследования пациентке назначен оригинальный препарат мебеверина гидрохлорида в дозе 200 мг по одной капсуле два раза в день за 20 минут до приема пищи. Пациентка отметила хороший эффект от приема препарата уже на третий день от начала терапии.

При повторном визите с результатами назначенного обследования выявлено:

- общий анализ крови: лейкоциты –  $6,54 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 59,1%, лимфоциты – 33,0%, моноциты – 4,6%, эозинофилы – 2,7%, базофилы – 0,6%, эритроциты –  $4,94 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 142 г/л, тромбоциты –  $377 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов – 10 мм/ч;
- биохимический анализ крови: АЛТ – 27 Ед/л, АСТ – 30 Ед/л, ЩФ – 110 МЕ/л, ГГТП – 40 ЕД/л, глюкоза – 5,2 ммоль/л, мочевиная кислота – 352 ммоль/л, креатинин – 86 ммоль/л, общий белок – 70,2 г/л, общий билирубин – 18,4 мкмоль/л, холестерин – 7,1 ммоль/л (↑), амилаза – 56 Ед/л;
- общий анализ мочи: прозрачная, цвет – желтый, рН – 5,0, плотность – 1020, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – 0–1 в п/з, эритроциты – 0 в п/з, эпителий – нет в п/з;
- копрограмма: без патологических изменений;
- кал на паразитов и яйца гельминтов методом PARASEP трехкратно: не обнаружено;
- кал на цисты лямблий (*Giardia lamblia*) иммуногистохимическим методом: не обнаружено;
- ЭГДС: признаки поверхностного гастрита антрального отдела желудка, поверхностного дуоденита. Экспресс-анализ на *Helicobacter pylori* – отрицательно;
- гистологическое исследование биоптатов желудка: хронический антральный гастрит, *H. pylori*-негативный, без кишечной атрофии, без метаплазии;
- УЗИ абдоминальное: состояние после ХЭ, внутрипеченочные желчные протоки и холедох не расширены, диффузные изменения в поджелудочной железе.

Пациентке выставлен заключительный клинический диагноз: «дисфункциональное расстройство сфинктера Одди по билиарному типу. Состояние после лапароскопической холецистэктомии по поводу ЖКБ (2019 г.). Хронический поверхностный гастрит (морфологически верифицированный), *H. pylori*-негативный. Синдром диспепсии по типу эпигастриального болевого синдрома. Дуоденит. Дислипидемия. Ожирение I степени (ИМТ – 33,8 кг/м<sup>2</sup>)».

Рекомендовано: диета (частое, дробное питание с ограничением жареной и жирной пищи, консервированных продуктов и газированных напитков), не допускать длительных промежутков между приемами пищи. Рекомендации по физической активности: дозированные аэробные физические нагрузки по 30–60 минут средней интенсивности – не менее пяти дней в неделю.



## Медикаментозная терапия:

- продолжить прием оригинального мебеверина гидрохлорида в дозе 200 мг два раза в день за 20 минут до еды до восьми недель в качестве спазмолитического препарата;
- урсодезоксихолевая кислота в дозе 250 мг два раза в день в течение восьми недель для профилактики формирования камней во внутривнутрипеченочных желчных протоках и холедохе с учетом сохраняющихся факторов риска;
- ферментные препараты по требованию при более обильных приемах пищи.

Таким образом, патология БТ представляет собой группу гетерогенных по своей природе заболеваний и актуальную проблему в клинической практике.

Ввиду высокой распространенности, схожести клинических проявлений особую сложность у врачей терапевтов и гастроэнтерологов вызывает проведение дифференциального поиска для своевременного установления диагноза и назначения рациональной терапии. Немаловажным при курации пациентов является быстрое и безопасное купирование билиарной боли как основного симптома заболеваний БТ, в том числе на этапе обследования. С этой целью целесообразно применение селективных спазмолитических препаратов с миотропным действием, в частности оригинального мебеверина гидрохлорида, который продемонстрировал свою эффективность, безопасность и преимущество перед другими спазмолитиками в целом ряде клинических исследований. ●

## Литература

1. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести, 2005.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (3): 63–80.
3. Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis. *J. Long Term. Eff. Med. Implants.* 2005; 15 (3): 329–338.
4. Commons R., Dimitriou J., Campbell I. Acalculous cholecystitis caused by *Salmonella virchow*. *ANZ J. Surg.* 2008; 78 (6): 514.
5. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The treatment of gallstone disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020; 117 (9): 148–158.
6. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. *РМЖ.* 2012; 15: 768.
7. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., et al. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology.* 2016; 19: S0016-5085(16)00224-9.
8. Kegnaes M., Novovic S., Shabanzadeh D.M. Dysfunction of biliary sphincter of Oddi – clinical, diagnostic and treatment challenges. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (14): 4802.
9. Hyun J.J., Kozarek R.A. Sphincter of Oddi dysfunction: sphincter of Oddi dysfunction or discordance? What is the state of the art in 2018? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (5): 282–287.
10. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., et al. Sphincter of Oddi function and risk factors for dysfunction. *Front. Nutr.* 2017; 4: 1.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (4): 71–80.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (3): 64–80.
13. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A., et al. Russian Scientific Medical Society of Therapists; Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Functional diseases of the digestive system. Crossover syndromes. Clinical guidelines. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2021; 192 (8): 5–117.
14. Международная классификация болезней. <https://icd.who.int/ru>.
15. Jones M.W., Ferguson T. Acalculous Cholecystitis. 2023 Apr 24. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 Jan.
16. Холестит. Клинические рекомендации РГА, РОПИП, РЭндО. 2021.
17. Fu Y., Pang L., Dai W., et al. Advances in the study of acute acalculous cholecystitis: a comprehensive review. *Dig. Dis.* 2022; 40 (4): 468–478.
18. Hassler K.R., Collins J.T., Philip K., Jones M.W. Laparoscopic Cholecystectomy. 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
19. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., et al. Gallstones. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16024.
20. Farthing M., Roberts S.E., Samuel D.G., et al. Survey of digestive health across Europe: final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* 2014; 2 (6): 539–543.
21. Di Ciaula A., Garruti G., Frühbeck G., et al. The role of diet in the pathogenesis of cholesterol gallstones. *Curr. Med. Chem.* 2019; 26 (19): 3620–3638.
22. Yuan S., Gill D., Giovannucci E.L., Larsson S.C. Obesity, type 2 diabetes, lifestyle factors, and risk of gallstone disease: a mendelian randomization investigation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20 (3): e529–e537.
23. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 11 (111): 46–50.
24. Jones M.W., Gnanapandithan K., Panneerselvam D., Ferguson T. Chronic Cholecystitis. 2023 Aug 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
25. Stokes C.S., Lammert F. Excess body weight and gallstone disease. *Visc. Med.* 2021; 37 (4): 254–260.



26. Portincasa P, Di Ciaula A, Bonfrate L, et al. Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: expecting more from critical care manifestations. Intern. Emerg. Med. 2023; 18 (7): 1897–1918.
27. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные представления о механизмах развития и тактике ведения больных желчнокаменной болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019; 2 (13): 52–57.
28. McCain R.S., Diamond A., Jones C., Coleman H.G. Current practices and future prospects for the management of gallbladder polyps: a topical review. World J. Gastroenterol. 2018; 24 (26): 2844–2852.
29. Martin E., Gill R., Debru E. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasonography for gallbladder polyps: systematic review. Can. J. Surg. 2018; 61 (3): 200–207.
30. Akyürek N., Salman B., Irkörücü O., et al. Ultrasonography in the diagnosis of true gallbladder polyps: the contradiction in the literature. HPB (Oxford). 2005; 7 (2): 155–158.
31. Kim K.H. Gallbladder polyps: evolving approach to the diagnosis and management. Yeungnam Univ. J. Med. 2021; 38 (1): 1–9.
32. Riddell Z.C., Corallo C., Albazaz R., Foley K.G. Gallbladder polyps and adenomyomatosis. Br. J. Radiol. 2023; 96 (1142): 20220115.
33. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatol. 2017; 67 (1): 145–172.
34. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018; 67 (9): 1568–1594.
35. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (2): 41–57.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J. Hepatol. 2022; 77 (3): 761–806.
37. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., et al. Gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1380–1392.
38. Silverman W.B., Slivka A., Rabinovitz M., Wilson J. Hybrid classification of sphincter of Oddi dysfunction based on simplified Milwaukee criteria: effect of marginal serum liver and pancreas test elevations. Dig. Dis. Sci. 2001; 46 (2): 278–281.
39. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. Синдром перекреста функциональных заболеваний пищеварительного тракта. Российский медицинский журнал. 2012; 15: 768.
40. Yaghoobi M., Pauls Q., Durkalski V., et al. Incidence and predictors of post-ERCP pancreatitis in patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction undergoing biliary or dual sphincterotomy: results from the EPISOD prospective multicenter randomized sham-controlled study. Endoscopy. 2015; 47 (10): 884–890.
41. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Охлобыстин А.В., Буеверов А.О. Наиболее распространенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени: справочник для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2008.
42. Данные Государственного реестра лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=27e60419-15a9-49c7-a2eaf75c798a2103&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=27e60419-15a9-49c7-a2eaf75c798a2103&t=).
43. Шайхутдинова О.В., Галиакберова А.Р., Гурьев Д.А. и др. Эффективность спазмолитической терапии при хроническом некальцинозном холестите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; 2: 115–118.
44. Bertz R.J., Granneman G.R. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin. Pharmacokinet. 1997; 32 (3): 210–258.
45. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol. Ther. 2013; 138 (1): 103–141.
46. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии: алгоритм терапии. Медицинский совет. 2010; 3 (4): 69–71.

## Pathology of the Biliary Tract: from ICD X to ICD XI

M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding member of the RAS, O.V. Gaus, PhD, M.A. Lisovskiy

Omsk State Medical University

Contact person: Olga V. Gaus, [gaus\\_olga@bk.ru](mailto:gaus_olga@bk.ru)

*Pathology of the biliary tract is widespread among the adult population of many countries around the world. This is due to the high incidence of risk factors in these populations. In addition to the commonality of risk factors and progression, another characteristic feature of the entire group of biliary diseases of both organic and functional nature is the presence of similar clinical manifestations. The main manifestation of biliary tract pathology is biliary pain. This article reflects modern data on the most common variants of biliary tract pathology in the practice of general practitioners and gastroenterologists in the light of the transition from ICD X to ICD XI, and presents a step-by-step diagnostic algorithm and approaches to the management of patients with biliary pain, including an example own clinical case.*

**Keywords:** *pathology of the biliary tract, cholecystitis, cholelithiasis, functional biliary disorders, sphincter of Oddi dysfunction, antispasmodics, mebeverine hydrochloride*



<sup>1</sup> Кубанский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Краснодар

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт – Краевая  
клиническая больница  
№ 1 им. профессора  
С.В. Очаповского,  
Краснодар

# Возможности применения энтеропротективной комбинации VERIS (пектин + инулин) + СЭР (солевой энтеральный раствор) для коррекции нарушения функции кишечника на фоне полихимиотерапии

М.С. Яковенко, к.м.н.<sup>1,2</sup>, А.И. Демина<sup>1</sup>, Н.Н. Демин<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Яковенко, eg12@bk.ru

Для цитирования: Яковенко М.С., Демина А.И., Демин Н.Н. Возможности применения энтеропротективной комбинации VERIS (пектин + инулин) + СЭР (солевой энтеральный раствор) для коррекции нарушения функции кишечника на фоне полихимиотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 108–116.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-108-116

*Лечение пациентов с онкопатологией может сопровождаться большим количеством нежелательных реакций, наиболее часто возникают симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде развития мукозитов. Данное состояние существенно осложняет лечение таких больных по причине увеличения сроков госпитализации, необходимости прерывать курс химиотерапии, потребности в дополнительной нутритивной поддержке, симптоматической медикаментозной терапии и значительного ухудшения качества жизни. Представленный клинический случай демонстрирует возможность применения энтеропротективной комбинации СЭР (солевого энтерального раствора) + VERIS (пектин + инулин) в качестве дополнительной терапии с целью снижения выраженности проявлений поражения слизистой ЖКТ на фоне химиолучевой терапии.*

**Ключевые слова:** мукозит, химиолучевая терапия, недостаточность питания у онкологических больных, нутритивная недостаточность, интестинальная недостаточность, парез кишки, пектин, инулин, солевой энтеральный раствор

## Введение

В лечении онкологических больных необходим мультидисциплинарный подход, так как применение хирургических, физических и медикаментозных методов может вызывать большое количество нежелательных реакций, вследствие возникновения которых должный объем терапии может быть сокращен, что ставит под угрозу выживаемость пациентов. Одним из самых распространенных побочных эффектов лечения рака является мукозит [1]. Мукозит представляет собой сложную воспалительную реакцию на фоне химиолучевой терапии и может встречаться на любом уровне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), объединяя в себе и оральный мукозит, и эзофагит, и энтерит, при этом клинические проявления различаются в зависимости от специфичности строения и функций слизистой различных его отделов [2, 3]. Наиболее чувствительны к действию химиопрепаратов быс-

тро делящиеся ткани организма, в числе которых одним из лидирующих является эпителий кишечника. Частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности у больных, получающих химиотерапию, составляет 90% [4, 5].

Мукозиты существенно осложняют лечение онкологических больных в связи с необходимостью прерывания или отмены лечения, увеличением сроков госпитализации, потребностью в дополнительной нутритивной поддержке, медикаментозной терапии с привлечением смежных специалистов и значительным ухудшением качества жизни пациента [6, 7]. В некоторых исследованиях показано, что развитие мукозита третьей-четвертой степени в два раза увеличивает риск необходимости перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии и способствует увеличению продолжительности госпитализации после курса химиотерапии на одну неделю [8].



Таблица 1. Критерии тяжести гастроинтестинального мукозита NTCI-СТС (версия 3.0) [1]:

Оцениваемый признак	I	II	III	IV	V
Диарея	Увеличение частоты стула на < 4 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на 4–6 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на > 7 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем; недержание кала	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Энтероколит/ мукозит нижних отделов ЖКТ	Отсутствие каких-либо симптомов	Боль в животе; слизь или кровь в стуле	Сильная или постоянная боль в животе; лихорадка; кишечная непроходимость; перитонеальные симптомы	Угрожающее жизни состояние (перфорация, кровотечение, ишемия, некроз кишки, токсический мегаколон)	Смерть

Тяжелый мукозит может привести к летальному исходу больного по причине тяжелой нутритивной недостаточности или вторичного инфицирования вплоть до развития сепсиса [9, 10].

Для оценки степени тяжести гастроинтестинального мукозита оценивают выраженность диареи, энтероколита или мукозита нижних отделов ЖКТ (табл. 1) [1].

Факторами риска развития мукозита у пациентов, получающих полихимиотерапию (ПХТ), являются [1]:

- 1) возраст пациента (доминирует у пожилых больных);
- 2) пол (чаще у женщин);
- 3) ослабленное общее состояние (ECOG  $\geq$  2);
- 4) локализация опухоли в кишке (особенно нейроэндокринный характер опухоли);
- 5) сопутствующие заболевания кишечника (колит, синдром мальабсорбции и др.);
- 6) нарушение пассажа желчи;
- 7) комбинированная химиолучевая терапия органов брюшной полости;
- 8) сопутствующая терапия препаратами, индуцирующими диарею (препараты магния, антибактериальная терапия, соли желчи и др.). Чаще отмечается развитие диареи при использовании еженедельных и ежедневных режимов введения препаратов и при длительных инфузиях цитостатиков [11];
- 9) ослабленность онкопациентов (изначальное нарушение нутритивного статуса).

Патогенез развития мукозита достаточно сложен и зависит от механизма воздействия того или иного цитостатика, однако общую модель можно представить в виде стадийного процесса повреждения слизистой [1]. Воздействие повреждающего фактора приводит к гибели эпителиоцитов с образованием свободных радикалов, оказывающих прямое цитотоксическое действие [12]. Далее в этой зоне развивается ответ на возникшее повреждение в виде воспаления с участием иммунных клеток и провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 $\beta$ . Это приводит к появлению дефектов слизистой от эрозий до обширных, глубоких язв, обычно покрытых псевдомембраной, состоящей из разрушенных клеток и фибрина [1]. Данная стадия

является наиболее благоприятной для присоединения и колонизации бактериальной флоры, что ведет к вторичной инфекции, а также транслокации кишечной флоры и развитию сепсиса [12].

Транслокация кишечных бактерий происходит вследствие повреждения на фоне мукозита эпителиальных клеток, в результате чего бактерии легко проникают в кровотоки через данные участки кишечного эпителия [13].

Важно отметить, что явление бактериальной транслокации с развитием сепсиса возникает чаще у пациентов при приоритете парентерального питания, результатом которого становятся дефицит энтерального питания, вынужденное голодание и, как следствие, повреждение кишечной стенки [14].

Токсическое воздействие цитостатических препаратов на слизистую оболочку ЖКТ приводит к неспецифическому повреждению ДНК быстро делящихся клеток, которыми являются не только опухолевые, но и нормальные клетки организма (в частности, эпителий ЖКТ) [15]. В результате фармакологического эффекта иммунодепрессантов происходит прекращение процессов физиологической регенерации слизистой и нарушение ее нормального функционирования с последующими интестинальной недостаточностью и снижением резорбции жидкости в кишечнике. Повреждение ткани кишечника является фактором, благоприятствующим изменению характера пристеночной микрофлоры, в норме выполняющей барьерную функцию, в сторону увеличения количества штаммов условно-патогенной и появления патогенной флоры. В клиническом исследовании, посвященном изучению патогенов, являющихся причиной острой диареи, выявлены несколько наиболее важных из них: ротавирус, аденовирус, эховирус, криптоспоридии, *Clostridioides difficile* (токсин+) и сальмонелла [16]. Патогенная флора кишечника способствует активации циклического аденозинмонофосфата энтероцитов с последующим развитием секреторной диареи [12, 17].

Нарушение микрофлоры кишечника практически всегда усиливает диарейный синдром. Частота развития диареи, которая у пациентов после химиотерапии была связана непосредственно с инфекцией, вызванной *C. difficile*, по данным разных источников,



колеблется от 5 до 15% [18]. Причиной клинических проявлений *C. difficile*-ассоциированной диареи является секреция токсинов. Токсин А влияет на эпителий кишечника, вызывая выраженную секрецию жидкости. Токсин В оказывает выраженное цитотоксическое воздействие и приводит к гибели кишечного эпителия [19]. Важно отметить нарушение процессов микроциркуляции кишечной стенки в период химиотерапии и, как следствие, развитие неокклюзионной формы нарушения мезентериального кровоснабжения [20, 21]. Ранее явления кишечной ишемии активно изучались преимущественно у пациентов в послеоперационном периоде [22, 23]. Литературные данные свидетельствуют о развитии деструкции кишечной стенки, связанной с развитием ишемии у больных с кишечной непроходимостью [6, 14, 25]. Однако ввиду увеличения количества онкологических больных и широкого применения химио- и лучевой терапии стоит уделить большее внимание рискам развития данного состояния на фоне цитостатической терапии [24].

Нарушение микроциркуляции в стенке кишечника вносит колоссальный вклад в развитие такого осложнения, как парез кишечника [26, 27].

Основными клиническими проявлениями поражения ЖКТ на фоне химиолучевой терапии являются боль и сухость во рту, невозможность адекватного приема пищи, боль в различных отделах живота, вздутие и тяжесть, профузная диарея и запоры, желудочно-кишечное кровотечение, парез кишечника и развитие острой кишечной непроходимости [1].

Для купирования проявлений мукозитов в стандартных схемах лечения применяют немедикаментозные и медикаментозные методы. Для купирования тошноты и рвоты применяют антагонисты 5-НТ3-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон), антагонисты NK1-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, нетупитант), блокаторы рецепторов допамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол) [28]. Возможно назначение ингибиторов протонной помпы при наличии диспепсических явлений. Для коррекции диареи на фоне химиотерапии назначают лоперамид, механизм которого обусловлен торможением повышенной перистальтики кишечника и подавлением избыточной секреции. Дополнительно к лоперамиду внутрь назначают противовоспалительные вяжущие и одновременно калоформирующие средства. Высокие дозы лоперамида применяют при лечении диареи, вызванной 5-фторурацилом, у пациентов с колоректальным раком [29].

Литературные данные свидетельствуют о том, что токсические эффекты ПХТ реализуются в большем количестве случаев системно у пациентов с фоновым неблагоприятным состоянием ЖКТ – метаболическим синдромом, нарушениями микроциркуляции. Отмечены благоприятные эффекты назначения препаратов из группы пре- и пробиотиков пациентам в период, предшествующий проведению химиотерапии.

*Цель исследования* – продемонстрировать возможности использования энтеропротективной комбинации VERIS (пектин + инулин) + СЭР (солевой энтеральный раствор) и ее положительные эффекты на примере клинического случая пациентки с мукозитом ЖКТ на фоне химиотерапии. Позитивное воздействие данной комбинации на всасывательную и моторную функции кишечника, нормализацию водно-электролитного баланса, улучшение микроциркуляции стенки кишечника, а также в органах и тканях всего организма прямым образом влияет на успешный результат терапии у пациентов после осложненной ПХТ.

СЭР (солевой энтеральный раствор), производимый компанией ООО «Внешпромфарм» (Россия), – это химусоподобный продукт специализированного лечебного питания для использования в процессе осуществления нутритивной поддержки больных. СЭР обладает слабокислой средой и содержит восемь макроэлементов. Состав на 1 л воды:  $\text{Na}^+$  – 2,75 г,  $\text{K}^+$  – 1 г,  $\text{Ca}^{2+}$  – 0,675 г,  $\text{Mg}^{2+}$  – 0,313 г,  $\text{Cl}^-$  – 4,725 г,  $(\text{HPO}_4)^{2-}$  – 1,875 г,  $(\text{SO}_4)^{2-}$  – 1,25 г,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  – 0,375 г. СЭР является продуктом, поддерживающим гомеостаз энтероцита/колоноцита [30, 31].

Основные цели применения СЭР в отделении реанимации и интенсивной терапии [31–36]:

- 1) восстановление пропульсивной, всасывательной и барьерной функций кишечника;
- 2) восстановление микроциркуляции в стенке кишечника, а также в органах и тканях всего организма;
- 3) восстановление водно-электролитного обмена;
- 4) нормализация микрофлоры кишечника (слабокислая среда (pH 5,2–5,8) неблагоприятна для условно-патогенной микрофлоры, но способствует восстановлению и росту комменсальной сапрофитной микрофлоры);
- 5) профилактика транслокации бактерий из кишечника в системный в кровотоки;
- 6) снижение маркеров эндогенной интоксикации.

В рутинной клинической практике применяется в реанимационных отделениях, отделении гастроэнтерологии, онкологии и радиолучевой терапии, отделении нейрореабилитации Научно-исследовательского института – Краевой клинической больницы № 1 им. профессора С.В. Очаповского (НИИ-ККБ № 1) для лечения паллиативных пациентов, пациентов с нейротравмой, неопределенным колитом, антибиотик-ассоциированной диареей, язвенным колитом и болезнью Крона [37].

VERIS – пребиотик, который содержит пектин и инулин (производится компанией ООО «Внешпромфарм», Россия). Сочетание данных компонентов имеет широкий спектр фармакологических эффектов и действует в первую очередь как пребиотик и бактерицидный энтеросорбент. Также имеются данные о влиянии этого препарата на уровень липидов, глюкозы и функциональную способность почек [38].

Получено информированное согласие пациентки на публикацию данного клинического наблюдения. Данные пациентки деперсонализированы.





### Клинический случай

Пациентка А. 62 лет была госпитализирована в отделение онкологии для проведения очередного этапа ПХТ по поводу отдаленных метастазов рака молочной железы. До момента госпитализации в течение предыдущих курсов отмечала эпизоды боли в животе, учащения жидкого стула, тошноты, рвоты, получала симптоматическое лечение – прокинетики, диоктаэдрический смектит. В остальное время в периоды между лечением жалобы на диспепсический синдром сохранялись: постоянное снижение аппетита; тошнота при виде пищи; вздутие живота; неустойчивый характер стула; периодически неоформленный стул без патологических примесей, обычной окраски, чередование с запорами и усилением метеоризма; боль во всех отделах живота. Принимала по назначению лечащего врача-онколога диоктаэдрический смектит, ферментозаместительную терапию – панкреатин 25 000 ЕД во время приема пищи, спазмолитики по требованию. В период последней госпитализации на второй день лечения отметила учащение стула до 12 раз в сутки, острую спастическую боль во всех отделах живота, метеоризм. Была выписана под наблюдение участкового терапевта. Состояние было интерпретировано как функциональная диспепсия после проведения ПХТ и реакция на диетические погрешности, амбулаторно был продолжен прием спазмолитика и диоктаэдрического смектита, ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина. Лечение было безуспешным, боль в животе усилилась, сохранялась диарея до 10 раз в сутки, в порядке самообращения 07.11.2023 была доставлена в приемное отделение НИИ-ККБ № 1.

На данный момент имеет диагноз: с-г правой молочной железы pT1N1M0, II A st., после комплексного лечения 2012 г., рг.рг. mts S6 печени, после атипичной резекции печени (01.10.2020), рг.рг. mts в печень, кости, после симптоматической дистанционной лучевой терапии на кости таза справа, 2 кл. гр. Около 10 лет страдает гипертонической болезнью.

Со слов пациентки, аллергологический анамнез не отягощен. Переливания компонентов крови, эпидемические заболевания, туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ, заболевания, передаваемые половым путем, отрицает. Семейный анамнез не отягощен. В приемно-диагностическом отделении НИИ-ККБ № 1 осмотрена дежурным хирургом и гинекологом, исключена острая хирургическая патология. Выполнена обзорная рентгенография брюшной полости стоя (рис. 1), данных за острую кишечную непроходимость не получено, на рентгенографии – выраженный пневматоз кишечника.

Выполнено ультразвуковое (УЗ) дуплексное сканирование (аппарат Samsung HS 70A, тип датчика – конвексный СА 1-7 А) органов брюшной полости (рис. 2, 3). Визуализация затруднена (аэроколия + стома). Печень: правая доля – косовертикальный размер 160 мм, левая – 40 мм, контуры



Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости стоя в прямой проекции в первые сутки. Наблюдается выраженный пневматоз кишечника

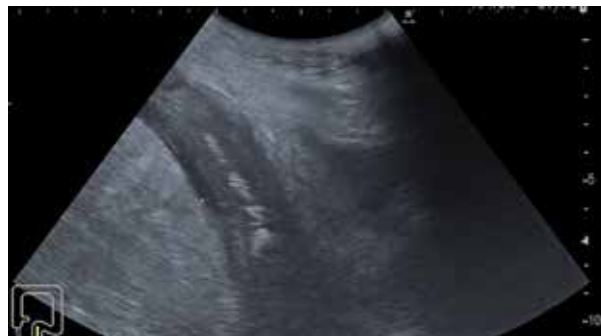


Рис. 2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: синдром повреждения полого органа, толстая кишка, продольное сечение



Рис. 3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: синдром повреждения полого органа, толстая кишка, поперечное сечение

ровные, четкие, эхогенность средняя, очаговые образования 3,0 × 11 мм и 5 × 12 мм в S6, 2 × 17 и 10 × 11 мм в S5 печени, структура диффузно-неоднородная, сосудистый рисунок обычный. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены.



**Таблица 2. Общий клинический анализ крови в первые сутки**

Лейкоциты	15,1 × 10E9/л
Эритроциты	3,76 × 10E12/л
Гемоглобин	103 г/дл
Тромбоциты	201 × 10E9/л
Гематокрит	30%
Нейтрофилы	85,90%
Лимфоциты	12,20%
Моноциты	1,80%
Эозинофилы	0,00%
Базофилы	0,10%
Нейтрофилы abs	36,68 × 10E9/л
Лимфоциты abs	5,21 × 10E9/л
Моноциты abs	0,76 × 10E9/л
Эозинофилы abs	0,01 × 10E9/л
Базофилы abs	0,05 × 10E9/л
Скорость оседания эритроцитов	25 мм/ч

**Таблица 3. Биохимический анализ крови в первые сутки**

Глюкоза	8,36 ммоль/л
Натрий	120 ммоль/л
Калий	4,20 ммоль/л
Хлориды	83 ммоль/л
Мочевина	22,20 ммоль/л
Креатинин	137,00 мкмоль/л
Билирубин общий	12,70 мкмоль/л
Общий белок	44,41 г/л
Альбумин	23,30 г/л
Аспаратаминотрансфераза	51,0 ед/л
Аланинаминотрансфераза	39,0 ед/л
С-реактивный белок	121,96 мг/л
Лактатдегидрогеназа	980,0 ед/л

Воротная вена: 8 мм. Холедох: в проксимальном отделе 4 мм. Желчный пузырь: 70 × 30 мм, стенка – 3,5 мм, просвет гомогенный, конкрементов нет. Поджелудочная железа (визуализируется фрагментарно): головка – 19 мм, тело – 12 мм, хвост – 16 мм, контуры четкие, ровные, эхогенность повышенная, структура диффузно-неоднородная. Вирсунгов проток не визуализируется. Очаговых образований на доступных осмотру участках не выявлено. Селезенка: 92 × 30 мм, форма обычная, контуры ровные, эхогенность обычная, структура однородная. Брюшная полость: свободная жидкость визуализируется толщиной слоя подпеченочно – 5 мм, межпетельно – в малом тазу следы. Петли кишечника в левых отделах 28 мм в диаметре, стенки гипэхогенные, до 9 мм толщиной (воспалительные изменения), в правых отделах до 29 мм в диаметре, стенки гипэхогенные, до 14 мм толщиной (воспалительные изменения), раздуты газом, перистальтика регистрируется, местами ослабленная. За-

ключение: УЗ-признаки малого гидроперитонеума, диффузных изменений и очаговых (2) образований S 6, 5 (2) печени, диффузных изменений поджелудочной железы, утолщения стенки толстой кишки, синдрома поражения полого органа, снижения перистальтики.

Данные общего клинического анализа крови представлены в табл. 2, данные биохимического анализа крови – в табл. 3.

Маркеры гепатита В и С – отрицательные. Вызван на осмотр врач-гастроэнтеролог. При объективном осмотре кожные покровы и слизистые бледные. Температура тела 36,9 °С. Сердце: тоны приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 в минуту, артериальное давление (АД) – 145/85 мм рт. ст. В легких хрипов нет, дыхание везикулярное, Sat O<sub>2</sub> – 98%. Живот правильной формы, деформирован вследствие послеоперационного рубца по средней линии, слегка поддут, участвует в акте дыхания равномерно. При пальпации умеренная болезненность во всех отделах живота, отсутствуют симптомы раздражения брюшины, перистальтика кишечника выслушивается, ослаблена. Печень не увеличена, почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Данные анамнеза (прием цитостатиков по поводу онкологического заболевания), острые боли спастического характера в животе без перитонеальных симптомов и диарея сориентировали вектор диагностики в сторону осложнения химиотерапии в виде мукозита (степень тяжести III по NCTC-CTC (версия 3.0)). Принято решение о госпитализации пациентки в отделение реанимации под наблюдением гастроэнтеролога.

На момент поступления по поводу сопутствующей кардиопатологии постоянно принимает кандесартан 8 мг один раз в сутки, бисопролол 2,5 мг один раз в сутки, амлодипин 2,5 мг один раз в сутки, розувастатин 10 мг один раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг один раз в сутки. По поводу рака молочной железы получает ПХТ: доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый день один раз в три недели; карбоплатин AUC-6 в/в в первый день один раз в три недели; трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в первый день один раз в три недели + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в первый день один раз в три недели, шесть циклов.

Начато лечение: рифаксимин-альфа 400 мг три раза в сутки, VERIS (пектин + инулин) по две капсулы три раза в сутки, СЭР 1 л в сутки, инфузионная терапия 15 мл/кг.

Взят анализ для выполнения иммуно-хроматографического теста на определение токсина А и В С. *difficile*. На вторые сутки отмечено урежение количества стула, уменьшение тошноты, на третьи сутки – улучшение самочувствия, перистальтика кишечника выслушивается и определяется на УЗИ.

Данные ультразвукового дуплексного сканирования органов брюшной полости на третьи сутки (аппарат LOGIQ V2, тип датчика – конвексный



С 1-6): свободная жидкость лоцируется в отлогих местах брюшной полости, наибольшей толщиной в малом тазу 60 мм, наддиафрагмальный слой жидкости справа и слева толщиной 23 мм, по правому и левому фланку – до 25 мм.

Петли тонкого кишечника на доступных осмотру участках не расширены, перистальтика вялая. Толстый кишечник практически на всем протяжении с утолщенными до 10 мм стенками, до 30 мм в диаметре максимально (восходящий отдел), дифференцировка на слои сглажена, эхогенность снижена. Перистальтика толстой кишки определяется, вялая.

Выполнена КТ органов брюшной полости с целью исключения мезентериального тромбоза (рис. 4): полисегментарно в печени гиподенсные округлые образования до 10–12 мм, плотностью до 9 ед.Н. В брюшной полости жидкость толщиной слоя до 40 мм на уровне печени и селезенки. Стенки толстой кишки утолщены, имеется уплотнение паракolicеской клетчатки.

На четвертые сутки получен результат иммунохроматографического теста определения токсина А и В *S. difficile* – положительно. К лечению добавлен ванкомицин перорально по 250 мг три раза в сутки. Анализ на кишечную патогенную микрофлору отрицательный, коррекции лечения не требуется. Биохимический анализ крови на четвертые сутки представлен в табл. 4. Отмечается значительное снижение концентрации С-реактивного белка. На десятые сутки пациентка отмечает выраженное улучшение самочувствия, нормализацию количества и характера стула, отсутствие тошноты, появление аппетита, отсутствие абдоминальных болей. Данные объективного осмотра: кожные покровы и слизистые нормальной физиологической окраски. Сердце: тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС – 66 в минуту, АД – 125/75 мм рт. ст. В легких хрипов нет, дыхание везикулярное, Sat O<sub>2</sub> – 98%. Живот правильной формы, деформирован из-за послеоперационного рубца по средней линии, участвует в акте дыхания равномерно. При пальпации болезненности нет, отсутствуют симптомы раздражения брюшины, печень не увеличена, почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

На 10-е сутки в общем анализе крови наблюдается снижение скорости оседания эритроцитов и количества лейкоцитов, увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина (табл. 5).

По результатам биохимического анализа крови на 10-е сутки отмечено выраженное снижение С-реактивного белка, улучшение показателей работы почек, нормализация водно-электролитного баланса (табл. 6).

### Обсуждение

Развитие мукозита у пациентов, находящихся на химиолучевой терапии, рассматривается как одно из самых частых побочных явлений, и в случае его

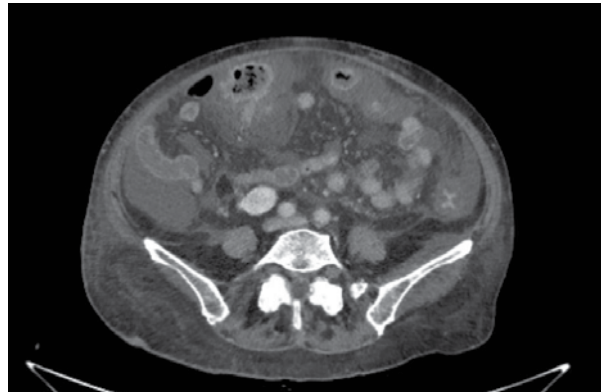


Рис. 4. Компьютерная томография органов брюшной полости на третьи сутки

Таблица 4. Биохимический анализ крови на четвертые сутки

Мочевина	11,7 ммоль/л
Креатинин	106,3 мкмоль/л
Альфа-амилаза	346,0 ед/л
С-реактивный белок	75,9 мг/л
Лактатдегидрогеназа	780,0 ед/л
Альбумин	23,0 г/л
Натрий	127,0 ммоль/л
Калий	4,2 ммоль/л
Хлориды	98,0 ммоль/л

Таблица 5. Общий клинический анализ крови на 10-е сутки

Лейкоциты	9,1 × 10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	4,0 × 10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	118 г/дл
Тромбоциты	302 × 10 <sup>9</sup> /л
Скорость оседания эритроцитов	16 мм/ч

Таблица 6. Биохимический анализ крови на 10-е сутки

Глюкоза	6,6 ммоль/л
Мочевина	3,20 ммоль/л
Натрий	135,0 ммоль/л
Калий	4,2 ммоль/л
Хлориды	103,0 ммоль/л
Креатинин	98,00 мкмоль/л
Билирубин общий	10,50 мкмоль/л
Общий белок	48,43 г/л
Альбумин	25,50 г/л
Аспаратаминотрансфераза	49,0 ед/л
Аланинаминотрансфераза	36,0 ед/л
С-реактивный белок	10,75 мг/л
Лактатдегидрогеназа	420,0 ед/л



подтверждения, согласно современным рекомендациям, требуется активное вмешательство. При развитии мукозита не исключены бактериальная транслокация, рост условно-патогенной флоры, активация оппортунистической инфекции и нарушение процессов микроциркуляции с развитием неокклюзионной формы нарушения мезентериального кровоснабжения [6, 25].

В описанном клиническом случае на основании данных жалоб, анамнеза и лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентки было констатировано развитие мукозита третьей степени тяжести по шкале NTCI-СТС (версия 3.0) на фоне ПХТ, которое сопровождалось присоединением *S. difficile*-ассоциированной инфекции.

Для лечения данной пациентки, кроме стандартной терапии (антибактериальная терапия рифаксимидом-альфа 400 мг три раза в сутки, ванкомицином 250 мг три раза в сутки, инфузионная терапия), применяли комбинацию препаратов, обладающих функцией энтеропротекции: VERIS по две капсулы три раза в сутки + СЭР 1 л в сутки.

Уже в течение первых трех суток на фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения маркеров системного воспаления в анализе крови, снижения уровня азотистых шлаков. У пациентки улучшилось общее состояние, появилась тенденция к восстановлению пропульсивной и всасывательной функций кишечника, выразившаяся в стабилизации характера стула (урегулирование дефекации до четырех раз в сутки, периодически стул полуформленный), появился аппетит, прекратилась боль в животе. К 10-му дню наблюдалась значительная динамика в биохимическом анализе крови в виде выраженного снижения С-реактивного белка до 10,75 мг/л, уменьшения уровня шлаков (мочевина – 3,20 ммоль/л, креатинин – 98,00 мкмоль/л) и нормализации показателей водно-электролитного баланса (натрий – 135,0 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, хлориды – 103,0 ммоль/л), снижение частоты стула до двух раз в сутки, что в целом соответствует снижению степени тяжести мукозита с третьей до первой степени по NTCI-СТС (версия 3.0) [1].

Данная комбинация позволяет добиться улучшения общего самочувствия, в том числе нормализации стула, купирования диспепсических явлений – диареи, тошноты, рвоты, нормализации всасывательной и пропульсивной функций кишечника, что приближает сроки восстановления питания. Коррекцию интестинальной недостаточности отражает положительная динамика улучшения лабораторных показателей (снижение маркеров эндогенной интоксикации, нормализация водно-электролитного баланса). Все перечисленное позволяет не снижать дозы химиотерапии у пациентов, не прерывать лечение, что способствует сокращению времени реабилитации между курсами ПХТ и затрат на реабилитацию, а также повышению качества жизни и увеличению выживаемости больных.

## Заключение

Ввиду увеличения количества онкологических больных, а также появления новых эффективных таргетных препаратов, повышения успешности и распространенности применения химио- и лучевой терапии, увеличения длительности курсов химиотерапии и общей продолжительности жизни пациентов проблема повреждения слизистой ЖКТ и развития мукозитов, методов их профилактики и лечения становится все более актуальной. Несмотря на достижения последних лет в понимании модели патогенеза развития данного осложнения, спектр терапевтических возможностей профилактики и лечения мукозитов на данный момент достаточно скромный, качество жизни пациентов страдает, поэтому для решения этой проблемы требуется расширение диапазона методов лечения и более глубокое их изучение. Представленный клинический пример иллюстрирует один из случаев успешного применения энтеропротективной комбинации VERIS (пектин + инулин) + СЭР у пациентки с нарушением функции кишки на фоне проводимой ПХТ, в результате чего отмечена положительная динамика клинических, лабораторных, инструментальных критериев кишечной недостаточности, снижение степени тяжести мукозита с третьей до первой степени по NTCI-СТС (версия 3.0), компенсация пропульсивной и всасывательной функций кишки. В связи с этим данная комбинация может рассматриваться как средство лечения мукозита и осложнений ПХТ у онкологических больных.

Стоит обратить внимание на литературные данные о системности развивающихся осложнений у пациентов, получающих ПХТ, и высокую частоту их развития. Своевременное лечение данных осложнений значительно улучшает качество жизни больных, предотвращает развитие тяжелых последствий, обеспечивает своевременное и непрерывное проведение курсов химиотерапии, оптимизирует результаты лечения и выживания пациентов с онкозаболеваниями. Исходя из вышеперечисленного, представляется разумным, помимо предшествующей оценки состояния органов ЖКТ до начала лечения и выявления сопутствующей патологии, рекомендовать специалистам акцентировать внимание на возможности назначения пациентам перед началом ПХТ профилактического курса препаратов с энтеропротективным действием. Назначение препаратов с функцией энтеропротекции позволит предотвратить или снизить токсическое воздействие цитостатиков на слизистую оболочку и функцию кишки, увеличивая таким образом эффекты лечения и обеспечивая экономическую и лечебную эффективность таргетной терапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*



## Литература

1. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю. и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021; 11: 51.
2. Гамеева Е.В., Дмитриев А.В., Хороненко В.Э., Шестопалов А.Е. Пероральное энтеральное питание как компонент поддерживающей терапии у онкологических больных. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9 (6): 86–92.
3. Поливиченко Е.В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки. Лечащий врач. 2009; 8: 1–83.
4. Singh N.K., Beckett J.M., Kalpurath K., et al. Synbiotics as supplemental therapy for the alleviation of chemotherapy-associated symptoms in patients with solid tumours. *Nutrients*. 2023; 15 (7): 1759.
5. Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Павлова Е.Ю., Орлов С.В. Коррекция пробиотиками дигестивных расстройств у получающих химиотерапию больных раком легкого. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 138 (2): 71–76.
6. Van Seville Y.Z., Stansborough R., Wardill H.R., et al. Treatment of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17 (11): 50.
7. Ribeiro R.A., Wanderley C.W., Wong D.V., et al. Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 78 (5): 881–893.
8. Elting L.S., Cooksley C., Chambers M., et al. The burdens of cancer therapy. *Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis*. *Cancer*. 2003; 98 (7): 1531–1539.
9. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В. и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2019; 9: 639–647.
10. Anderson P.M., Lalla R.V. Glutamine for amelioration of radiation and chemotherapy associated mucositis during cancer therapy. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1675.
11. Телетаева Г.М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). *Практическая онкология*. 2009; 10 (3): 158–167.
12. Саржевский В.О., Смирнова Е.Г. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2012; 7 (3): 123–128.
13. Nagpal R., Yadav H. Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview. *Ann. Nutr. Metab.* 2017; 71 Suppl. 1: 11–16.
14. Евсеев М.А., Фомин В.С., Никитин В.Е. Патогенетические аспекты развития синдрома энтеральной недостаточности в послеоперационном периоде. *Анналы хирургии*. 2018; 23 (1): 5–13.
15. Mazzei M.A., Volterrani L. Nonocclusive mesenteric ischaemia: think about it. *Radiol. Med.* 2015; 120 (1): 85–95.
16. Van Kraaij M.G., Dekker A.W., Verdonck L.F., et al. Infectious gastroenteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26 (3): 299–303.
17. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Гайдамака Е.В. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы. *Новости медицины и фармации*. 2007; 226: 15–17.
18. Arango J.I., Restrepo A., Schneider D.L., et al. Incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea before and after autologous peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma and multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37 (5): 517–521.
19. Сафин А.Л., Ачкасов С.И., Сухина М.А., Сушков О.И. Факторы риска развития диареи, ассоциированной с Clostridium difficile, у колопроктологических больных (обзор литературы). *Колопроктология*. 2017; 1 (59): 59–67.
20. Matsuzawa M., Harada K., Hosomura N., et al. Non-occlusive mesenteric ischemia after chemotherapy for metastatic melanoma. *J. Dermatol.* 2015; 42 (1): 105–106.
21. Хрипун А.И., Алимов А.Н., Миронков А.Б. и др. Неокклюзионная форма острого нарушения мезентериального кровообращения: диагностика и лечение. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (1): 88–94.
22. Fukada Y., Hoshino J., Katahira S., et al. Non-occlusive mesenteric ischemia after off-pump coronary artery bypass grafting. *Kyobu Geka*. 2012; 65 (7): 534–537.
23. Groesdonk H.V., Raffel M., Speer T., et al. Elevated endothelin-1 level is a risk factor for nonocclusive mesenteric ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015; 149 (5): 1436–1442.e2.
24. Гарин А.М., Базин И.С. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (1–2): 11–17.



25. Bockel S., Vallard A., Lévy A. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer Radiother.* 2018; 22 (5): 429–437.
26. Чернядьев С.А., Булаева Э.И., Кубасов К.А. Патогенетические аспекты развития пареза кишечника при перитоните. *Проблемы стоматологии.* 2016; 12 (4): 84–89.
27. Krämer S.C., Görlich J., Oertel F. et al. Non-okklusive Darmischämie: Radiologische Diagnostik und Therapie [Non-occlusive mesenteric ischemia]. *Rofo.* 2003; 175 (9): 1177–1183. (In German).
28. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020; 10 (37): 39–49.
29. Cascinu S., Bichisao E., Amadori D. et al. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer.* 2000; 8 (1): 65–67.
30. Солевой электролитный раствор для проведения энтеральных инфузий. Код документа в НЭБ: 000224\_00 0128\_0002699222\_20190904\_C1\_RU. Автор: Зорин Михаил Аркадьевич (RU). Дата регистрации: 04.09.2019, заявка: 2019113065, 29.04.2019.
31. Миннуллин М.М., Зефиоров Р.А., Шавалиев Р.Ф. и др. Особенности применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б.М. Костюченка.* 2020; 7 (1): 58–66.
32. Киселев В.В., Рык А.А. Энтеральная коррекция как компонент стартовой терапии энтерального питания у пациентов в ОРИТ: тезисы выступления на XVIII съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 19 октября 2019 г.
33. Kiselev V.V., Kurenkov A.V., Petrikov S.S. Microbial community of small intestine in acute severe pancreatitis patients: a pilot study. *The Preprint server for Health Sciences.* medRxiv 2021.08.24.21262159.
34. Лукьянец О.Б., Петрова М.В., Яковлева А.В. Роль кишечного лаважа в нормализации функций желудочно-кишечного тракта у больных в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм.* 2022; 3 (3).
35. Киселев В.В., Петриков С.С., Жигалова М.С. и др. Восстановление пропульсивной функции кишечника у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2023; 12 (2): 210–216.
36. Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Жигалова М.С. Энтеральная терапия у пациентов с закрытой травмой живота. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2023; 11: 63–71.
37. Яковенко М.С., Демина А.И., Гайдарь А.Д. и др. Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с солевым энтеральным раствором) у пациентов с язвенным колитом. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (43): 42–52.
38. Яковенко М.С., Болотова Е.В., Лыкова А.В. и др. Влияние комплекса пектин + инулин (Верис) на функцию почек у пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита. *Врач.* 2023; 34 (10): 50–52.

## The Possibilities of Enteroprotective Combination of VERIS (Pectin + Inulin) + SES (Salt Enteral Solution) for Correction of Intestinal Dysfunction on the Background of Polychemotherapy

M.S. Yakovenko, PhD<sup>1,2</sup>, A.I. Demina<sup>1</sup>, N.N. Demin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University, Krasnodar*

<sup>2</sup> *Region Clinical Hospital No. 1 – Research Institute named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar*

Contact person: Mariya S. Yakovenko, eg12@bk.ru

*Treatment of patients with oncopathology may be accompanied by a large number of adverse reactions, the most common symptoms of damage to the gastrointestinal tract (GIT) as development of mucositis. This condition significantly complicates the treatment of such patients due to an increase in the duration of hospitalization, the need to interrupt the course of chemotherapy, the need for additional nutritional support, symptomatic drug therapy and a significant deterioration in the quality of life. The presented clinical case demonstrates the possibility of using an enteroprotective combination of SES (saline enteral solution) + VERIS (Pectin+Inulin) as an additional therapy in order to reduce the severity of mucosal lesions Gastrointestinal tract on the background of chemoradiotherapy.*

**Keywords:** *mucositis, chemo- and radiation therapy, malnutrition in cancer patients, nutritional deficiency, intestinal insufficiency, intestinal paresis, pectin, inulin, saline enteral solution*

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



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



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

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





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

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
институт  
организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения города  
Москвы

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

<sup>4</sup> Российский  
университет медицины

# Ахалазия кардиальной части пищевода: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению (обзор литературы и клинические наблюдения)

О.И. Березина, к.м.н.<sup>1</sup>, И.С. Канищев<sup>1</sup>, Э.Р. Валитова, к.м.н.<sup>1, 2</sup>,  
И.А. Павлов, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 3, 4</sup>,  
К.В. Шишин, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Березина О.И., Канищев И.С., Валитова Э.Р. и др. Ахалазия кардиальной части пищевода: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению (обзор литературы и клинические наблюдения). Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 118–126.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-2-118-126

*Кардиомиотомия (в частности, пероральная эндоскопическая кардиомиотомия) – наиболее эффективный метод лечения ахалазии кардиальной части пищевода, однако в ряде случаев жалобы у больных сохраняются или возникает рецидив симптомов. Этим обусловлена необходимость выполнения комплексного обследования больного для правильной диагностики этого заболевания, оценки прогноза и определения тактики лечения, а также выявления причин сохранения или возобновления клинических проявлений после хирургического лечения.*

**Ключевые слова:** ахалазия пищевода, манометрия пищевода высокого разрешения, пероральная кардиомиотомия (ПОЭМ)

## Введение

Ахалазия кардиальной части пищевода (АКП) – заболевание пищевода с первичным нарушением его моторной функции, проявляющееся недостаточным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и отсутствием пропульсивных перистальтических сокращений в пищеводе [1, 2]. Впервые это заболевание описал английский врач Т. Willis в 1672 г. у пациента с постоянной прогрессирующей рвотой. Восстановить проходимость пищевода у него удалось с помощью губки, насаженной на китовый ус. Распространенность ахалазии, по данным мировой статистики, составляет 0,6–2 случая на 100 тыс. населения (вне зависимости от пола), в США – один случай на 100 тыс. населения; заболеваемость – от 1,9–15,7 на 100 тыс. населения [2–4]. Доля АКП в структуре всех заболеваний этого органа составляет 3–20% [4].

Перистальтика пищевода обеспечивается за счет последовательного открытия верхнего пищеводного сфинктера (ВПС), вследствие сокращения верхней части пищевода, нижней части пищевода и раскрытия НПС. Она обусловлена высокой рефрактерностью нижней части пищевода к импульсам и сложностью их переда-

чи в области НПС. Патогенез первичной АКП основан на поражении преимущественно постганглионарных нейронов интрамурального ауэрбаховского сплетения, в результате чего нарушаются функционирование пищеводной трубки и ответ НПС на глоток [5], что препятствует прохождению пищи из пищевода в желудок. В качестве этиологических факторов развития заболевания обсуждаются генетические предпосылки, аутоиммунные нарушения и вирусные инфекции, однако не исключается взаимодействие нескольких факторов [6]. Псевдоахалазия может быть следствием поражения ауэрбахова сплетения и блуждающего нерва непосредственно злокачественной опухолью (например, аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода) или метастазами опухолей, локализованных в легких и грудной клетке [7]

## Клинические проявления

Ведущими клиническими проявлениями АКП являются прогрессирующая дисфагия, срыгивание пищи, а также снижение массы тела [8]. Дисфагия встречается у 82–100% больных и является основным симптомом АКП, проявляющимся ощущением





ем затруднения прохождения или «застреванием» пищи в грудной клетке по ходу пищевода. Симптом не зависит от характера пищи (твердая или жидкая), в отличие от дисфагии при органической патологии (стриктура или опухоль пищевода). Как правило, жалобы больного усиливаются при быстром приеме еды или эмоциональном возбуждении. С целью преодоления или уменьшения выраженности этого симптома больные применяют различные приемы (заглатывание большого объема воздуха, запивание пищи избыточным количеством воды, физическая нагрузка и т.д.). В некоторых случаях больные сосредотачивают внимание не на дисфагии при приеме твердой и жидкой пищи, а на регургитации или изжоге [9], что приводит к постановке ошибочного диагноза.

Регургитация (срыгивание) – второй по распространенности симптом АКП (76–91%), проявляющийся поступлением в ротовую полость содержимого из пищевода. Этот симптом в основном возникает при наклоне больного вперед, но наиболее часто – во сне («синдром мокрой подушки»). Снижение массы тела – неспецифичный симптом АКП (около 35%), так как данное заболевание развивается постепенно, длится, как правило, годами и за это время пациенты вырабатывают приспособительные методики, облегчающие прием пищи. Похудение больного при длительно текущей ахалазии должно настораживать из-за развития осложнений данного заболевания, а кроме того, рака пищевода [10]. По результатам 16 исследований, уровень заболеваемости раком пищевода у пациентов с ахалазией оценивается в 1,36 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,56–2,51) на 1000 человеко-лет, что более чем в 10 раз превышает общий уровень заболеваемости среди населения. Это объясняется длительным воспалением в пищеводе на фоне продолжительных застойных явлений в его просвете у больных с III–IV стадией заболевания [11].

При переполнении пищевода содержимым возникает боль по ходу пищевода, начиная со средней трети и ниже. Симптом купируется после срыгивания пищи или отрыгивания избыточно проглоченного воздуха либо постепенно стихает по мере прохождения пищи в желудок. Больные АКП могут жаловаться на изжогу, обусловленную образованием молочной кислоты при ферментативном расщеплении застойного содержимого в пищеводе. Стоит отметить, что жалобы на изжогу и боль по ходу пищевода при приеме пищи могут ложно трактовать как проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, что приводит к несвоевременной диагностике заболевания с развитием его осложнений: застойному эрозивно-язвенному, кандидозному эзофагиту, аспирационному синдрому. Респираторные симптомы встречаются у 40% больных АКП: у 37% из этих больных выявлен кашель, у 31% – аспирация, у 21% – осиплость голоса, у 12% – боль в горле, а 15% предъявляли жалобы на свистящее дыхание и затруднение вдоха [12].

Оценка тяжести клинических проявлений АКП до и после операции основывается на шкале Eckardt (таблица) и является критерием субъективной оценки эффективности проведенного лечения. Количество баллов 0–1 соответствует клинической стадии 0; 2–3 – I стадии;

#### Оценка клинических проявлений по шкале Eckardt

Баллы	Дисфагия	Регургитация	Загрудинная боль	Потеря веса, кг
0	Нет	Нет	Нет	Нет
1	Иногда	Иногда	Иногда	< 5
2	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	5–10
3	При каждом приеме пищи	При каждом приеме пищи	При каждом приеме пищи	> 10

4–6 баллов – II стадии, а более 6 баллов – III клинической стадии АКП [13].

Клинические стадии 0 и I свидетельствуют в пользу ремиссии заболевания и хорошо проведенной операции; II и III стадии указывают на необходимость обследования больного с последующим решением вопроса о тактике хирургического лечения либо о недостаточности проведенного оперативного вмешательства [14].

#### Диагностика

Дифференциальную диагностику АКП необходимо проводить с врожденными аномалиями пищевода, пептической стриктурой пищевода, неврогенной анорексией, доброкачественными и злокачественными опухолями пищевода, но наиболее часто – с кардиоэзофагеальным раком [1] и поражением пищевода при системной склеродермии. Сбор анамнеза заболевания обязательно должен включать информацию о приеме лекарственных препаратов, наркотических средств, в частности опиоидов, приводящих к нарушению моторики пищевода. На фоне употребления опиоидных наркотических средств у больных, по данным манометрии пищевода высокого разрешения, диагностируются эзофагоспазм, обструкция оттока через пищеводно-желудочный переход, ахалазия пищевода III типа или гипоконтрактильный пищевод [15].

Для исключения органической патологии диагностику АКП необходимо начинать с выполнения эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с осмотром кардиального отдела желудка в инверсии. В клинической практике встречаются случаи, когда перед выполнением манометрии пищевода предоставляется описание ЭГДС с осмотром пищевода до места сужения, которое специалист не смог преодолеть. Подобная эндоскопическая картина, особенно в сочетании с коротким анамнезом возникновения дисфагии и снижением массы тела больного, должна насторожить врача в отношении исключения кардиоэзофагеального рака, так как при любой стадии АКП эндоскоп удается провести в желудок. Эндоскопическое исследование позволяет выявить сужение пищевода в области НПС (рис. 1) и его расширение над этой областью, ослабление перистальтики в нем, осложнения АКП, такие как застойный эзофагит, кандидоз (рис. 2), эрозивно-язвенные изменения слизистой пищевода.

Рентгенологическое исследование пищевода и желудка с пероральным контрастированием сульфата бария позволяет оценить расслабление кардии в ответ на глоток контрастного вещества, степень расширения пищевода и его форму (что лежит в основе классификации стадии АКП по Б.В. Петровскому, 1962 г.), тонус пищевода и наличие перистальтики в нем, а также время задержки



*Рис. 1. Ахалазия кардиальной части пищевода (данные эндоскопической службы МКНЦ им. А.С. Логинова)*



*Рис. 2. Застойный кандидозный эзофагит на фоне ахалазии пищевода IV стадии (данные эндоскопической службы МКНЦ им. А.С. Логинова)*

эвакуации содержимого пищевода в желудок (ширина просвета пищевода и высота бариевого столба на первой и пятой минутах). В клинической практике приходится встречаться с описанием рентгенологического исследования большого АКП, в котором показано расширение пищевода, ослабление его тонуса и замедление эвакуации контрастного вещества из пищевода в желудок, но при этом отмечается зияние кардии, что противоречит диагнозу ахалазии. Данная рентгенологическая картина характерна для поражения пищевода при системной склеродермии.

Манометрия пищевода высокого разрешения является обязательным методом обследования больных при подозрении на ахалазию пищевода. Данный метод внес значительный вклад в понимание патологических процессов, происходящих при этом заболевании [16, 17]. На его основе в 2009 г. разработана Чикагская классификация нарушений моторики пищевода, в дальнейшем пересмотренная в 2015 и 2021 гг. [18]. Основными

манометрическими характеристиками АКП являются отсутствие расслабления НПС (IRP (суммарное давление расслабления) выше 15 мм рт. ст.) и отсутствие перистальтики в теле пищевода. При этом давление покоя НПС может быть повышенным или в пределах нормальных значений (в норме – 10–35 мм рт. ст.) [19].

В зависимости от характера сокращений в теле пищевода, согласно Чикагской классификации, выделены три типа АКП. Первый тип (классическая ахалазия) – все сокращения имеют низкий сократительный интеграл (от 0 до 450, но чаще до 150 мм рт. ст. × см × с); мощность сокращения в теле пищевода низкая. Второй тип (ахалазия с тотальным повышением интраболусного давления) – более 20% сокращений имеют нормальный сократительный интеграл, занимающий всю площадь сокращения от ВПС до НПС, – так называемая панэзофагеальная пресуризация. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с. Третий тип (спастическая ахалазия) – в 20% сокращений и более есть участки повышения тонуса в теле пищевода. Они выглядят как преждевременные сокращения, но без перистальтической волны. Сократительный интеграл – выше 450 мм рт. ст. × см × с [6].

Комплексное обследование пациента с подозрением на ахалазию пищевода (ЭГДС, рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с пероральным контрастированием и манометрия пищевода высокого разрешения) – это залог успешного лечения, так как позволяет исключить другие заболевания, своевременно выявить осложнения, определить прогноз заболевания (наилучшие результаты лечения достигаются при ахалазии пищевода II типа по Чикагской классификации) [20, 21]. Компьютерная томография грудной и брюшной полостей и эндоскопическое ультразвуковое исследование показаны при подозрении на злокачественное новообразование.

## Лечение

Лечение АКП является симптоматическим, способствует улучшению эвакуации содержимого пищевода в желудок благодаря восстановлению проходимости кардии и купированию симптомов заболевания.

Рекомендованная ранее консервативная терапия препаратами нитратов и антагонистами кальциевых каналов, согласно данным метаанализа исследований [22], мало эффективна, кроме того, препараты этих групп обладают побочными эффектами, что ограничивает длительность их применения.

На сегодняшний день существующие методики лечения АКП подразделяются на эндоскопические и хирургические вмешательства. Среди эндоскопических методов лечения выделяют инъекции ботулотоксина в область кардии, баллонную дилатацию кардии и пероральную эндоскопическую миотомию (ПОЭМ), в то время как к хирургическим методам относятся операция Геллера и экстирпация пищевода. Определяющими критериями при выборе метода лечения ахалазии являются показатели безопасности и эффективности на протяжении длительного времени.

Инъекция ботулотоксина в область кардии является наименее инвазивным оперативным методом лечения



АПК. Предложенная методика имеет высокие показатели безопасности, однако эффективность данной техники ограничивает ее применение в качестве первой линии лечения АКП. Результаты, представленные Американским обществом гастроинтестинальной эндоскопии [23], подтверждают данное утверждение. По данным авторов, эффективность терапии ботулотоксином через шесть месяцев после проведенного лечения составляет 51,8%, через 12 месяцев – 37,5%.

В течение длительного времени ведущим методом лечения АКП являлась баллонная кардиопневмодилатация. Клинический эффект данной техники основан на механическом повреждении мышечного слоя области кардии в момент расправления дилатационного баллона воздухом. Этапное ее применение позволяет снизить показатели нежелательных явлений, однако неконтролируемое повреждение мышечных волокон и низкие отсроченные показатели эффективности не позволяют отнести данный метод к оптимальным. В актуальных рекомендациях Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии [23] представлены результаты 53 научных исследований, демонстрирующих показатели эффективности баллонной дилатации через три и шесть месяцев после проведенного лечения, что сопровождалось снижением выраженности дисфагии ( $\leq 3$  баллов по шкале Eckardt). В рекомендациях по лечению АКП Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии [24] отмечено, что доля развития перфорации пищевода при первичном применении дилатационного баллона диаметром 35 мм может достигать 31%. Кроме того, несмотря на соблюдение всех протоколов безопасного применения баллонной дилатации кардии, отмечается прогрессирующее снижение эффективности проведенного лечения на протяжении времени. P. Katsinelos и соавт. [25] сообщают, что эффективность после выполненной баллонной дилатации составила 78, 61 и 58,3% через 5, 10 и 15 лет соответственно, что, безусловно, может являться ограничивающим фактором применения данной техники.

Пациенты с IV стадией АКП по Б.В. Петровскому также имеют ряд клинических особенностей, обусловленных выраженными морфологическими изменениями пищевода. В клинических ситуациях, сопровождающихся отсутствием эффекта от выполненного эндоскопического и хирургического лечения, ряд авторов рассматривают экстирпацию пищевода как вариант радикального вмешательства. Д.В. Ручкин и соавт. [26] считают, что эзофагэктомия в качестве метода лечения пациентов с S-образным пищеводом и мегаэзофагусом является крайней мерой, ссылаясь на то, что данное заболевание является доброкачественным, с длительным течением и развитием персистирующих симптомов.

В течение длительного периода времени операцию Геллера в комбинации с различными вариантами антирефлюксных пластик использовали в качестве основного метода лечения ахалазии кардии. G.M. Samros и соавт. [27] представили результат применения операции Геллера у 3086 пациентов, средний период наблюдения составил 35,5 месяцев, при этом клинический эффект был отмечен в 89,3% наблюдений. Частота развития ослож-

нений в послеоперационном периоде составила 6,5%. Внеслизистая эзофагокардиомиотомия, выполняемая в ходе оперативного вмешательства, является ключевым этапом хирургического лечения, определяющим его клинический эффект. В настоящее время в дополнение к эзофагокардиомиотомии общепринятым методом является формирование антирефлюксных манжет, среди которых наиболее широко применяются пластики по Тупе и Дору.

Пероральная эндоскопическая эзофагокардиомиотомия зарекомендовала себя в качестве основного метода лечения АКП. Этапы выполнения ПОЭМ включают формирование доступа в подслизистый слой пищевода, проведение пищеводной и желудочной миотомии, протяженность которой зависит от типа ахалазии пищевода. Заключительным этапом вмешательства является восстановление целостности стенки пищевода с помощью эндоскопических клипс. Несмотря на то что ПОЭМ является эндоскопическим аналогом операции Геллера, сравнение данных методик в настоящее время остается актуальным. В рамках рандомизированного многоцентрового исследования Y.B. Werner и соавт. [28] представили результаты сравнения ПОЭМ и операции Геллера с фундопликацией по Дору у 221 пациента с АКП. Эффективность через 24 месяца после проведенной ПОЭМ была отмечена в 83% наблюдений, в то время как после операции Геллера – в 81,7%. M. Ramchandani и соавт. [12] утверждают, что ПОЭМ менее инвазивна, чем операция Геллера, а кроме того, преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет эндоскопическому хирургу регулировать длину и ориентацию миотомии в зависимости от типа АКП.

При сравнении этих двух методик нельзя не отметить, что пациенты с III типом ахалазии пищевода по Чикагской классификации являются особой группой пациентов. Протяженность пищеводной миотомии определяет эффективность оперативного лечения. В исследовании, представленном V. Kumbhari и соавт. [29], продемонстрированы результаты применения ПОЭМ и операции Геллера у пациентов с III типом АКП. После проведенной эндоскопической миотомии эффективность лечения была достигнута в 98% наблюдений, а в группе пациентов, которым была выполнена операция Геллера, данный показатель составил 80,8%.

Результаты длительного наблюдения за пациентами с различными типами ахалазии пищевода, которым была проведена ПОЭМ или кардиомиотомия, продемонстрировали A.J. Podboy и соавт. [30]: в группе больных с III типом ахалазии уровень успеха после ПОЭМ оказался выше, чем после кардиомиотомии: 53,3 в сравнении с 44,4% ( $p < 0,05$ ). Эффект сохранялся в течение четырех лет. C. Andolfi и соавт. [31] продемонстрировали одинаково высокую эффективность ПОЭМ и кардиомиотомии у пациентов с II типом ахалазии, лучший эффект от кардиомиотомии был достигнут в группе с I типом (отношение шансов (ОШ) 2,97; 95% ДИ 1,09–8,03;  $p = 0,032$ ), а ПОЭМ – с III типом (ОШ 3,50; 95% ДИ 1,39–8,77;  $p = 0,007$ ). Худший эффект имеет кардиомиотомия и пневмодилатация при III типе АКП [32].

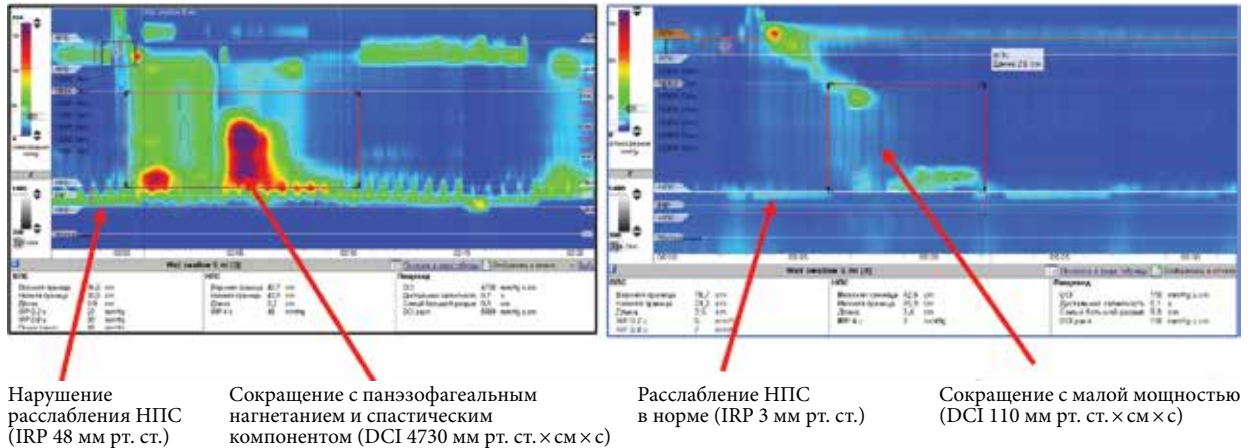


Рис. 3. Манометрия пищевода высокого разрешения пациента с ахалазией пищевода III типа по Чикагской классификации до и через год после ПОЭМ (эффективное хирургическое лечение)

В Московском клиническом научном центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова с 2014 г. по настоящее время проведено более 550 ПОЭМ по поводу АКП. В рамках научной программы через год после проведенного вмешательства больных приглашают для оценки эффективности лечения с установлением выраженности клинических проявлений заболевания по шкале Eckardt, выполнением ЭГДС, рентгеноконтрастного исследования пищевода и желудка, манометрии пищевода высокого разрешения. На рис. 3 представлена манометрическая картина больного ахалазией пищевода III типа по Чикагской классификации до операции и удовлетворительный результат показателей моторики после проведения ПОЭМ. Анализ манометрических показателей у пациентов с ахалазией пищевода до и после выполнения эндоскопической кардиомиотомии свидетельствует о снижении давления покоя НПС с  $37,5 \pm 18,3$  до  $17,2 \pm 4,8$  мм рт. ст. и его суммарного давления расслабления (IRP) с  $21,6 \pm 3,5$  до  $8,7 \pm 2,3$  мм рт. ст., а также о снижении мощности сокращения и дистального сократительного интеграла (DCI) с  $1715 \pm 1305$  до  $317 \pm 230$  мм рт. ст. × см × с. Клинические проявления АКП по шкале Eckardt после данной операции значительно снижаются.

Однако в ряде случаев после хирургического лечения больные АКП продолжают испытывать боль за грудиной и/или дисфагию. Причиной этого может быть недостаточная эффективность хирургического этапа лечения. Даже при адекватно выполненном хирургическом лечении возобновление жалоб на дисфагию может быть обусловлено резким изменением рациона питания пациентом, перенесшим кардиомиотомию (из-за приема твердой пищи, трудно проходящей по пищеводу, вследствие отсутствия в нем перистальтики). Боль за грудиной и регургитация могут быть следствием патологического гастроэзофагеального рефлюкса из-за рассечения НПС и нарушения антирефлюксных механизмов. Кроме того, сохранение жалоб и снижение качества жизни могут объясняться особенностями психоэмоциональной сферы и функционирования вегетативной нервной системы.

В МКНЦ им. А.С. Логинова проводится исследование личностных особенностей пациентов с АКП. Методика оценки стратегий совладающего поведения показала, что обследованные пациенты с ахалазией пищевода используют широкий спектр способов совладания со стрессом. Наиболее часто используемыми копинг-стратегиями являлись бегство-избегание и поиск социальной поддержки. Доминирование стратегии бегства-избегания предполагает попытки преодоления личностью негативных переживаний в связи с симптомами заболевания с помощью реагирования по типу уклонения: неоправданных ожиданий, отрицания, фантазирования. Стратегия поиска социальной поддержки может быть связана с опытом жизни с болезнью и осознанием необходимости обращения как за медицинской помощью, так и за эмоциональной и действенной поддержкой близких. Из-за чувства неуверенности в собственных силах вследствие болезни у пациентов могут формироваться ориентация на использование внешних ресурсов (помощь медицинского персонала), зависимость от окружающих, потребность в безусловной опеке и поддержке, отказ от принятия ответственности за преодоление жизненных трудностей [33].

Пациенты старшей группы (от 46 до 76 лет) уделяют больше внимания симптомам своего заболевания, склонны к фиксации внимания на состоянии своего организма и здоровья, поглощены обилием тревожащих ощущений, нежели пациенты в возрасте от 20 до 45 лет. Женщины в большей степени подвержены риску снижения социального функционирования. Пациенты с I типом ахалазии воспринимают свое заболевание как малопонятное, вследствие чего качество жизни этих пациентов значительно выше, чем у пациентов с II и III типами заболевания [33].

По данным методики многостороннего исследования личности, менее чем у половины пациентов были выявлены признаки нарушений, требовавшие консультации психиатра, в том числе повышение личностной тревожности, особенно в группе пациентов с гиперкинетическим вариантом АКП [6].

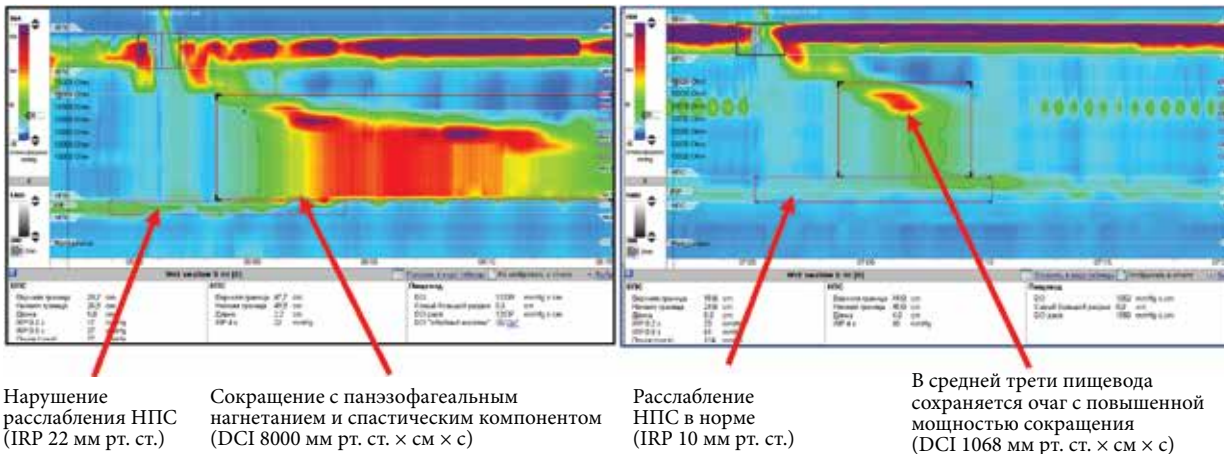


Рис. 4. Манометрия пищевода высокого разрешения больного Р., 1983 г.р., с ахалазией III типа по Чикагской классификации до и после ПОЭМ

### Клинический случай 1

Пациент Р., 1983 г.р., с диагностированной по данным ЭГДС и рентгенологического исследования ахалазией пищевода II стадии в сентябре 2022 г. направлен для проведения манометрии пищевода высокого разрешения в лабораторию функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка МКНЦ им. А.С. Логинова из другого лечебного учреждения перед проведением ПОЭМ.

По данным манометрии пищевода выявлены признаки ахалазии пищевода III типа: давление покоя НПС в пределах нормы – 26–35 мм рт. ст.; расслабление НПС недостаточное в 100% сокращений – IRP в среднем 25,3 мм рт. ст.; в теле пищевода все сокращения аперистальтические, из них 40% сокращений с панэзофагеальным нагнетанием, а 60% – имеют спастический компонент и повышенную мощность (DCI более 8000 мм рт. ст. × см × с) (рис. 4). В феврале 2023 г. больному была выполнена ПОЭМ по поводу ахалазии пищевода II стадии III типа. Через один-два месяца после хирургического лечения возобновились жалобы на застревание пищи по ходу пищевода, боли за грудиной при ее прохождении, в связи с чем в лечебном учреждении, где проведена ПОЭМ, в августе 2023 г. выполнено рентгеноконтрастное исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое показало расширение пищевода на уровне бифуркации трахеи до 40 мм с воронкообразным сужением в области НПС; контуры пищевода нечеткие, волнистые; отмечались маятникообразные движения барьерной смеси по пищеводу; положительная проба Хурста (проваливание содержимого из пищевода в желудок). Пациенту выполнено четыре сеанса баллонной кардиодилатации, однако жалобы сохранялись. В сентябре 2023 г. проведена эндоскопия тонким эндоскопом (4,8 мм в диаметре), отмечено незначительное расширение пищевода, наличие равномерной перистальтики в нем; розетка кардии смыкается полностью, проходима без ощущения препятствия.

С подозрением на рецидив ахалазии больной направлен в лабораторию функциональной диагностики заболева-

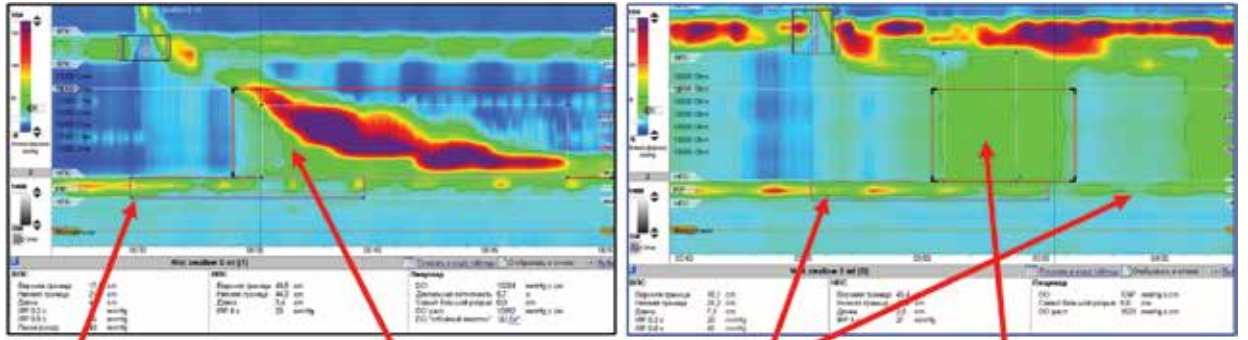
ний пищевода и желудка МКНЦ им. А.С. Логинова для выполнения манометрии пищевода высокого разрешения. Это исследование показало удовлетворительное раскрытие НПС в 100% глотков (IRP в среднем 11,2 мм рт. ст.); в теле пищевода все сокращения аперистальтические, половина из них со спастическим компонентом в средней трети пищевода (см. рис. 4).

Рентгенологические данные (нечеткие волнистые контуры пищевода, маятникообразные движения контраста по ходу пищевода) косвенно свидетельствовали о наличии спастического компонента в теле пищевода, что соответствовало данным манометрии. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной протяженности выполненного рассечения мышечного слоя при ПОЭМ и указывают на необходимость выполнения повторной эндоскопической миотомии.

### Клинический случай 2

Пациентку К., 1964 г.р., длительное время беспокоили жалобы на спастические боли в мезогастральной области, в эпигастрии и правом подреберье. Боль имела различную интенсивность, не зависела от приема и характера пищи, не была связана со стулом. Стул один раз в два дня на фоне приема слабительных, кал без патологических примесей. С 2019 г. к вышеперечисленным симптомам присоединились жалобы на спазм и затруднение прохождения пищи по ходу пищевода, в связи с чем выполнено рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ и диагностирован диффузный эзофагоспазм. Был назначен Эглонил 50 мг два раза в день, на фоне терапии дисфагия была купирована.

В 2021 г. в связи с приступом болей в правом подреберье проведена экстренная холецистэктомия. Однако сохранялись жалобы на боли разной интенсивности в эпигастрии, правом подреберье и мезогастррии. Беспокоил метеоризм. С целью исключения органической патологии проводилось обследование: колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки (долихоколон, хронический геморрой), мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением и магнитно-резонансная хо-



Нарушение расслабления НПС (IRP 20 мм рт. ст.)

80% сокращений с избыточной мощностью сокращений (DCI более 8000 мм рт. ст. × см × с)

В 50% глотков нарушено расслабление НПС на глоток (IRP 27 мм рт. ст.), раскрытие следует за сокращением в теле пищевода

Все сокращения одномоментные, в 80% случаев с панэзофагеальным нагнетением. Мощность сокращений в норме (DCI 1247 мм рт. ст. × см × с)

**Рис. 5. Манометрия пищевода высокого разрешения больной К., 1964 г.р., с ахалазией III типа по Чикагской классификации до и после ПОЭМ**

лангиопанкреатография, выявившие диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

В ноябре 2021 г. после перенесенного COVID-19 дисфагия возобновилась и стала постоянной. Был вновь назначен Эглонил 50 мг два раза в день, однако терапия не имела эффекта. С целью обследования и подбора терапии больная направлена в МКНЦ им. А.С. Логинова, проведена восьмиканальная манометрия пищевода на аппарате «Гастроскан-Д», высказано подозрение на ахалазию пищевода III типа и рекомендовано дообследование – манометрия пищевода высокого разрешения с целью подтверждения диагноза. Пациентка консультирована неврологом МКНЦ им. А.С. Логинова, сформулирован диагноз: «Дисфункция вегетативной нервной системы. Дискинезия пищевода. Астено-невротический синдром», назначена комплексная шестимесячная психотерапевтическая терапия, однако от предложенного лечения больная отказалась.

Сохраняющиеся жалобы (дисфагия, боли различной интенсивности в эпигастрии, правом подреберье и мезогастррии, метеоризм) обусловили дальнейший диагностический поиск. Изменения, выявленные при эндоскопии, соответствовали ахалазии пищевода; рентгенологическая картина свидетельствовала о наличии у больной кардиоспазма I стадии и диффузного эзофагоспазма. Клиническая оценка степени выраженности ахалазии по шкале Eckardt составила 5 баллов (симптоматическое течение). Была выполнена манометрия пищевода высокого разрешения, по результатам которой подтвержден диагноз ахалазии пищевода III типа (давление покоя НПС повышено (80–89 мм рт. ст.), расслабление НПС недостаточное в 100% глотков – среднее IRP – 29 мм рт. ст.; в теле пищевода 80% сокращений преждевременные с избыточной мощностью сокращений – среднее DCI 10 107 мм рт. ст. × см × с) (рис. 5). В ноябре 2022 г. в МКНЦ им. А.С. Логинова проведена ПОЭМ по поводу ахалазии пищевода I стадии III типа. После выписки в декабре 2022 г. консультирована неврологом центра, сформулирован диагноз: «Синдром телесного дистресса с вовлечением ЖКТ, эпизодической инсомнией на фоне выраженного тревожного расстройства», назначено лечение (дулоксетин и гидроксизин).

От рекомендованной терапии больная воздержалась, а по назначению лечащего врача по месту жительства курсами принимала Эглонил, amitриптилин.

В сентябре 2023 г. больная обратилась к гастроэнтерологу МКНЦ им. А.С. Логинова с жалобами на дискомфорт в мезогастральной области, эпизоды ноюще-спастических ощущений в подложечной области. Оценка дисфагии по шкале Eckardt – 1 балл (ремиссия заболевания). По данным ЭГДС, слизистая пищевода не изменена, перистальтика пищевода несколько усилена, кардия смыкается полностью, свободно проходима эндоскопом. Манометрия пищевода высокого разрешения показала, что в теле пищевода все сокращения одномоментные с нормальной мощностью сокращений (среднее DCI – 1090 мм рт. ст. × см × с), в 80% случаев – панэзофагеальное нагнетение. Давление покоя НПС по сравнению с предыдущим исследованием снизилось, однако сохранялось выше нормальных показателей (IRP – более 15 мм рт. ст.); в 50% глотков расслабление НПС на глоток в норме, но на 50% глотков расслабление наступало после сокращения в теле пищевода (создавалось впечатление о задержке раскрытия НПС) (см. рис. 5).

Для оценки моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ проведено рентгенологическое исследование с пероральным контрастированием, свидетельствующее о кардиоспазме I стадии по Б.В. Петровскому после ПОЭМ, диффузном эзофагоспазме I степени, дискинезии двенадцатиперстной кишки по гипермоторному типу с ускоренным транзитом. Терминальный отдел пищевода по типу «мышинного хвоста», контраст в желудок поступает порционно. Тонус пищевода в средней и нижней трети повышен, регистрируются фрагментарные спастические сокращения, перистальтика ослабленная. Высота бариевого столба на первой минуте после приема контрастного вещества – 110,7 мм, ширина просвета пищевода – 17 мм; на пятой минуте высота бариевого столба – 11,4 мм, ширина просвета – 14,5 мм (рис. 6).

Результаты комплексного обследования пациентки обсуждены коллегиально (гастроэнтерологом, эндоскопическим хирургом, рентгенологом), и принято решение, что, несмотря на сохраняющийся спастиче-



ский компонент в пищеводе (по данным манометрии и рентгенологического исследования), от проведения повторной ПОЭМ в настоящее время следует воздержаться, так как имеющиеся у больной жалобы не характерны для ахалазии (Eckardt – 1 балл). Совокупность жалоб соответствует расстройству ЖКТ, обусловленному дисфункцией вегетативной нервной системы, в связи с чем необходимо проведение комплексного консервативного лечения, включающего психофармакотерапию.

### Заключение

Ахалазия кардиальной части пищевода характеризуется постепенным развитием симптомов, которые могут неверно интерпретироваться больными, в результате чего они длительно не обращаются за медицинской помощью или пренебрегают назначенным лечением. Лечение АКП по сути является симптоматическим, это значит, что хирургическое вмешательство позволяет улучшить прохождение содержимого из пищевода в желудок, однако при этом перистальтика в нем не нормализуется. В этой связи оценка эффективности лечения должна основываться не только на динамике клинических проявлений по шкале Eckardt и включать весь комплекс диагностики АКП, а также сопутствующих заболеваний, способствующих снижению качества жизни больного.

Причиной возобновления симптомов после операции может быть неудачное хирургическое вмешательство,

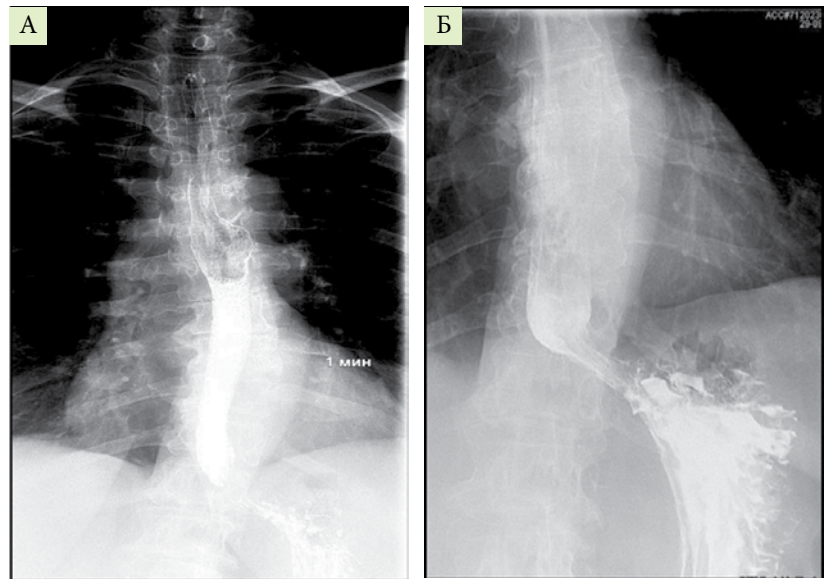


Рис. 6. Рентгенологическое исследование больной К., 1964 г.р., через год после ПОЭМ: А – первая минута после окончания приема раствора сульфата бария; Б – пятая минута после окончания приема раствора сульфата бария (данные рентгенологической службы МКНЦ им. А.С. Логинова)

а также наличие комплекса сопутствующих заболеваний, обусловленных дисфункцией вегетативной нервной системы. ☉

### Литература

- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Годжелло Э.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ахалазии кардии и кардиоспазма. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016; 26 (4): 36–54.
- Oude Nijhuis R.A.B., Zaninotto G., Roman S., et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. United European Gastroenterol. J. 2020; 8 (1): 13–33.
- Sadowski D.C., Ackah F., Jiang B., Svenson L.W. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. Neurogastroenterol. Motil. 2010; 22 (9): e256–61.
- Гасанов А.М., Алиев Н.А., Даниелян Ш.Н. Ахалазия кардии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019; 2: 72–77.
- Pressman A., Behar J. Etiology and pathogenesis of idiopathic achalasia. J. Clin. Gastroenterol. 2017; 51 (3): 195–202.
- Валитова Э.Р., Янова Т.И., Полякова В.В. и др. Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (28): 62–70.
- Бордин Д.С., Бор С. Клиническое значение манометрии пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 6: 25–34.
- Patel D.A., Lappas B.M., Vaezi M.F. An Overview of achalasia and its subtypes. Gastroenterol. Hepatol. (NY). 2017; 13 (7): 411–421.
- Vaezi M.F., Felix V.N., Penagini R. et al. Achalasia: from diagnosis to management. Ann. NY Acad. Sci. 2016; 1381 (1): 34–44.
- Fischella P.M., Raz D., Palazzo F., et al. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. World J. Surg. 2008; 32 (9): 1974–1979.
- Gillies C.L., Farrukh A., Abrams K.R., Mayberry J.F. Risk of esophageal cancer in achalasia cardia: a meta-analysis. JGH Open. 2019; 3 (3): 196–200.
- Sinan H., Tatum R.P., Soares R.V., et al. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. Dis. Esophagus. 2011; 24 (4): 224–228.
- Eckardt V.F., Aignherr C., Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. Gastroenterology. 1992; 103 (6): 1732–1738.
- Slone S., Kumar A., Jacobs J., et al. Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. Dis. Esophagus. 2021; 34 (2): doaa080.



15. Snyder D.L., Vela M.F. Opioid-induced esophageal dysfunction. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2020; 36 (4): 344–350.
16. Абдулхаков С.Р., Багненко С.Ф., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения в Российской Федерации. Резолюция экспертного совета и единый протокол заключения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 158 (10): 4–9.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30 (3): 61–88.
18. Кайбышева В.О., Кирильцева М.М., Смирнов А.А. и др. Обзор основных положений новой Чикагской классификации нарушений моторной функции пищевода. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023; 12 (1): 66–84.
19. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л., Бордин Д.С. и др. Манометрия пищевода высокого разрешения. Методические рекомендации ДЗМ. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018; 2 (2): 4–55.
20. Ramchandani M., Reddy D.N., Nabi Z., et al. Management of achalasia cardia: expert consensus statements. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33 (8): 1436–1444.
21. Riccio F., Costantini M., Salvador R. Esophageal achalasia: diagnostic evaluation. *World J. Surg.* 2022; 46 (7): 1516–1521.
22. Borges Migliavaca C., Stein C., Colpani V., et al. Isosorbide and nifedipine for Chagas' megaesophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12 (9): e0006836.
23. Khashab M.A., Vela M.F., Thosani N., et al. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest. Endosc.* 2020; 91 (2): 213–227.e6.
24. Weusten B.L.A.M., Barret M., Bredenoord A.J., et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 1: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2020; 52 (6): 498–515.
25. Katsinelos P., Kountouras J., Paroutoglou G., et al. Long-term results of pneumatic dilation for achalasia: a 15 years' experience. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (36): 5701–5701.
26. Ручкин Д.В., Оконская Д.Е., Ян М.Н. Эзофагэктомия как способ радикального лечения ахалазии кардии терминальной стадии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2019; 12: 1: 62–70.
27. Campos G.M., Vittinghoff E., Rabl C., et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2009; 249 (1): 45–57.
28. Werner Y.B., Hakanson B., Martinek J., et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (23): 2219–2229.
29. Kumbhari V., Tieu A.H., Onimaru M., et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc. Int. Open.* 2015; 3 (3): E195–201.
30. Podboy A.J., Hwang J.H., Rivas H., et al. Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy compared to laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a single-center experience. *Surg. Endosc.* 2021; 35 (2): 792–801.
31. Andolfi C., Fisichella P.M. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br. J. Surg.* 2019; 106 (4): 332–341.
32. Ou Y.H., Nie X.M., Li L.F., et al. High-resolution manometric subtypes as a predictive factor for the treatment of achalasia: a meta-analysis and systematic review. *J. Dig. Dis.* 2016; 17 (4): 222–235.
33. Валитова Э.Р., Огарев В.В., Сирота Н.А. и др. Психологический портрет больного с ахалазией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 22–27.

## Achalasia of Esophagus Cardiac Part: a Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment (Literature Review and Clinical Observations)

O.I. Berezina, PhD<sup>1</sup>, I.S. Kanishchev<sup>1</sup>, E.R. Valitova, PhD<sup>1,2</sup>, I.A. Pavlov, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,3,4</sup>, K.V. Shishin, PhD, Prof.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

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

<sup>4</sup> Russian University of Medicine, Moscow

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

*Cardiomyotomy (in particular, oral endoscopic cardiomyotomy) is the most effective method of treating achalasia of the esophagus cardiac part, however, in some cases patient complaints persist or symptoms relapsed. This conditioned the need to perform the complex examination of a patient for the correct diagnostics of this disease, prognose assessment and treatment tactics determination as well as the identification of the causes of the persistence or resumption of clinical manifestations after surgical treatment.*

**Keywords:** esophageal achalasia, high resolution esophageal manometry, peroral cardiomyotomy (POEM)





# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU



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



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



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте [zakaz@medcongress.su](mailto:zakaz@medcongress.su)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**



пектин + инулин

солевой энтеральный раствор

# ВЕРИС + СЭР

В ТЕРАПИИ ВЗК | СКН | ЭНТЕРОПАТИЙ ПРИ КУРСОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Неинвазивная детоксикация<sup>1, 3, 4</sup>

снижение уровня маркеров в плазме: АСТ, АЛТ, билирубин, С-реактивный белок, прокальцитонин

Нормализация состава микробиома<sup>1, 2, 4</sup>

повышение содержания комменсальной флоры в виде бифидо- и лактобактерий; снижение содержания патогенной флоры

Восстановление водно-электролитного баланса<sup>1,3</sup>

Поддержание клеточного гомеостаза<sup>3</sup>

улучшается структурное и функциональное состояние энтероцитов



## ЭФФЕКТИВНАЯ ЭНТЕРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ СЭР И «ВЕРИС» ПОМОЖЕТ:

восстановить здоровье пациента | оптимизировать расходы ЛПУ

1. Яковенко М.С., Демина А.И. и соавт. «Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с соевым энтеральным раствором у пациентов с язвенным колитом», журнал «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология», том №43, Том 19, 2023 г.;
2. Лукьянец О.Б., Петрова М.В. и соавт. «Роль кишечного лаважа соевым энтеральным раствором в нормализации функции желудочно-кишечного тракта у пациентов в хроническом критическом состоянии», «Клиническое питание и метаболизм», том 3, №3, 2022 г.; 3. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы №81 от 2022 года «Лечебно-профилактический комплекс при синдроме кишечной недостаточности», 2022 г.; 4. Vladimir V. Kiselev, Alexey V. Kurenkov, Sergey S. Petrikov and others «Microbial Community of Small Intestine in Acute Severe Pancreatitis Patients: a Pilot Study», medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262159>), 2021; 5. Шавалиев Р. Ф., Миннуллин М.М., Байлиева А.Ж. «Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита», журнал «Креативная хирургия и онкология», том 9, №4, 2019 г.

Регистрационный статус: Лечебное диетическое питание «СЭР» Соевой энтеральный раствор, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022. Биологически активная добавка к пище «Верис» – источник инулина и растворимых пищевых волокон, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.005.R.00138.04.22 от 13.04.2022

Контакты: ООО «Внешпронфарм», 108811, г. Москва, г. Московский, ул. Радужная, д. 21, пом. IX, тел.: +7 (985) 530 0010

РЕКЛАМА

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

**НОВИНКА**



# Гимекромон-С3

**Против боли и спазма**

Таблетки   
200 мг №50, №100



**УСКОРЯЕТ ЦИРКУЛЯЦИЮ ЖЕЛЧИ**

Увеличивает образование и выделение желчи.



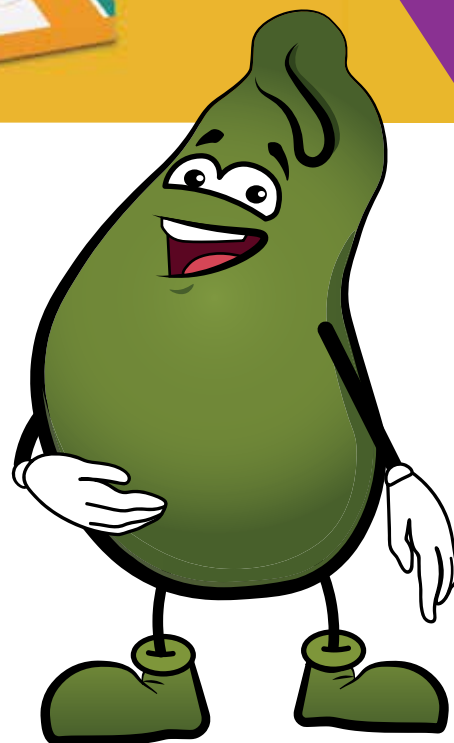
**НАПРАВЛЕННО СНИМАЕТ СПАЗМ И БОЛЬ**

Оказывает селективное спазмолитическое действие в отношении желчных протоков и сфинктера Одди



**ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ**

Уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и тем самым развитие холелитиаза



**ОТПУСКАЕТСЯ  
БЕЗ РЕЦЕПТА**

**7+**

Отпускается БЕЗ РЕЦЕПТА. Имеются противопоказания, перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией.

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
Нам доверяют!