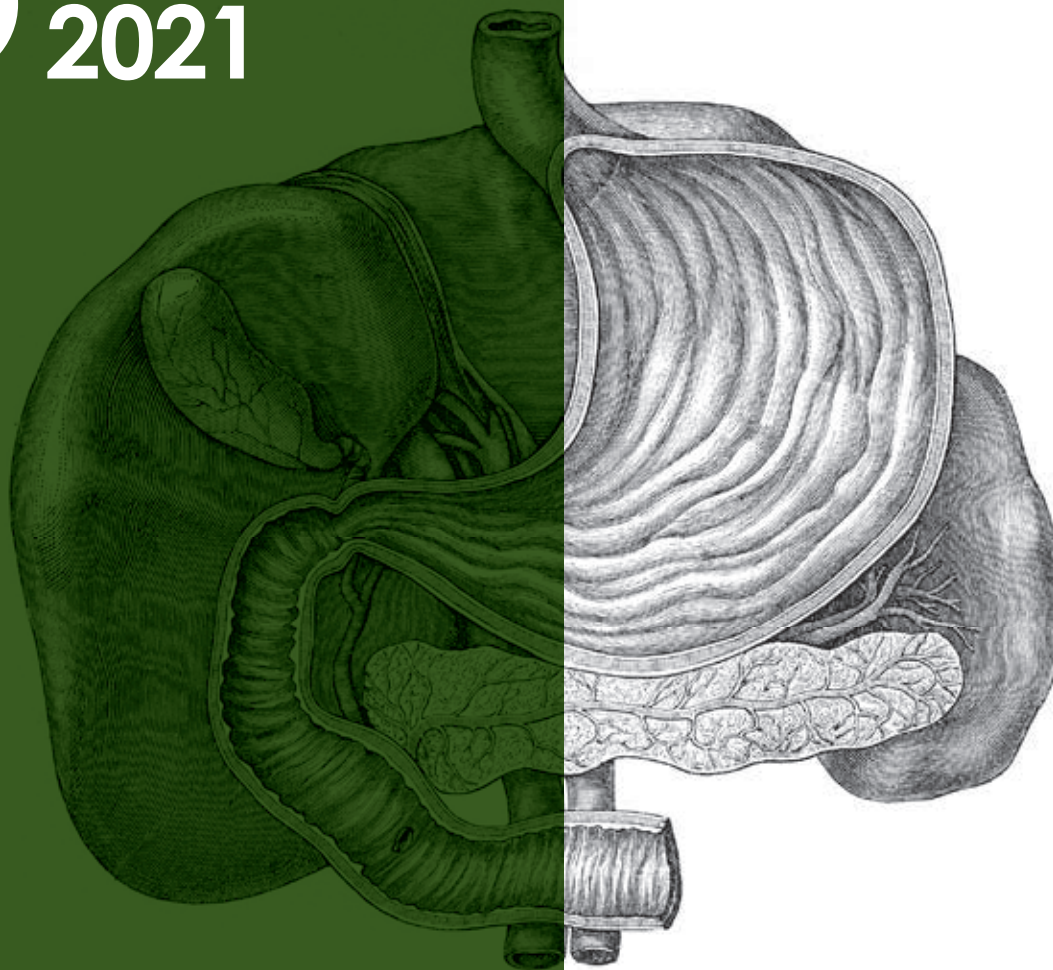


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **39** ТОМ 17  
**2021**



## ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №4

Профессор А.М. НЕЧИПАЙ  
о современных подходах  
к ведению пациентов  
с атрофическим  
гастритом  
высокого риска

6

Эффективность  
гимекромона  
в купировании  
клинических проявлений  
постхолецистэктомического  
синдрома

34

Преимущество  
устекинумаба  
в достижении  
клинического ответа  
при воспалительных  
заболеваниях  
кишечника

40



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала

# СТЕЛАРА®: ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО

## МОЛЕКУЛА УСТЕКИНУМАБ:

УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ ИЛ-12/23, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ БЛОКИРОВАНИЕМ КЛЮЧЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ, ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОГО И БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА<sup>1</sup>.

- ▶ **Быстрое наступление эффекта:** уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии при болезни Крона<sup>2</sup> и уменьшение частоты дефекаций и крови в стуле уже на 2-й неделе терапии при язвенном колите<sup>3</sup>
- ▶ **Долгосрочная эффективность:** 3 из 4 пациентов 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>
- ▶ **Благоприятный профиль безопасности:** профиль переносимости устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия<sup>6</sup>
- ▶ **Сочетание эффективности и безопасности:** самая высокая выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии - более 70% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии<sup>7</sup>

1. Brand S. Gut. 2009; 58: 1152-67, Neurath M.F. Nat. Med. 2007; 13: 26-8, Benson, et al. mAbs 2011; 3: 535-45.

2. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG poster abstract P2145.

3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology, October 2019; 114: S404.

4. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis, January 2020; 14 (1): 23-32.

5. Sands B.E., et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-failure, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU188.

6. Clark B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease. 2019; 1: 1-11.

7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020; P361.

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА, ЛП-005728

Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции.

**Торговое наименование препарата** – Стелара (устекинумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Показания к применению.** **Болезнь Крона.** Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни. У взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой степени, у которых прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммуномодуляторами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии, с активными заболеваниями, Клинической значимой повышенной чувствительностью к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (в том числе, активный туберкулез), детский возраст до 13 лет. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (в том числе, активный туберкулез), детский возраст до 13 лет.

**Способ применения и дозы. Болезнь Крона и язвенный колит. Дозы.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократно индукционную терапию внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения индукционной дозы препарат Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для поддерживающих подкожных введений препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Способ применения.** Препарат Стелара, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 130 мг, предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Внутривенное инфузионное введение препарата Стелара должно проводиться только квалифицированными медицинскими работниками.

**ТАБЛИЦА 1: ИНДУЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)<sup>\*</sup>**

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

<sup>\*</sup> Рекомендованная доза (около 6 мг/кг).

### Побочное действие

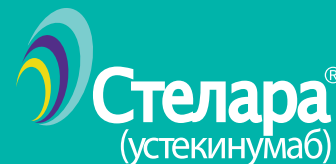
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Депрессия
Нарушения со стороны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

### Опыт пострегистрационного применения.

**ТАБЛИЦА 2: ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

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

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



Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 39. 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)  
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)  
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)  
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-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)  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 39. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

## Editorial Board

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



## Редакционная коллегия

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

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

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

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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



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

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

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

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

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

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

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

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

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA, M.A. FROLOV

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

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

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

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

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

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN

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

Атрофический гастрит: не допустить худшего сценария	6
Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации	14
Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее	18
Долгожданный офлайн: встреча гастроэнтерологов состоялась в очном формате	22
Итоги XIII Всероссийской конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы»	28

## Клинические исследования

Д.С. БОРДИН, Е.А. ДУБЦОВА, Э.Я. СЕЛЕЗНЕВА, Е.О. КУКОЛЕВА, М.Л. ЛАШКО, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию	34
О.В. КНЯЗЕВ, К.А. НИКОЛЬСКАЯ, М.В. ЧЕБОТАРЕВА, Е.Ю. ЖУЛИНА, А.В. КАГРАМАНОВА, Н.А. ФАДЕЕВА, А.И. ПАРФЕНОВ, Д.С. БОРДИН Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в реальной клинической практике	40
Ж.В. ФАДИНА, А.И. ПАВЛОВ, А.В. ХОВАНОВ Место энтеросорбентов в терапии неинфекционной диареи	48
Ю.В. ОСИПЕНКО, Т.Н. КУЗЬМИНА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА, Е.А. ДУБЦОВА, Д.С. БОРДИН Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите	54
С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, С.Ю. СИЛЬВЕСТРОВА, Т.Н. КУЗЬМИНА, Е.В. БАУЛО, А.И. ПАРФЕНОВ Влияние аглютиновой диеты на метаболическую активность кишечной микробиоты у больных целиакией	60

## Обзор

М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС, С.И. МОЗГОВОЙ, Н.А. БОДУНОВА, Т.И. ЯНОВА, В.В. ПОЛЯКОВА, Ю.В. ЭМБУТНИЕКС, Д.С. БОРДИН Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики	66
Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.Н. ИВАНОВ, Ю.Г. САНДЛЕР Вопросы вакцинопрофилактики инфекции SARS-CoV-2 при хронических заболеваниях печени	74

## Клиническая практика

В.И. МОРДАСОВА, Д.В. КОПЫЛОВА, Г.В. ДОБРОСОЦКИХ Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО	80
А.А. СУТЯГИН, С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ, Т.Д. ЩЕЛОЧЕНКОВА, О.Н. ГУСЬКОВА, Д.С. БОРДИН Внутрипеченочная холангиокарцинома на фоне множественного холангиолитиаза как плохо диагностируемая проблема в клинической практике	88

## Медицинский форум

Ингибиторы протонной помпы в сложных клинических ситуациях	94
--	----

# Contents

## People. Events. Dates

Atrophic Gastritis: Do Not Allow the Worst Case Scenario	
Modern Trends of Gastroenterology Development: New Clinical Decisions and Recommendations	
Achievements and Prospects of Gastroenterology Development. Making the Future Closer	
The Long-Awaited Offline: the Meeting of Gastroenterologists Took Place in the Full-Time Format	
Results of 'Viral Hepatitis – Achievements and New Prospects' XIII All-Russian Conference with International Participation	

## Clinical Studies

D.S. BORDIN, E.A. DUBTSOVA, E.Ya. SELEZNEVA, E.O. KUKOLEVA, M.L. LASHKO, M.V. CHEBOTAREVA, K.A. NIKOLSKAYA Efficacy and Safety of Hymecromone Various Doses in Patients Who Have Undergone Cholecystectomy	
O.V. KNYAZEV, K.A. NIKOLSKAYA, M.V. CHEBOTAREVA, E.Yu. ZHULINA, A.V. KAGRAMANOVA, N.A. FADEEVA, A.I. PARFENOV, D.S. BORDIN Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Real Clinical Practice	
Zh.V. FADINA, A.I. PAVLOV, A.V. KHOVANOV The Place of Enterosorbents in the Therapy of Non-Infectious Diarrhea	
Yu.V. OSIPENKO, T.N. KUZMINA, S.Yu. SILVESTROVA, E.A. DUBTSOVA, D.S. BORDIN Spectrum of Short Chain Fatty Acids in Chronic Pancreatitis	
S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, S.Yu. SILVESTROVA, T.N. KUZMINA, E.V. BAULO, A.I. PARFENOV The Effect of the Gluten-Free Diet on the Metabolic Activity of the Intestinal Microbiota in Patients with Celiac Disease	

## Review

M.A. LIVZAN, O.V. GAUS, S.I. MOZGOVOY, N.A. BODUNOVA, T.I. YANOVA, V.V. POLYAKOVA, Yu.V. EMBUTNIEKS, D.S. BORDIN Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles	
E.V. VINNITSKAYA, A.N. IVANOV, Yu.G. SANDLER Issues of Vaccination of SARS-CoV-2 Infection in Chronic Liver Diseases	

## Clinical Practice

V.I. MORDASOVA, D.V. KOPYLOVA, G.V. DOBROSOTSKIH Management of Patients with Ulcerative Colitis Who Did Not Respond to Anti-TNF Treatment	
A.A. SUTYAGIN, S.V. SHCHELOCHENKOV, T.D. SHCHELOCHENKOVA, O.N. GUSKOVA, D.S. BORDIN Intrahepatic Cholangiocarcinoma on the Background of Multiple Cholangiolithiasis as a Poorly Diagnosed Problem in Clinical Practice	

## Medical Forum

Proton Pump Inhibitors in Difficult Clinical Situations	
---	--



Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии



Департамент  
здравоохранения  
города Москвы



Московский  
клинический  
научный центр

**3-4 МАРТА 2022 г.**

**48-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ**

# ДЕТСКИЕ КОРНИ ВЗРОСЛЫХ ПРОБЛЕМ

Место проведения:  
платформа [medX.pro](https://medx.pro)



[gastrosessionia.rf](https://gastrosessionia.rf)

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

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





# Атрофический гастрит: не допустить худшего сценария

*Наше сегодняшнее обсуждение посвящается атрофическому гастриту – хронической патологии, которая практически всегда протекает латентно, но является потенциально опасной из-за риска перерождения в аденокарциному метapлазированной слизистой оболочки желудка. На наши вопросы по этой важной теме отвечает д.м.н., профессор, заведующий кафедрой последипломного образования врачей Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, лауреат именной премии им. Н.Н. Петрова РАМН Андрей Михайлович НЕЧИПАЙ.*



*В сентябре 2021 г. за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу профессору А.М. Нечипай была вручена очередная государственная награда – орден Н.И. Пирогова. Редакция журнала «Эффективная фармакотерапия» сердечно поздравляет Андрея Михайловича и желает ему крепкого здоровья и дальнейших знаковых достижений в научно-практической и преподавательской деятельности*

**П**рофессор А.М. Нечипай – один из ведущих специалистов нашей страны в области диагностики предраковых состояний органов желудочно-кишечного тракта и раннего рака желудка. Именно этой теме были посвящены обе диссертационные работы профессора (1987, 1993). В 2004 г. А.М. Нечипай возглавил созданное в структуре отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения НИИ клинической онкологии уникальное для России специализированное рентгеноэндоскопическое отделение. Под его руководством впервые в стране были выполнены и внедрены в клиническую практику инновационные эндосонографические методики – диагностическая тонкоигольная пункция патологических образований ряда органов и анатомических структур брюшной полости и забрюшинного пространства из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта, нейролизис чревного сплетения при болевом синдроме верхнего этажа брюшной полости, внутреннее дренирование постнекротических псевдокист поджелудочной железы и парапанкреатиче-

ских патологических жидкостных скоплений, малоинвазивное формирование с помощью эндоскопических и интервенционно-радиологических технологий компрессионных и пункционных билиодигестивных анастомозов при механической желтухе органической природы. Более 30 лет профессор А.М. Нечипай отдал работе в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, восемь лет – заведованию кафедрой эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. В феврале 2021 г. профессор А.М. Нечипай возглавил вновь созданную в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина кафедру последипломного образования врачей, осуществляющую подготовку специалистов высокой квалификации по 11 медицинским специальностям и научно-педагогических работников по трем специальностям, а также по программам дополнительного профессионального образования. А.М. Нечипай – автор более трехсот научных трудов, был научным руководителем 16 врачей, защитивших диссертационные работы на соискание ученых степеней кандидатов и докторов медицинских наук, является наставником и консультантом молодых специалистов.



## Актуальное интервью

**– Андрей Михайлович! Клиницисты признают атрофический гастрит (АГ) как один из этапов в каскаде развития канцерозного процесса. Насколько остро, на Ваш взгляд, стоит проблема АГ в наши дни?**

– Хронический гастрит, особенно в своем максимальном с клинико-морфологической точки зрения проявлении в виде АГ, не вызывал бы профессионального ажиотажа у соответствующих специалистов, если бы не был одним из предпоследних звеньев в цепочке метаморфоз эпителия слизистой, ведущих к развитию рака желудка (РЖ). До 80-х гг. XX столетия РЖ занимал первое место не только в структуре онкологической заболеваемости, но и среди причин смерти от злокачественных новообразований. К 2018 г. рак легкого, рак молочной железы и колоректальный рак оттеснили РЖ на четвертое место в структуре онкологической заболеваемости, при этом РЖ является второй причиной смерти от всех видов рака в мире. К снижению заболеваемости РЖ привели улучшение социально-экономических условий жизни населения, питания, снижение уровня заболеваемости *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированным гастритом (HP-АГ). Менее очевидна связь тенденции к уменьшению заболеваемости и смертности от РЖ с улучшением результатов диагностики и повышением эффективности лечения. В большинстве стран, в том числе и России, показатели смертности от РЖ приближаются к показателям заболеваемости РЖ, но пребывают в сильной зависимости от ранней диагностики и успеха лечения заболевания. Поэтому РЖ, остающийся одной из ведущих причин смерти населения от онкологических заболеваний, вызывает непреходящую остроту проблемы атрофического гастрита как клинико-морфологического маркера повышенного риска развития РЖ.

В нашей стране, кстати, в отличие от США и ряда других стран, где инфицированность населения HP колеблется вокруг цифры 30%, распространенность HP существенно выше и оценивается на уровне 50–75%. По этой причине и восприятие проблемы АГ как патологического фона для развития РЖ в России существенно острее. Эта проблема не иллюзорна и для стран с гораздо более низкой контаминацией населения HP, так как механизм и пути гастроинтестинального канцерогенеза в контексте влияния одного и того же этиологического фактора, в данном случае HP, универсальны.

Развитие РЖ (в первую очередь рака кишечного типа) рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий следующую последовательность изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ): инициация воспаления, хроническое воспаление, атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома. АГ – длительный, медленно прогрессирующий процесс, при котором железы желудка постепенно уменьшаются в размерах и количестве вплоть до их полного исчезновения, замещаются либо соединительной тканью (так называемая неметапластическая атрофия), либо эпителием другого типа (метапластическая атрофия). При последнем варианте это может быть либо кишечная метаплазия (КМ), либо псевдопилорическая метаплазия. КМ – наиболее часто диагностируемое при гистологическом исследовании проявление АГ, поэтому рассматривается в качестве маркера не только АГ, но и риска неопластической трансформации эпителия через дисплазию в карциному. Установлено, что риск прогрессирования АГ до аденокарциномы желудка колеблется от 0,1 до 0,3% в год, но может быть выше, в зависимости от тяжести АГ, выраженности сопутствующей КМ и влияния ряда других факторов.

**– Известно, что HP является основным этиологическим фактором развития атрофического гастрита. Какие диагностические методы выявления этой инфекции в настоящее время используются?**

– Выявление HP осуществляется с различными целями: для его идентификации, количественного определения инфицированности, оценки эффекта от проведенного антихеликобактерного лечения. В настоящее время доступны морфологический, уреазный, дыхательный, иммунологический методы, а также бактериологический метод с посевом на среды и иммуноморфологический анализ на антигены HP. Серологический метод состоит в выявлении IgG-антител к HP, применяется для скрининга инфицированности населения HP в эпидемиологических исследованиях и не может использоваться для контроля полноты эрадикации HP в результате проведенной антихеликобактерной терапии. Культуральный (бактериологический) метод с посевом на среды применяется для определения чувствительности HP к антибиотикам. Метод инвазивен, для его проведения необходимо получение в ходе эндоскопического исследования биоптатов СОЖ. Метод обладает практически 100%-ной специфичностью, но низкой чувствительностью (56–81%), нередкими являются случаи получения ложноотрицательных результатов, что ограничивает его применение. Морфологический метод применяется для первичной диагностики HP-инфицирования по биоптатам, полученным в ходе эндоскопического исследования. Чувствительность метода составляет 93–94%, а специфичность достигает 95%. Его недостатками являются инвазивность, потребность в патоморфологической лаборатории и ква-



## Актуальное интервью

лифицированном персонале, длительность ожидания результатов исследования, которая составляет 5–7 дней. Быстрый уреазный тест также проводится в ходе гастроскопии. Основой этого теста, известного также как CLO-тест (Campylobacter-like organism test), является свойство *HP* выделять уреазу – фермент, катализирующий процесс преобразования мочевины в аммиак и углекислый газ. Биоптат СОЖ помещается в среду, содержащую мочевину и индикатор (феноловый красный). Выделяемая контаминирующими биоптат бактериями *HP* уреазы преобразует мочевину в аммиак, повышает pH среды и меняет цвет среды с желтого (отрицательный тест) на красный (положительный тест). Скорость изменения окраски индикатора с желтой на ярко-красную зависит от уреазной активности, которая в свою очередь коррелирует с количеством бактерий. Чувствительность составляет 75–90%, а специфичность 90%, поэтому отрицательный результат теста не позволяет исключить инфекцию. В настоящее время разработано и успешно применяется в клинической практике множество других быстрых уреазных тестов (HP-тест, CUT-тест, Самру-тест, Хеликотест-экспресс). <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест с использованием меченой мочевины (<sup>13</sup>C-мочевины), в которой атом углерода заменен на изотоп (<sup>13</sup>C), относится к неинвазивным и обладает очень высоким уровнем чувствительности (до 95%) и специфичности (95–100%). Помимо констатации факта наличия бактерий *HP* метод позволяет получать и количественную характеристику контаминации *HP* слизистой желудка, что особенно важно для оценки результата проведенной антихеликобактерной терапии и обоснованности вывода о достижении эрадикации.

## АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

*«Хронический гастрит в широком смысле – это группа рецидивирующих, длительно протекающих заболеваний, характеризующихся воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. Поражение слизистой может быть первичным и вторичным, обусловленным другими инфекционными и неинфекционными причинами. «Хронический гастрит» – понятие морфологическое, равно как и аналогичный диагноз «атрофический гастрит», заболевание не имеет клинического эквивалента и протекает чаще всего бессимптомно. Но практикующие врачи, несмотря на повторяемые со всех трибун как мантра напоминания об этом, устанавливают обратившимся с симптомами функциональной диспепсии пациентам диагноз «хронический гастрит» на основании исключительно их жалоб, игнорируя необходимость доказывать справедливость и обоснованность такого вывода путем морфологической идентификации истинных изменений слизистой желудка.»*

*Профессор А.М. Нечинай*

С целью контроля эффективности антихеликобактерного лечения тест проводят спустя 4 недели после окончания терапии антибиотиками. Антигенный фекальный тест (стул-тест) основан на выявлении антигена *HP* в кале иммуноферментным методом. Тест применяется для первичной диагностики *HP*-инфекции и контроля эффективности антихеликобактерной терапии, его специфичность и чувствительность превышают 95%. Простота, техническая доступность, отсутствие возрастных ограничений и скорость получения результатов позволяют широко использовать тест в клинической медицине. Выбор метода идентификации *HP* регламентирован Маастрихтским консенсусом V, которым установлено, что основными тестами для диагностики *HP* должны быть <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест и антигенный фекальный тест (стул-тест), хотя в определенных ситуациях (при язвенном кровотечении, атрофическом гастрите, MALT-лимфоме, применении ингибиторов протонной помпы) преимущественно обладают серологические методы.

**– Помимо *HP*, какие дополнительные триггеры и факторы риска развития АГ Вы бы назвали?**

– Кроме *HP*, в качестве значимых триггеров и факторов риска развития АГ следует считать все те внешние и внутренние влияния, которые провоцируют развитие или поддерживают персистенцию воспалительных изменений слизистой, деструкцию железистого эпителия и других специализированных эпителиоцитов СОЖ, развитие и усугубление метапластических и диспластических изменений эпителия. Если говорить более конкретно, то речь идет об аутоиммунных реакциях, влиянии эндогенных факторов, в частности желчных кислот (ЖК), и экзогенных (пищевых, химических и медикаментозных) факторов, которые в большинстве случаев оказывают сочетанное повреждающее воздействие на СОЖ. Наиболее частые примеры такого пагубного синергичного воздействия – кумулятивные эффекты *HP*, ЖК, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), крепких алкогольных напитков, иных вредных гастрономических пристрастий, курения,





## Актуальное интервью

механической травматизации СОЖ грубой и плохо пережеванной пищей, наблюдающиеся в течение длительного времени и в разных комбинациях и вариантах. Как правило, подобное сочетание множества неблагоприятных в контексте обсуждаемой проблемы факторов чаще всего бывает обусловлено бытовой и социальной неустойчивостью, отягощенным семейным анамнезом. Ряд метаболитов *НР* (бактериальная фосфолипаза и др.) снижают гидрофобные защитные свойства желудочной слизи – естественного протектора СОЖ, уменьшая толщину ее слоя, облегчая реализацию прямого повреждающего действия ЖК и других патогенных факторов на исходно дискредитированную слизистую. Дуденальный рефлюктат, содержащий ЖК, желчные пигменты и пищеварительные ферменты, также оказывает повреждающее действие, интенсивность которого зависит от выраженности фоновых нарушений СОЖ, концентрации и конъюгации ЖК, концентрации пищеварительных ферментов, интрагастрального рН. Повреждающее воздействие рефлюктата на СОЖ не зависит от фактического уровня интрагастрального рН: различие состоит лишь в том, что в кислой среде слизистая желудка активно повреждается конъюгатами ЖК, а в нейтральной и слабощелочной среде – неконъюгированными ЖК. Наличие в желудке рефлюктата с желчью усиливает повреждающий эффект НПВП, ацетилсалициловой кислоты, метаболитов и иных патогенных факторов *НР*.

**– Каковы эндоскопические признаки АГ и каким современным эндоскопическим диагностическим методикам Вы отдаете предпочтение?**

– Понятие «атрофия слизистой» не является эквивалентом понятия «тонкая слизистая» и не

тождественно истончению СОЖ при чрезмерной инсуффляции воздуха в ходе выполнения эндоскопического исследования: это утрата функциональных клеток в железах, которая накладывает специфический отпечаток на особенности получаемого изображения. Способность обнаруживать эти не всегда ярко манифестируемые особенности – удел квалифицированных эндоскопистов экспертного уровня, умело использующих современный арсенал диагностических технологий. Современная эндоскопия – это прежде всего электронная эндоскопия с возможностью применения режимов высокого разрешения (HD), осмотра в узком спектре света (NBI), в условиях увеличения изображения (ZOOM), аутофлуоресценции (AFI). Эндоскопическая картина АГ может быть стертой. Врач-эндоскопист должен подготовить полость желудка к осмотру с использованием пеногасителя (симетикона) и орошением поверхности СОЖ раствором муколитика (1%-ным раствором N-ацетилцистеина) с последующим удалением содержимого путем его аспирации. Следует обеспечить экспертный уровень осмотра с использованием всех технических возможностей получения изображения высокого качества. Соблюдение методичности осмотра с применением адекватной инсуффляции воздуха и современных визуализационных технологий позволяет качественно исследовать поверхность слизистой оболочки всех анатомических отделов желудка, оценить складчатость, толщину, цвет, сосудистый рисунок, особенности поверхности, характер ямок, очаговые изменения.

По сравнению с эндоскопией в белом свете без высокого разрешения (WLE) проведение исследования в белом свете в режиме высокого разрешения (HD-WLE) обеспечивает значительно луч-

шую визуализацию предраковых изменений слизистой оболочки. Атрофичная СОЖ обычно характеризуется бледностью, подчеркнутым рисунком подслизистых кровеносных сосудов из-за своего истончения и уменьшения размеров складок. Складчатость слизистой по большой кривизне в отсутствие инсуффляции воздуха выглядит выпрямленной, с существенно меньшей, чем в неистонченной слизистой, «мозговидной» извитостью. Часто можно определить границу атрофичной слизистой оболочки.

Использование увеличительной эндоскопии и хромозэндоскопии в сочетании с методиками улучшенной визуализации (например, NBI) позволяет проводить более детальную оценку состояния СОЖ и архитектоники микрососудистой подслизистой сети. Технология ZOOM-эндоскопии в рутинной клинической практике доступна не везде. Лучшую дифференциацию патологических изменений слизистой оболочки по сравнению с HD-WLE обеспечивает опция ближнего фокуса HD-эндоскопов нового поколения. Поскольку КМ является основным признаком АГ, врачи должны уметь распознавать ее эндоскопические признаки. Надежно идентифицировать КМ можно путем осмотра в белом свете с высоким разрешением (HD-WLE), чувствительность которого может быть повышена при NBI. При осмотре в белом свете с высоким разрешением локусы КМ у пациентов с хроническим АГ бывают представлены ребристым или трубчатым рисунком поверхности слизистой оболочки, выглядят слегка узловатыми и несколько возвышающимися над поверхностью «соседствующей» слизистой без очаговых метапластических изменений кишечного типа. При узкоспектральном осмотре характерными признаками КМ являются



## Актуальное интервью

так называемые голубые гребни (LBC) и белые непрозрачные поля (WOF/WOS). «Голубые гребни» – это тонкие светло-голубые линии на поверхности эпителия, соответствующие щеточной кайме (микроворсинкам). Гистохимическим методом установлено, что «белые непрозрачные поля» (или симптом белой непрозрачной субстанции) – это обнаруживаемые при рассеянном свете микроскопические липидные капли, накапливающиеся в межвасальном пространстве СОЖ при КМ. Важность выявления симптома белой непрозрачной субстанции подчеркивается установленным фактом: он обнаруживается в 70% случаев при аденокарциноме и в 30% при аденоме СОЖ. Симптом мутной краевой полосы (marginal turbid band – МТВ) зависит от присутствия в перешейках желудочных желез большого количества бокаловидных клеток. Бокаловидные клетки – одна из разновидностей кишечного эпителия, обычно располагающегося на кишечных ворсинках поодиночке среди каемчатых энтероцитов, их основная функция – выработка слизи. При ряде патологических состояний бокаловидные клетки могут встречаться в тканях и органах, где они в норме отсутствуют. Наличие бокаловидных клеток в СОЖ считается важнейшим диагностическим признаком КМ: обнаружение симптома мутной краевой полосы, свидетельствующего о наличии несвойственных СОЖ бокаловидных клеток, – объективное визуальное доказательство наблюдаемой при АГ энтеролизации желудочных желез. Признаки LBC, WOF/WOS и МТВ лучше всего поддаются визуализации при сочетанном использовании технологий увеличительной эндоскопии и узкоспектрального осмотра. По опубликованным результатам одного из метаанализов, чувст-

вительность и специфичность характерного для КМ симптома «голубой гребень» составляют около 90%. Так называемые белые непрозрачные поля также являются важным маркером КМ, характеризующимся высокой специфичностью (100%; 95% ДИ 85–100), но ограниченной чувствительностью (50%; 95% ДИ 40–50).

**– Пациентов с АГ высокого риска следует скринировать для диспансерного наблюдения. По каким критериям определяются тяжелые формы АГ?**

– Тяжесть и топографическая распространенность атрофии являются доказанными маркерами риска РЖ. Прогностические факторы у пациентов, страдающих АГ, определяют на основании двух систем: системы оценки гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) и системы оценки желудочно-кишечной метаплазии OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia). Система OLGA разработана для оценки гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (на основании исследования трех биоптатов) и теле желудка (на основании исследования двух биоптатов) с последующим определением интегральных показателей степени и стадии хронического гастрита. Под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации, под стадией – выраженность атрофии слизистой. Система предназначалась для более полной характеристики гастрита и его динамики: риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения слизистой. Пациенты с третьей и четвертой стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития некардиального РЖ. По сравнению с предыдущими классификаци-

ями система OLGA имеет два существенных преимущества: во-первых, она позволяет определять стадии (степени тяжести) атрофии, на основании которых стратифицируют риск развития РЖ у пациента с АГ; во-вторых, интегральный подход позволяет объективно определить факт и выраженность регресса воспаления и стадии атрофии в результате лечения.

Классификация OLGIM была разработана как модификация системы OLGA с целью оценки кишечной метаплазии. Таким образом, если система OLGA определяет стадию атрофии, рассчитываемую в процентах, а также степень воспаления, которая градируется на слабую, умеренную, выраженную, то система OLGIM отражает стадию, форму и степень КМ и, следовательно, тяжесть атрофического гастрита. Рассматривать отдельно каждую систему не имеет смысла, только совместная оценка дает возможность определить степень риска развития РЖ. Использование данных систем рекомендуется международными руководствами по стратификации риска у пациентов с выявленными предраковыми изменениями СОЖ. Однако эти системы не получили широкого распространения в реальной клинической практике, что, несомненно, затрудняет клиническое ведение и мониторинг пациентов с АГ. Ожидается, что значимость системы OLGIM может быть усилена результатами многоцентровых исследований: предположение основано на сообщениях о том, что наиболее тяжелые случаи АГ выявляются при обнаружении низкого уровня сывороточного пепсиногена I в сочетании с отрицательными серологическими тестами на *HP*. Вероятно, это связано со спонтанным исчезновением антител к *HP*, что является маркером прогрессии эпителиальной дисплазии и высокого риска РЖ. Более того, предполагается, что увели-



## Актуальное интервью

чение риска развития РЖ напрямую не связано с кишечной метаплазией как таковой (КМ скорее является маркером длительности существования АГ). В практической работе подход остается прежним – использовать двухстадийное разделение: обнаруженные дисплазии высокой степени считать облигатным предраком и показанием к хирургическому лечению (эндоскопической мукоэктомии или резекции желудка), а выявление дисплазии низкой степени – основанием для тщательного пересмотра диагноза несколькими патологами и динамического наблюдения за пациентом.

### – Каков современный алгоритм эндоскопического и терапевтического наблюдения за пациентами с АГ высокого риска?

– В 2019 г. пересмотрены опубликованные в 2012 г. рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) и Португальского общества гастроинтестинальной эндоскопии (SPED) по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach, MAPS II). Документ является актуальным, поэтому лучшим ответом на данный вопрос может стать представление ряда его ключевых пунктов, относящихся к рекомендациям по диагностике, наблюдению и лечению пациентов с предраковыми изменениями и состояниями желудка.

- КМ, подтвержденная данными гистологического исследования биоптатов, является наиболее достоверным маркером атрофии СОЖ.
- Пациенты с продвинутой АГ и КМ, захватывающими ан-

тральный отдел и тело желудка, составляют группу наиболее высокого риска развития РЖ.

- В диагностике и стадировании предраковых состояний и изменений СОЖ возможности эндоскопии высокого разрешения в сочетании с хромоскопией выше, чем возможности эндоскопии в белом световом режиме.
- Виртуальная хромоскопия по возможности должна быть использована при проведении биопсии для стадирования атрофического процесса, а также для выявления подозрительных участков (неоплазии) и проведения прицельной биопсии.
- Для адекватной оценки предраковых заболеваний желудка во время эндоскопического исследования необходимо выполнение биопсии по меньшей мере из четырех точек: из антрального отдела и тела желудка по малой и большой кривизне. Биоптаты из тела и антрального отдела следует размещать в отдельные маркированные флаконы. Для определения тяжести атрофического гастрита и стратификации риска РЖ могут быть использованы системы гистопатологического стадирования (OLGA и OLGIM). В случае применения систем OLGA и OLGIM рекомендовано получение дополнительных биоптатов из угла желудка.
- Низкий уровень сывороточного пепсиногена I и/или низкое значение соотношения пепсиногена I и II служат предикторами продвинутых стадий атрофического гастрита. Пациентам с низкими значениями сывороточного пепсиногена I рекомендовано проведение эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС), особенно в случае негативного результата серологического анализа на *HP*.

- Пациентам с дисплазией СОЖ, включая дисплазию высокой степени, в отсутствие видимого при эндоскопии патологического участка показано немедленное повторное эндоскопическое исследование высокого качества с использованием современной аппаратуры высокого разрешения и хромоэндоскопии. В случае если при проведении эндоскопии высокого качества не удается выявить видимые патологические участки СОЖ, рекомендованы повторная биопсия для стадирования гастрита (если не проведена ранее) и эндоскопическое наблюдение один раз в шесть месяцев (при дисплазии высокой степени) или один раз в 12 месяцев (при дисплазии низкой степени).
- Пациентам с умеренными атрофическими изменениями (наличием участков атрофии и/или КМ), локализующимися только в антральном отделе желудка, динамическое эндоскопическое наблюдение не требуется.
- Несмотря на повышенный риск развития РЖ, пациентам с единичным участком КМ в большинстве случаев наблюдение не требуется, особенно если эндоскопическое исследование высокого качества с множественной биопсией позволило исключить продвинутые стадии атрофического гастрита.
- Пациентам с единичными очагами кишечной метаплазии, но имеющим отягощающие факторы (неблагоприятный наследственный анамнез по РЖ, неполная кишечная метаплазия, персистирующая инфекция *HP*), показано эндоскопическое наблюдение один раз в три года с использованием хромоскопии и проведением прицельной биопсии.
- Пациентам с продвинутыми стадиями и распространенными формами АГ (тяжелыми атрофическими изменениями и КМ в теле и антральном





## Актуальное интервью

отделе желудка, соответствующими III/IV стадиям по системам OLGA/OLGIM) рекомендовано эндоскопическое наблюдение – ЭГДС высокого качества каждые три года.

- Пациентам с продвинутыми стадиями атрофического гастрита и с отягощенным наследственным анамнезом по РЖ рекомендовано более интенсивное эндоскопическое наблюдение – ежегодно или каждые два года.
- Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком дисплазии высокой и низкой степени или раннего РЖ показано стадирование неопластического процесса и выполнение для этой цели эндоскопической резекции патологического очага.
- Пациентам с аутоиммунным гастритом (АИГ) рекомендовано наблюдение один раз в три – пять лет.
- В случае выявления *HP* всем пациентам рекомендуется эрадикационная терапия. Целью эрадикационной терапии является регрессия воспалительных и атрофических изменений, предотвращение прогрессии неопластических изменений, в том числе после эндоскопического лечения по поводу эпителиальных новообразований желудка.

**– Относите ли Вы АГ к междисциплинарной проблеме? Ведь АГ является патоморфологической основой дефицита микроэлементов, в особенности железа и витамина В<sub>12</sub>, пернициозной анемии, а АИГ – фоном для развития нейроэндокринных опухолей желудка?**

– Безусловно, отношу. Ведь пациенты с доказанным диагнозом АГ ранее уже стали субъектами диагностического поиска в специализированных кабинетах амбулаторного звена лечебно-профилактических учреждений, где врачи разных специальностей

выстраивали и реализовали алгоритм мероприятий, в результате которых был установлен диагноз АГ. Этиопатогенетическое многообразие форм этого заболевания, проявляющееся разнообразной клинической манифестацией и приводящее к различным исходам, в том числе и к жизнеугрожающим, вовлекает в процесс решения задач по уточняющей диагностике, клинико-лабораторному сопровождению, лечению и динамическому наблюдению достаточно широкий круг врачей разных специальностей.

Приблизительно у одной трети пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы диагностируют и АИГ, что во взаимосвязи с предыдущим тезисом исключает случайность подобного совпадения. В результате аутоиммунный механизм у больных с АИГ вовлекает в динамически меняющийся лечебно-диагностический алгоритм врачей-иммунологов, эндокринологов, а у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом – гастроэнтерологов, эндоскопистов и врачей других специальностей. Пернициозная анемия, осложняющая поздние стадии АИГ и характеризующаяся мегалобластной анемией вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub>, также изменяет алгоритм клинического ведения и мониторинга больных с АИГ. Необходимость расширения круга специалистов, участвующих в мониторинге заболевания, бывает обусловлена и нередким формированием нейроэндокринных опухолей желудка первого типа у больных с АИГ. И если для АИГ обозначенные выше варианты подобного образом осложненного течения болезни представляются этиопатогенетически обоснованными, следовательно, ожидаемыми, то для *HP*-АГ – неожиданными, хотя возможными и требующими исключения АИГ, сосуществующего с *HP*-АГ.

Полиэтиологичность и многовариантность патогенетических механизмов развития атрофических изменений СОЖ обусловили сложности решения проблемы атрофического гастрита как нынешним, так и последующими поколениями исследователей; носители иного мнения испытывают несбыточные иллюзии. Несмотря на изложенный выше тезис, я довольно оптимистично смотрю в будущее: чем больше мы узнаем об атрофическом гастрите, чем более тонкими диагностическими инструментами мы пользуемся, чем убедительнее наши призывы к населению по соблюдению здорового образа жизни, здорового и рационального питания, чем больше охват населения соответствующими скрининговыми программами, а пациентов с атрофическим гастритом – осмысленным мониторингом, тем большими возможностями по контролю и управлению ситуацией, а следовательно, и возможностями эффективной реализации программ первичной (эрадикация *HP*) и вторичной профилактики РЖ мы будем располагать. ☺

*Редакция журнала «Эффективная фармакотерапия» благодарит профессора А.М. Нечипая за экспертное изложение такой сложной и важной с клинической точки зрения темы, как АГ. Как вариант проявления инволюции АГ является отражением общих процессов старения и входит в круг научных интересов молекулярных биологов, генетиков, геронтологов. Новые открытия в биологии атрофии и метаплазии СОЖ, в частности на молекулярном и генетическом уровнях, хоть и не в скором, но в обозримом будущем помогут избежать фатальных исходов этих процессов, что в свою очередь сможет кардинально изменить структуру онкологической заболеваемости.*



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



# Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации

*28 сентября 2021 г. в гибридном формате состоялась IV Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации». Благодаря насыщенной и современной научной программе конференция традиционно стала уникальной площадкой для обмена опытом и новыми знаниями в области диагностики и лечения пациентов гастроэнтерологического профиля.*

Научными организаторами конференции выступили: Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО); Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента РФ.

Организационный комитет мероприятия:

- БОРДИН Дмитрий Станиславович – д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логгинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова;
- ГЕРАСИМЕНКО Марина Юрьевна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновациям РМАНПО Минздрава России, заведующая кафедрой физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации;
- ЛОРАНСКАЯ Ирина Дмитриевна – д.м.н., профессор, декан

терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач РФ;

- АРДАТСКАЯ Мария Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ЦГМА Управления делами Президента РФ;
- ГОЛОВЕНКО Олег Владимирович – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии РМАНПО Минздрава России;
- ОСАДЧУК Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии РМАНПО Минздрава России.

С приветственным словом к участникам онлайн-формата конференции выступила профессор М.Ю. Герасименко: «Сегодняшнее мероприятие, посвященное гастроэнтерологии, уже стало традиционным. Оно показывает различные аспекты деятельности по нашей специальности, позволяет нам работать более активно и продуктивно». Также к коллегам обратился профессор Д.С. Бордин, который еще раз отметил традиционность встречи и выразил надежду, что доклады экспертов помогут специалистам освежить имеющиеся у них знания и получить новые и, как следствие, повысить в дальнейшем качество оказываемой ими медицинской помощи.

Очный формат конференции проходил под научным руководством профессора И.Д. Лоранской. Ирина Дмитриевна подчеркнула, что у всех участников очного формата конференции есть уникальная возможность задать вопросы ведущим клиницистам и ученым нашей страны. Также она отметила количество участников онлайн-трансляции из всех регионов России: на момент начала мероприятия их уже было более тысячи человек.

В рамках мероприятия прозвучало более 20 докладов экспертов из крупнейших научных и практических центров Москвы. Специалисты обсудили персонализированный подход к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, принципы рациональной терапии хронического гастрита и новые подходы к эрадикационной терапии. Также спикеры затронули проблему атипичных форм язвенного колита (ЯК), постинфекционного синдрома раздраженного кишечника и осложнений цирроза печени с позиций новых клинических рекомендаций.

Во время конференции также состоялась научно-практический симпозиум, посвященный возможностям терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Лекторы выступили с докладами о клинических и фарма-



## Здравоохранение сегодня



Профессор М.Д. Лоранская и профессор А.М. Осадчук



коэкономических аспектах терапии ВЗК, особенностях лечения болезни Крона и ЯК.

В рамках симпозиума участники прослушали доклад «Эволюция целей терапии ВЗК, современные возможности: клинические и фармакоэкономические аспекты», который представил профессор Д.С. Бордин. Дмитрий Станиславович затронул проблему диагностики иммуновоспалительных заболеваний и рассказал о факторах неблагоприятного прогноза ЯК и болезни Крона. В ходе своего выступления спикер особое внимание уделил лечению ВЗК, в частности, были обозначены цели терапии в зависимости от стадии, длительности и характера заболевания.

Заведующий отделением лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова, ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии ГБУ «НИИОЗМ ДЗМ», профессор научно-образовательного отдела ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, д.м.н. Олег Владимирович КНЯЗЕВ в своем докладе «Ингибитор ИЛ-12/23 в лечении язвенного колита: клинические рекомендации и практика» рассказал о последовательном лечении язвенного колита в зависимости от степени тяжести заболевания и комплексных критериях ремиссии ЯК. «Говоря об идеальном препарате, мы будем учитывать клиническую форму заболевания, наличие перекрестных иммуновоспалительных патологий и в целом коморбидно-

го фона. Также мы должны обращать внимание на риски развития оппортунистических инфекций, форму, способ и частоту приема препарата», – отметил Олег Владимирович. Также эксперт подчеркнул, что целью лечения ЯК будет являться достижение клинико-эндоскопической ремиссии, то есть заживление слизистой оболочки толстого кишечника. При этом достижение гистологической ремиссии – это предиктор отсутствия потребности в глюкокортикостероидах и госпитализации. Кроме того, по словам Олега Владимировича, гистологическая ремиссия играет протективную роль в развитии неоплазии.

Особый интерес участников конференции вызвал доклад профессора М.А. Осадчука. Лектор затронул проблему хронического гастрита и функциональной диспепсии и объяснил общие принципы рациональной терапии этих патологических состояний. Профессор описал патофизиологические механизмы функциональной диспепсии и оценил связь патогенеза заболевания с его клинической картиной. Михаил Алексеевич подчеркнул, что при рассмотрении основных звеньев патогенеза остается дискуссионным вопрос, касающийся проявления симптоматики, которая не всегда возникает одновременно у всех пациентов при изменении моторики и чувствительности и не ограничивается только желудком. Также в докладе были представлены основные подходы к лечению

функциональной диспепсии, начиная от антисекреторной терапии и применения прокинетики до назначения антацидов.

Профессор М.Д. Ардатская рассказала об осложнениях запора и защитной роли кишечного барьера. Лектор привела данные о частоте распространенности запора среди населения России и патогенетических механизмах развития патологического состояния. Вследствие запора и дисбиоза, по словам эксперта, увеличивается проницаемость кишечного барьера, что приводит к проникновению эндотоксина из просвета желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма. «В ответ на проникновение эндотоксина иммунные клетки синтезируют провоспалительные вещества. В свою очередь они вызывают повреждение гепатоцитов, что может привести к развитию неалкогольной жировой болезни печени», – предостерегла М.Д. Ардатская. По ее мнению, воспаление низкой степени интенсивности в кишечной стенке сопровождается развитием висцеральной гиперчувствительности и нарушением моторики, лежащих в основе функциональных заболеваний кишечника, например синдрома раздраженного кишечника. Мария Дмитриевна подчеркнула, что для покрытия всех звеньев патогенеза запора нужна комплексная медикаментозная терапия. Также профессор отметила, что при запоре повышается риск развития сердечно-сосудистых



## Здравоохранение сегодня

осложнений. Так, например, запор сопровождается увеличением риска развития инфаркта миокарда в 1,24 раза, ишемического инсульта – в 1,5 раза, геморрагического инсульта – в 1,46 раза, а венозной тромбоземболии – в 2,04 раза.

Профессор О.В. Головенко выступил с докладом об атипичных формах ЯК. Лектор представил эндоскопическую картину атипичных форм ЯК разной степени активности и показал дифференциальные различия между болезнью Крона и ЯК. Спикер поделился описанием недифференцируемого неспецифического колита (ННК), который имеет признаки как ЯК, так и болезни Крона. Олег Владимирович подчеркнул, что в настоящее время не рекомендуется использовать диагноз ННК в реальной клинической практике. «Для больных с „перехлестом“ диагностических критериев язвенного колита и болезни Крона целесообразно использовать клинический диагноз язвенного колита сверхтяжелой атаки», – отметил профессор. После этого эксперт перешел к описанию клинической и эндоскопической картины ЯК сверхтяжелой атаки, представил морфологические особенности заболевания и тактику лечения. Также в докладе была затронута проблема постановки диагноза и ведения пациентов с неклассифицированным ВЗК.

Новым подходам лечения метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) было посвящено выступление д.м.н. Елены Владимировны ВИННИЦКОЙ, руководителя научно-исследовательского отдела гепатологии МКНЦ им. А.С. Логинова. Эксперт представила данные об эпидемиологии МАЗБП и рассказала о естественном течении заболевания. В ходе доклада была озвучена новая номенклатура жировой болезни печени, ассоциированной с метаболическим синдромом, согласно которой из определения заболевания нужно исключить термин «неалкогольная», диагноз должен основываться на наличии метаболической

дисфункции и может сосуществовать с другими заболеваниями печени. Лектор подробно остановилась на гепатопротекторной терапии, а также на использовании препаратов, содержащих низкомолекулярные регуляторные пептиды, аминокислоты, витамины, макро- и микроэлементы.

Также на конференции обсуждался вопрос ведения пациентов с заболеваниями, ассоциируемыми с нарушениями липидного обмена. Доклад на эту тему подготовила д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Татьяна Евгеньевна ПОЛУНИНА. Эксперт отметила, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) часто наблюдается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца, подагрой и гипертонической болезнью. Лектор представила алгоритм диагностики НАЖБП и рассказала о трудностях дифференциальной диагностики заболевания. В ходе выступления был разобран клинический случай пациентки с НАЖБП на стадии стеатогепатита. «Учитывая множественные сопутствующие заболевания, связанные с НАЖБП, и ее способность влиять на их тяжесть, ведение таких пациентов требует усердия и мультидисциплинарного подхода. Для своевременного выявления и предотвращения развития НАЖБП у пациентов с метаболическими нарушениями необходим регулярный скрининг врачами различных специальностей», – подчеркнула Татьяна Евгеньевна.

Профилактике осложнений цирроза печени был посвящен доклад врача-гастроэнтеролога отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Игоря Николаевича ТИХОНОВА. Игорь Николаевич заявил о росте заболеваемости цир-

розом печени во всем мире и назвал ведущие причины смертности от этого заболевания. Среди осложнений цирроза печени эксперт отметил варикозное кровотечение, асцит, печеночную энцефалопатию, инфекционные осложнения, гепаторенальный синдром и печеночную недостаточность. Для каждого из осложнений лектор предложил меры профилактики, в частности, озвучил результаты исследования препарата для профилактики печеночной энцефалопатии.

Кроме того, врачи отметили доклад «НАЖБП и ассоциированная соматическая патология. Гепатопротекция урсодезоксихолевой кислотой», который представил д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК. Эксперт рассказал о современных подходах к профилактике, диагностике и лечению НАЖБП согласно новым клиническим рекомендациям. Профессор отметил, что при работе над тактикой ведения пациентов с НАЖБП он и его команда выдвинули концепцию «энтерогепатоцентризма»: «Печеночная доля – эпицентр нашей жизни, потому что вся жизнь зарождается и продолжается в гепатоците. Там перекрещиваются все токи и артериальной, и венозной крови, и лимфоток, и портальный кровоток. Там же происходит нейтрализация всех токсичных веществ». В ходе доклада Леонид Борисович рассказал о взаимосвязи НАЖБП и сердечно-сосудистых рисков, описал подходы к терапии НАЖБП посредством модификации образа жизни и гепатопротекции урсодезоксихолевой кислотой. В рамках конференции также прошла 3D-выставка, участниками которой стали восемь ведущих фармакологических компаний. Врачи смогли ознакомиться с новейшими методами лекарственной терапии заболеваний ЖКТ и задать интересные вопросы представителям фармацевтических компаний. ☉



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.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!**  
**СРАВНИТЕ ЦЕНЫ**  
**И УБЕДИТЕСЬ**  
**САМИ!**







## Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

В Москве 4 октября состоялась научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее». Научным организатором мероприятия выступила Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (ЦГМА). Эксперты обсудили перспективы оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам и поделились инновационными подходами к диагностике и лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Научный президиум конференции представляли д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ЦГМА, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу Олег Николаевич МИНУШКИН и д.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ЦГМА Леонид Витальевич МАСЛОВСКИЙ.

С приветственным словом к участникам конференции обратился научный руководитель мероприятия О.Н. Минушкин: «Открывая конференцию, мне бы хотелось отметить девиз нашего мероприятия – „Приближаем будущее“. Все конференции, которые мы проводим, показывают перспективы развития нашей отрасли. Считаю крайне важным, что большая часть времени на наших мероприятиях уделяется обсуждению основных вопросов, касающихся функциональной патологии, что впоследствии помогает нам вовремя диагностировать, лечить и излечивать пациентов. А как известно, основная цель практической медицины – излечение больного». Профессор также отметил, что в научной программе будет уделено внимание синдрому перекреста и коморбидным заболеваниям. Поиск единого патогенеза коморбидных, сочетанных патологий уменьшает полипрагмазию, что в свою очередь уменьшает число осложнений и ятрогенных заболеваний. «Появляются новые лекарственные средства и диагностические возможности, которые нужно вне-

дрить в структуру уже существующих подходов к диагностике и лечению „классических“ заболеваний, то есть заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)», – отметил Олег Николаевич.

На конференции были представлены 12 докладов на актуальные темы современной гастроэнтерологии. Специалисты ведущих научных и практических центров со всей страны рассказали о ведении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), функциональными расстройствами ЖКТ и билиарной дисфункцией. Лекторы затронули вопрос эффективности селективных спазмолитиков при постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС), основные принципы эрадикации *Helicobacter pylori* и новые фармакологические подходы к лечению отдельных функциональных заболеваний кишечника.

О.Н. Минушкин подготовил для участников конференции доклад на тему «Функциональные расстройства билиарного тракта. Диагностика, некоторые подходы к лечению». Профессор представил актуальные данные по диагностическим тестам при заболеваниях билиарного тракта и современный алгоритм лечения патологии. «Пациенты (в 77% случаев) могут ответить на такую медикаментозную терапию, как спазмолитики, нейромодуляторы, урсодезоксихолевая кислота. Оперативное пособие можно рассматривать, когда такая терапия неэффективна, а боль сильная», – подчеркнул Олег Николаевич.

При функциональных билиарных расстройствах целесообразно использовать консервативную фармакотерапию с миотропными спазмолитиками.

Алгоритму действия врача при ведении пациентов с НАЖБП был посвящен доклад д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, главного внештатного гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующего отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Дмитрия Станиславовича БОРДИНА. По его словам, НАЖБП является одним из часто встречающихся заболеваний печени, распространенность которого составляет 25%. НАЖБП становится одним из наиболее частых показаний к трансплантации печени. Лектор отметил, что НАЖБП способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ишемического инсульта, атеросклероза, желчнокаменной болезни и холангиокарциномы. Дмитрий Станиславович представил данные об эпидемиологии заболевания в России, структуре исходов НАЖБП и основных паттернах естественного течения данной патологии. Среди факторов риска заболевания профессор назвал женский пол, наличие метаболического синдрома,

## Здравоохранение сегодня



Профессор О.Н. Минушкин и профессор Л.В. Масловский

высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы, а также синдром избыточного бактериального роста. Спикер также рассказал об особенностях клинического течения НАЖБП, лабораторных данных и неинвазивных методах диагностики. Кроме того, профессор Д.С. Бордин затронул проблему диагностики заболевания: «По данным ультразвукового исследования (УЗИ) нельзя отличить стеатоз от стеатогепатита. При УЗИ стеатоз диагностируется при содержании жира более 30%. Степень воспаления не всегда коррелирует с уровнем повышения печеночных ферментов. У многих пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и выраженным фиброзом отмечается нормальный уровень печеночных ферментов. При этом биопсия не может рутинно применяться в клинике, поскольку риск от проведения процедуры повышен». Эксперт представил данные о дифференциальной диагностике и схемы немедикаментозной и фармакотерапии. С докладом «Перекрест функциональной диспепсии и билиарной дисфункции: возможности оптимизации терапии» выступила к.м.н., преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Людмила Ивановна БУТОРОВА. Она подчеркнула, что диспепсия может рассматриваться не только как синдром, но и как самостоятельная нозологическая единица. Спикер рассказала об эпи-

демиологии и особенностях клинической картины функциональной диспепсии и билиарной дисфункции, отметив взаимосвязь этих двух патологических состояний. Перекрест функциональной диспепсии и билиарной дисфункции достаточно частое явление в реальной клинической практике. Оба состояния имеют общие патофизиологические механизмы. Речь идет о висцеральной гиперчувствительности, нарушении гастродуоденальной моторики, модификации дуоденального бактериального гомеостаза и изменении композиции и времени композиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка. Синдром перекреста (overlap-синдром) функциональной диспепсии и билиарной дисфункции, по словам эксперта, имеет более тяжелое клиническое течение, ассоциирован с системной, внесистемной и психиатрической коморбидностью пациентов и выбором мультитаргетной лекарственной терапии.

Особый интерес у участников конференции вызвал доклад врача-педиатра, специалиста клинической лабораторной диагностики и организации здравоохранения, исполнительного директора биомедицинского холдинга «Атлас» Александра Владимировича КАРАСЕВА на тему «Поражения ЖКТ при коронавирусной инфекции». Александр Владимирович подчеркнул, что «коронавирусную инфекцию COVID-19 вызывает именно вирус, а не бактерия, поэтому превентивное назна-

чение антибиотиков всегда спорно». Он сослался на результаты недавнего испанского исследования, которые показали, что 52% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, был назначен хотя бы один антибиотик. А.В. Карасев представил инфографику, подтверждающую, что дисбиоз, возникающий вследствие приема антибиотиков, характеризуется уменьшением микробного разнообразия и ростом условно-патогенной флоры в кишечнике. Восстановление микробного разнообразия – процесс длительный и после антибактериальной терапии может занимать несколько месяцев. Эксперт также подчеркнул, что у пациентов с COVID-19 состав микробиоты кишечника сильно обеднен независимо от приема препаратов. При этом степень изменений микробиоты кишечника подтверждает тяжесть течения инфекции и коррелирует с лабораторными показателями С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Смоленского государственного медицинского университета Наталья Николаевна ДЕХНИЧ посвятила свой доклад проблеме, с которой сталкиваются практикующие врачи-гастроэнтерологи во всем мире. Она затронула вопрос эрадикационной терапии *H. pylori*, представив клинический пример пациентки с диагнозом «хронический поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*». Пациентка обратилась за медицинской помощью с жалобами на периодическую боль в эпигастрии, тошноту, усиливающуюся после еды, чувство переполнения в эпигастрии после еды, которое она самостоятельно купировала, вызывая рвоту. В ходе доклада был проведен подробный разбор предшествующей терапии у данной пациентки и представлена новая тактика лечения.

Современным представлениям о синдроме повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП)



## Здравоохранение сегодня

и болезням органов пищеварения был посвящен доклад д.м.н., профессора, главного внештатного специалиста терапевта Министерства здравоохранения РФ по Северо-Западному федеральному округу, декана лечебного факультета, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рыса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Игоря Геннадьевича БАКУЛИНА. Как отметил Игорь Геннадьевич, СПЭП можно изучать как типовой патологический процесс, лежащий в основе многих заболеваний. Одним из основных направлений патогенетической терапии И.Г. Бакунин назвал воздействие на механизмы СПЭП и рассказал, как взаимосвязаны СПЭП и такие органические и функциональные патологии ЖКТ, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и синдром раздраженного кишечника. Особое внимание было уделено современным представлениям о коррекции СПЭП при патологии пищеварительной системы с позиции доказательной медицины.

Присутствующие специалисты также высоко оценили доклад «Мультитаргетная терапия некоторых функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта», который подготовил Л.В. Масловский. Он отметил, что концепция мультитаргетной терапии предполагает вместо назначения нескольких средств, влияющих на отдельные звенья патогенеза данного заболевания, применение одного препарата, одновременно воздействующего на несколько звеньев. В Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств был включен препарат STW-5 для лечения функциональной диспепсии. «Целесообразность включения этого препарата в схемы медикаментозной терапии функциональной диспепсии обосновывали тем, что помимо прямого своего назначения препарат применим при терапии синдрома раздраженного

кишечника, нормализуя моторику и уменьшая выраженность болевых ощущений», – пояснил Л.В. Масловский. На российском рынке существует аналог этого лекарственного препарата, об эффективности которого лектор также упомянул в своем докладе.

Вопросу эффективности и безопасности применения селективных спазмолитиков при постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС) было посвящено выступление к.м.н., доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) Алексея Викторовича ОХЛОБЫСТИНА. «Желчнокаменная болезнь – это заболевание, при котором, как говорят хирурги, нет проявлений, а есть только осложнения. Постхолецистэктомический синдром – состояние, которое не соответствует какой-то конкретной нозологической форме и выражается суммацией проблем, возникающих у пациентов после холецистэктомии», – отметил в начале своего доклада Алексей Викторович. Он представил данные по изменению общего желчного протока при ПХЭС и клинические последствия удаления желчного пузыря, такие как гипертонус сфинктера Одди, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и нарушение адекватного желчеоттока. Кроме того, лектор поделился базовым диагностическим алгоритмом при сохранении или возникновении стойких симптомов после холецистэктомии и тактикой фармакотерапии.

Доклад «Билиарная дисфункция и запор: причины взаимосвязи» представила к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Сеченовского университета Юлия Олеговна ШУЛЬПЕКОВА. Лектор привела мировые данные о частоте развития запора, а также перечислила факторы риска его возникновения и типы по механизму развития. Юлия Олеговна отметила связь между запором, заболеванием

ми желчного пузыря и избыточной массой тела. У больных с избыточной массой тела запоры встречаются примерно на 10% чаще, чем у пациентов с нормальным весом. В общей популяции этот показатель достигает 16%, а у людей с ожирением – 26% и более. Заболевания желчного пузыря у пациентов с ожирением встречаются гораздо чаще. Согласно представленным результатам метаанализа, с повышением индекса массы тела на пять единиц риск развития болезней желчного пузыря увеличивается в полтора раза. Связь между ожирением и развитием функционального расстройства желчного пузыря прослеживается через изменение микробиоты, снижение 12-альфа-гидроксилированных желчных кислот и увеличение секреции холестерина в желчь. Все это приводит к воспалению и нарушению расслабления сфинктеров и опорожнения желчного пузыря, что способствует развитию либо функционального расстройства желчного пузыря, либо желчнокаменной болезни. Спикер обосновала связь между развитием билиарной дисфункции и запором и привела конкретные схемы лекарственной терапии подобных нарушений.

В заключение О.Н. Минушкин подчеркнул: «Очевидно, что функциональные патологии будут доминировать в будущем. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра все 53 функциональных расстройства, с которыми мы сейчас сталкиваемся, будут отражены как нозологии. Важно помнить, что пациенты с функциональной патологией излечимы и помочь им избавиться от заболевания – наша главная цель».

Участники конференции отметили слаженную работу организаторов конференции, которая в связи с пандемией коронавирусной инфекции проходила в гибридном формате очной встречи с онлайн-трансляцией. Актуальные темы научной программы, равно как и доклады приглашенных экспертов, по достоинству оценили врачи-специалисты всей страны. ●





Московский  
клинический  
научный центр



Центральный  
научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии

48-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ  
**ДЕТСКИЕ КОРНИ  
ВЗРОСЛЫХ ПРОБЛЕМ**

# КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

**Ежегодное событие, которое проходит в рамках Сессии, на лучшую научную работу по гастроэнтерологии.**

**Кто может участвовать:** врачи, научные и иные молодые сотрудники, ординаторы, аспиранты и докторанты моложе 35 лет.

**Работы принимаются** на электронную почту [kmu@gastrosession.ru](mailto:kmu@gastrosession.ru) до 30 декабря 2021 года.

**Правила** подготовки и **условия** участия в конкурсе размещены на официальном сайте [гастросессия.рф](http://гастросессия.рф)

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

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

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



# Долгожданный офлайн: встреча гастроэнтерологов состоялась в очном формате

10–11 ноября 2021 г. в гибридном формате состоялся осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога (далее – Школа). В мероприятии приняли участие эксперты мирового уровня из научно-практических центров страны, а также зарубежные специалисты. В течение двух дней работы Школы прозвучали 45 докладов, которые касались тактики диагностики и лечения пациентов гастроэнтерологического профиля. В рамках Школы состоялись дискуссия «Симптомы у больной с холецистэктомией в анамнезе: после или вследствие?» и симпозиумы «Новые возможности терапии ВЗК», «Ингибиторы протонной помпы в сложных клинических ситуациях» и «Экспертная гастроэнтерология – гепатобилиарный континуум». Впервые за долгое время Школа частично прошла в очном формате, в котором с учетом повышенных мер эпидемиологической безопасности приняли участие более 100 специалистов. Благодаря онлайн-формату в первый день к трансляции подключились более 2,3 тыс. врачей различных специальностей из России и других стран, а во второй день – свыше 2,1 тыс. гастроэнтерологов, терапевтов, эндоскопистов и врачей других специальностей.

Организаторами Школы выступили: Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова; Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»; Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ).

В организационный комитет мероприятия вошли: Игорь Вениаминович МАЕВ – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова по учебной работе; Дмитрий Станиславович БОРДИН – д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы,

заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины Тверского государственного медицинского университета.

В течение работы Московской школы гастроэнтеролога организаторы задавали вопросы приглашенным экспертам о значимости уже традиционного мероприятия, объединившего тысячи специалистов со всей страны. Профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН отметил: «Наша Школа традиционно мультидисциплинарна. Мы обсуждаем разные вопросы гастроэнтерологии и смежных областей. Сегодняшняя Школа не стала исключением. Это стало хорошей традицией – собираться весной и осенью и обсуждать актуальные вопросы гастроэнтерологии. Наша задача – знать, что

происходит и что меняется, а также улучшать качество жизни наших пациентов. Наше мероприятие проходит в гибридном формате, и в первый день Школы, когда мы встречаемся с вами очно, я рад, что имею возможность видеть вживую ваши глаза и заинтересованные лица. Я рад, что у нас есть большое количество подключившихся к онлайн-трансляции. Надеюсь, что все это принесет пользу и нам, и нашим пациентам».

В свою очередь к.м.н., главный специалист по эндоскопии Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, заведующий отделением эндоскопии Областной клинической онкологической больницы (Ярославль), доцент кафедры онкологии с гематологией Ярославского государственного медицинского университета Сергей Владимирович КАШИН подчеркнул: «Сегодня Школа является одним из первых подобных мероприятий, которое собрало вживую и гастроэнтерологов, и терапевтов, и эндоскопистов. Школа помогает нам обмениваться теми свежими



## Московская школа гастроэнтеролога

новостями, которые появились в гастроэнтерологии и эндоскопии за последние годы». Также на вопросы журналистов ответила д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии МКНЦ им. А.С. Логинова Елена Владимировна ВИННИЦКАЯ: «Я очень рада, что конференция вызывает такой большой интерес. Она очень важна в силу того, что это профессиональный рост. Еще наш учитель Анатолий Сергеевич Логинов говорил, что „узкий специалист подобен флюсу. Он знает много, но о малом“. Подобные конференции расширяют кругозор. На них мы можем узнать о новых препаратах, перспективах, которые открывает для нас медицина. Мы с удовольствием делимся своими знаниями».

С приветственным словом к участникам мероприятия посредством видеосвязи обратился Игорь Вениаминович Маев: «Мне хочется отдельно подчеркнуть, что программа Московской школы гастроэнтеролога была составлена таким образом, чтобы осветить все важные, с нашей точки зрения, значимые вопросы современной гастроэнтерологии. Конечно же, говоря о болезнях печени и билиарной системы, мне хочется обратить ваше внимание на то, что в настоящей программе они представлены достаточно широко. Большая часть программы отведена как собственно заболеваниям печени, так и болезням желчевыводящих путей, неоднозначно представляемым в современных руководствах и классической литературе. Мы постарались отдельно акцентировать внимание на этих неоднозначных и сложных для понимания вещах, чтобы с позиции доказательной медицины выстроить современную концепцию алгоритмов диагностики и ведения больных». Профессор отметил, что лекторы постараются в методически выверенной форме донести эту важную информацию до всех участников Школы.

Очную встречу российских гастроэнтерологов открыл Д.С. Бордин. Дмитрий Станиславович отметил, что в настоящее время мир все еще

продолжает жить во времена пандемии COVID-19. Коронавирусная инфекция не уступает, и мы наблюдаем четвертую волну заболеваемости. В связи с этим доклад профессора Бордина, который открыл первый день работы Школы, был посвящен изменениям в тактике ведения больных кислотозависимыми заболеваниями в период COVID-19. Профессор представил обновленные данные по заболеваемости коронавирусной инфекцией в России и мире, а также отметил, что среди пациентов с гастроэнтерологическими симптомами наблюдается повышенный риск развития осложнений COVID-19. «В когорте лиц с гастроэнтерологическими симптомами отмечен более высокий риск госпитализаций в отделение интенсивной терапии и реанимации, развития острого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода», – подчеркнул Д.С. Бордин. Среди симптомов поражения пищеварительной системы на фоне инфекции Дмитрий Станиславович выделил потерю вкуса и обоняния, снижение аппетита и анорексию, диарею, тошноту и рвоту, а также абдоминальную боль в начале болезни. Кроме того, эксперт рассказал о тактике ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в период пандемии. В частности, вести эту группу больных рекомендуется в амбулаторных условиях, а фиброгастроуденоскопию проводить по экстренным показаниям и при наличии осложнений. Отмечается, что наличие у коморбидного пациента тяжелых и осложненных форм ГЭРБ в сочетании с компонентами метаболического синдрома формирует факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. «В условиях пандемии COVID-19 необходим взвешенный подход к кислотосупрессивной терапии, такие пациенты должны строго соблюдать противоэпидемические рекомендации с целью снижения риска заражения новой коронавирусной инфекцией», – привел профессор выдержку из клинических

### Мнение эксперта



*И.В. Маев, д.м.н.,  
профессор,  
академик РАН*

Программа Московской школы гастроэнтеролога была составлена таким образом, чтобы осветить все важные, с нашей точки зрения, значимые вопросы современной гастроэнтерологии. Достаточно широко в программе представлены заболевания печени и билиарной системы. Большая часть программы отведена как собственно заболеваниям печени, так и болезням желчевыводящих путей, неоднозначно представляемым в современных руководствах и классической литературе. Мы постарались отдельно акцентировать внимание на этих неоднозначных и сложных для понимания вещах, чтобы с позиции доказательной медицины выстроить современную концепцию алгоритмов диагностики и ведения больных.



*Д.С. Бордин,  
д.м.н., профессор*

Наша Школа традиционно мультидисциплинарна. Мы обсуждаем разные вопросы гастроэнтерологии и смежных областей. Сегодняшняя Школа не стала исключением. Это стало хорошей традицией – собираться весной и осенью и обсуждать актуальные вопросы гастроэнтерологии. Наша задача – знать, что происходит и что меняется, а также улучшать качество жизни наших пациентов. Наше мероприятие проходит в гибридном формате, и в первый день Школы, когда мы встречаемся с вами очно, я рад, что имею возможность видеть вживую ваши глаза и заинтересованные лица. Я рад, что у нас есть большое количество подключившихся к онлайн-трансляции. Надеюсь, что все это принесет пользу и нам, и нашим пациентам.

рекомендаций Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. Также в докладе подчеркивалось, что использование





Мнение эксперта



К.м.н. С.В. Кашин

Сегодня Школа является одним из первых подобных мероприятий, которое собрало вживую и гастроэнтерологов, и терапевтов, и эндоскопистов. Школа помогает нам обмениваться теми свежими новостями, которые появились в гастроэнтерологии и эндоскопии за последние годы. Мне бы хотелось озвучить своим коллегам пожелание более тесного взаимодействия. Ведь от тандема «гастроэнтеролог – эндоскопист» во многом зависит успех лечения наших пациентов.



К.м.н. Р.Б. Алиханов

Развитие и обсуждение проблемы трансплантологических программ имеет важное значение. Обсуждение вопросов, касающихся аспектов показаний и противопоказаний к трансплантации печени, а также ведения реципиентов в до- и послеоперационном периоде, очень важно для того, чтобы продлить жизнь наших пациентов, в основном молодого и среднего возраста. И не только продлить жизнь, но и достичь достаточно хорошего качества жизни.

ингибиторов протонной помпы (ИПП) возможно только по показаниям и рекомендуется применять ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий, в том числе с препаратами, которые применяются в терапии COVID-19. Поражениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при коронавирусной инфекции был посвящен доклад педиатра, специалиста клинической лабораторной диагностики и организации здравоохранения, ФЛМ, ЕШНО, исполнительного дирек-

тора биомедицинского холдинга «Атлас» Александра Владимировича КАРАСЕВА. Он отметил, что уменьшенное разнообразие кишечной флоры может быть одним из факторов риска тяжелого течения коронавирусной инфекции: «В условиях уменьшенного разнообразия кишечной флоры появляются условно-патогенные бактерии с токсинами и ферментами, способными расщеплять межклеточные барьеры, которые размножаются в большем количестве, чем у здоровых людей без коронавирусной инфекции». Также в докладе освещалась целесообразность назначения пробиотических препаратов до и после коронавирусной инфекции и перед назначением антибиотиков.

В докладе «Диалог эндоскописта и гастроэнтеролога. Вопросы взаимодействия в диагностике, лечении и наблюдении пациентов с ГЭРБ», который совместно подготовили С.В. Кашин и старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, врач-гастроэнтеролог Городской клинической больницы № 31 г. Москвы, к.м.н. Валерия Олеговна КАЙБЫШЕВА. Эксперты рассказали о том, почему взаимодействие эндоскописта и гастроэнтеролога важно и какие есть подводные камни в диагностике и лечении ГЭРБ. «Мы знаем, что ключевым фактором рефлюксной болезни прежде всего является недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. Что относится к понятию недостаточности? Это когда в нижнем пищеводном сфинктере понижено давление и когда он слишком часто раскрывается», – начала доклад Валерия Олеговна. Она отметила, что врачи должны диагностировать недостаточность нижнего пищеводного сфинктера и грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. «Этим и занимаются доктора, прежде всего эндоскописты, когда к ним приходят пациен-

ты с подозрением на рефлюксную болезнь или просто на обследование», – отметила Кайбышева. Имея уникальную возможность напрямую задать вопрос ведущему эндоскописту, она спросила С.В. Кашина: «Действительно ли недостаточность кардии – такое распространенное заключение при обследовании пациентов с подозрением на ГЭРБ?» Главный специалист по эндоскопии Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области заявил: «Конечно, от врача-эндоскописта зависит очень многое. Предыдущее эндоскопическое заключение, то есть фактически диагноз эндоскописта, может смутить недостаточно опытного в эндоскопии терапевта или гастроэнтеролога. Там много эндоскопических утверждений, потому что это заключение, а не описательная часть». Эксперт разобрал эндоскопическую картину при недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В ходе доклада были изложены стандарты эндоскопической диагностики данных патологий, надежные эндоскопические признаки ГЭРБ и терапевтические подходы к лечению заболевания. Сергей Владимирович дал напутствие своим коллегам-эндоскопистам и гастроэнтерологам: «Мне бы хотелось озвучить своим коллегам пожелание более тесного взаимодействия. Ведь от тандема „гастроэнтеролог – эндоскопист“ во многом зависит успех лечения наших пациентов».

Врачам-специалистам запомнился доклад «Диагностика и лечение кандидоза пищевода», который представил профессор кафедры клинической микологии, иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, д.м.н. Михаил Александрович ШЕВЯКОВ. В начале своего доклада лектор рассказал об этиологии кандидоза, факторах риска и клинических симптомах заболевания. Говоря об общих рекомендациях по лечению кандидоза пищевода, Михаил Александрович



## Московская школа гастроэнтеролога

отметил: «Всегда необходимы системно действующие антимикотические средства. Я понимаю, что сегодня выступаю перед экспертами, которые знают, как лечить кандидоз. Однако мы до сих пор принимаем пациентов со всей России в нашу клинику микологии, которых лечили нистатином и натамицином. Это неправильно. Для взрослого человека достаточно назначить пероральный флуконазол 200–400 мг/сут (3–6 мг/кг) продолжительностью 14–21 сутки». Эксперт привел примеры эффективности лечения препаратом и объяснил тактику действий при флуконазол-резистентных случаях кандидоза пищевода.

Игорь Вениаминович Маев озвучил доклад о метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП) и инсулинорезистентности. Профессор отметил, что в 2020 г. термин МАЗБП был предложен взамен неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). «Диагностические критерии основываются на доказательствах наличия стеатоза печени в сочетании с одним из следующих трех критериев: избыточный вес или ожирение, наличие сахарного диабета второго типа и признаки метаболической дисрегуляции», – подчеркнул Игорь Вениаминович. Лектор представил результаты исследования о метаболических нарушениях, ассоциированных с НАЖБП, рассказал о роли инсулинорезистентности в генезе заболевания и риске развития коморбидных состояний при НАЖБП. Несмотря на то что Школа представляет собой московский образовательный проект, в ней всегда принимают участие коллеги из Санкт-Петербурга. Эксперт из северной столицы д.м.н., профессор, главный внештатный специалист терапевт Министерства здравоохранения РФ по Северо-Западному федеральному округу, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И.И. Мечникова Игорь

Геннадьевич БАКУЛИН выступил с докладом «Вынужденный тренд: COVID-19 в практике гастроэнтеролога». Лектор рассказал о патологиях органов пищеварения при COVID-19, осветил современные представления о влиянии коронавирусной инфекции на воспалительные заболевания кишечника и течение хронических заболеваний печени. Профессор отметил: «COVID-19 приводит к синдрому повышенной эпителиальной проницаемости, который сегодня рассматривается как одно из звеньев патогенеза различных органических и функциональных заболеваний органов пищеварения. Факторы, увеличивающие кишечную проницаемость, – это не только прямое повреждение эпителия кишечника коронавирусом, но и синдром системного воспаления с гипериммунным ответом и выбросом цитокинов, а также эпителиальная ишемия».

Научную программу Школы продолжила к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатологии МКНЦ им. А.С. Логинова Юлия Григорьевна САНДЛЕР. Эксперт рассказала о тактике действий врача-гастроэнтеролога при ведении пациентов с иммуноопосредованным повреждением печени. Лектор отметила, что ингибиторы контрольных точек (ИКТ) воздействуют на иммунную систему и «вносят некий иммунный дисбаланс». «Это, возможно, в некой степени приводит к развитию аутоиммунных реакций и аутоиммунных воспалительных состояний», – заявила спикер. Среди состояний, вызванных применением ИКТ, Юлия Григорьевна подробно остановилась на иммуноопосредованном повреждении печени, вызванном ИКТ, подняв вопрос терминологии патологии, а также объяснив критерии и степени гепатотоксичности согласно рекомендациям Национального института рака США. «Спектр клинических проявлений разнообразен: от бессимптомного течения до развития печеночной недостаточности. Однако чаще всего патология протекает бессимптомно. Надо отметить, что



именно медиана начала повышения уровня трансаминаз чаще наблюдается между пятой и седьмой неделями после начала иммунотерапии», – подчеркнула специалист. В докладе был разобран клинический случай пациентки с иммуноопосредованным повреждением печени, вызванным ИКТ, изложена тактика диагностики и лечения.

В рамках Школы выступила Е.В. Винницкая с докладом «Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении первичного билиарного холангита. Правильно ли мы лечим?». Эксперт дала определение первичному билиарному холангиту, представила данные об эпидемиологии заболевания, патогенезе, факторах риска и потенциальных триггерах, таких как вирусы, бактерии и ксенобиотики. «Лечение УДХК – одно из наиболее существенных достижений современной гепатологии, хотя известно еще с древних времен как медвежья желчь. Название молекулы УДХК подчеркивает изначальное происхождение этого лекарственного средства из медвежьей желчи», – подчеркнула эксперт. Она рассказала о механизме действия УДХК в отношении защиты холангиоцитов и гидрофобных желчных кислот, а также активации внутриклеточных рецепторов глюкостероидов. Особого внимания участников мероприятия заслужил доклад на тему «Современные показания и противопоказания к трансплантации пе-



## Здравоохранение сегодня

чени», который представил Руслан Богданович АЛИХАНОВ, к.м.н., заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы, заведующий отделением хирургической трансплантации МКНЦ им. А.С. Логинова. В начале своего доклада лектор подчеркнул, что ортотопическая трансплантация печени – это радикальный и перспективный метод лечения пациентов с терминальной стадией хронических болезней печени, а также с острой печеночной недостаточностью и некоторыми злокачественными и доброкачественными заболеваниями печени. Руслан Богданович отметил актуальность проблемы: «В 2018 г. Роспотребнадзор предоставил статистику, в которой указывалось, что от терминальных заболеваний печени ежегодно умирает 30 тыс. человек. Для примера, автодорожные травмы уносят жизни 16 тыс. человек. На наш взгляд, проблема лечения этих пациентов, как правило молодого и среднего возраста, недостаточно акцентируется в обществе, и в том числе среди администраторов». Трансплантация печени на сегодняшний день уже не какая-то экспериментальная операция, добавил спикер. В ходе своего выступления эксперт подробно описал показания и противопоказания к трансплантации печени, а также критерии для трансплантации печени и распределения органов. «Развитие и обсуждение проблемы трансплантологических программ имеет важное значение. Обсуждение вопросов, касающихся аспектов показаний и противопоказаний к трансплантации печени, а также ведения реципиентов в до- и послеоперационном периоде, очень важно для того, чтобы продлить жизнь наших пациентов, в основном молодого и среднего возраста. И не только продлить жизнь, но и достичь достаточно хорошего качества жизни», – заключил Алиханов.

В первый день работы Школы состоялся симпозиум, посвященный новым возможностям терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Лекторы выступили

с докладами о фармакотерапии ВЗК и эффективности применения устекинумаба в реальной клинической практике. Особый интерес слушателей вызвал доклад «Маршрутизация пациентов с ВЗК в период пандемии COVID-19», который подготовила к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии НИИОЗММ ДЗМ, старший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог высшей категории Карине Аксельевна НИКОЛЬСКАЯ. Эксперт отметила, что по уровню распространенности и заболеваемости ВЗК значительно уступают другим заболеваниям пищеварения, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они во всем мире занимают одно из ведущих положений в структуре болезней ЖКТ. Результаты проведенных больших контролируемых исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости во всем мире. В докладе была детально изложена маршрутизация пациентов с ВЗК в период пандемии коронавирусной инфекции, в частности, был представлен порядок проведения диагностических мероприятий и организации лекарственной терапии. Лектор рассказала об эволюции биологической терапии, а также о различных классах препаратов, которые используются при лечении ВЗК.

В рамках Школы также прозвучал доклад «Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – новое в подходах к медикаментозной терапии», который подготовила Е.В. Винницкая. Эксперт представила определение неалкогольной жировой болезни печени и рассказала об основных клинико-морфологических формах заболевания. Также лектор изложила заявление экспертной группы по консенсусу «Номенклатура и определение МАЖБП»: «МАЖБП не диагноз исключения, должен основываться на метаболической дисфункции, а не отсутствии других состояний. МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени. Предлагается исключить из определения термин

„неалкогольная“. Признается гетерогенность МАЖБП. Предлагается учитывать при балльной оценке фиброза стадию прогрессирования болезни так же, как и при других заболеваниях печени». В ходе доклада профессор представила результаты исследования, в котором в опытных группах мышам с повреждением печени на фоне диеты с дефицитом метионина и холина вводили новый гепатопротектор.

Во второй день работы Школы, который полностью прошел в онлайн-формате, эксперты обсудили современные подходы к диагностике и лечению функциональной диспепсии, вопросы профилактики рака желудка и тактику ведения пациентов с целиакией. Сразу несколько докладов были посвящены диагностике и актуальному лечению инфекции *H. pylori*, алгоритму действий врача при ведении пациента с гастритом и синдромом раздраженного кишечника.

С особым интересом участники прослушали доклад «Роль альбумина в лечении цирроза печени», который подготовила Е.В. Винницкая. В ходе своего выступления эксперт рассказала об осложнениях цирроза печени, метаболизме и роли альбумина в организме, включая удаление свободных радикалов, поддержание онкотического давления между кровеносными сосудами и тканями, транспорте нерастворимых в воде соединений и др. Также лектор поделилась списком препаратов, связывающихся с альбумином, и показаниями к назначению альбумина при циррозе печени.

С докладом «Целиакия. Все ли мы знаем о ней?» выступила д.м.н., заместитель директора по научной работе МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ Елена Анатольевна САБЕЛЬНИКОВА. Эксперт представила данные о распространенности целиакии и назвала факторы риска, способствующие развитию заболевания. В частности, к таким факторам относят количество потребляемого в детстве глютена, плановое кесарево сечение, малую продолжительность грудно-



## Московская школа гастроэнтеролога

го вскармливанию, ротавирусную и реовирусную инфекции в анамнезе, прием блокаторов кислотности и антибиотиков. Также лектор рассказала о частоте встречаемости целиакии при НАЖБП, сахарном диабете и аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Среди методов диагностики заболевания Елена Анатольевна назвала иммунологические тесты, гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки, HLA-типирование, а также наличие клинических симптомов целиакии. В ходе доклада врачи смогли ознакомиться с алгоритмом диагностики и новыми терапевтическими подходами к лечению заболевания.

Кроме того, в рамках мероприятия состоялся симпозиум «Ингибиторы протонной помпы в сложных клинических ситуациях», в котором принял участие международный эксперт, профессор медицины, клинический директор Департамента гастроэнтерологии, директор Центра патологии ротовой полости и пищевода (Нэшвилл, Теннесси, США) Майкл Ф. ВАЭЗИ (Michael F. Vaezi). Специалист выступил с докладом «Ингибиторы протонной помпы: аспекты кардиологической безопасности», в котором рассказал о связи ИПП с риском развития ряда кардиологических заболеваний. Также в рамках симпозиума прозвучал доклад «Желудочно-кишечные кровотечения. Обсуждение национальных клинических рекомендаций», который представил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель хирургической клиники Государственной клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии РФ Александр Андреевич ЩЕГОЛЕВ. Эксперт рассказал о распространенности желудочно-кишечных кровотечений и послеоперационной летальности от язвенных гастродуоденальных кровотечений. Также лектор поделился нерешенными вопросами

эндоскопического гемостаза и порядком проведения медикаментозного гемостаза.

В рамках дискуссии «Симптомы у больной с холецистэктомией в анамнезе: после или вследствие?» состоялось обсуждение симптомов у пациентов, перенесших холецистэктомию, а также сложных вопросов диагностики и лечения распространенности желчнокаменной болезни (ЖКБ) во всем мире. «У заболевания есть разные формы и проявления, но, как говорят хирурги, при нем есть только осложнения. Поэтому, когда возникает симптоматика ЖКБ, это говорит о том, что у пациента немного времени до развития тяжелых проблем, которые будут вызывать ухудшение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения», – отметил эксперт. Алексей Викторович представил данные по изменению общего желчного протока при ПХЭС и клинические последствия удаления желчного пузыря. Кроме того, лектор поделился базовым диагностическим алгоритмом при сохранении или возникновении стойких симптомов после холецистэктомии и тактикой фармакотерапии.

Также врачи отметили актуальность информации, представленной во время симпозиума «Экспертная гастроэнтерология – гепатобилиарный континуум». Во время симпозиума И.В. Маев озвучил еще один свой доклад «Факторы риска НАЖБП, НАЖБП как фактор риска», в котором подробно остановился на эпидемиологии НАЖБП, метаболических нарушениях, ассоциированных с этим заболеванием, а также факторах риска развития ишемической болезни сердца, гепатоцеллюлярной



карциномы и депрессии у пациентов с НАЖБП. В своем выступлении лектор поделился принципами фармакотерапии НАЖБП и провел сравнительный анализ препаратов, доступных в России.

В завершение работы Школы прозвучал доклад Д.С. Бордина, который рассказал о рациональном выборе генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) при лечении болезни Крона (БК). Лектор представил рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по применению ГИБП в зависимости от локализации и тяжести болезни Крона, а также рассказал об исследованиях эффективности и безопасности использования новых препаратов для лечения БК.

В рамках Московской школы гастроэнтеролога прошла 3D-выставка, в которой участвовали 20 ведущих фармацевтических компаний. В онлайн-формате врачи ознакомились с современными методами лекарственной терапии заболеваний ЖКТ и задали фармацевтическим представителям свои вопросы. Осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога по традиции стал одним из самых запоминающихся событий в профессиональной среде врачей-специалистов различного профиля. Участники отметили насыщенную научную программу, актуальность озвученных вопросов и слаженную работу экспертов и организаторов. ☺



**XIII Всероссийская НПК с международным участием**  
**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – ДОСТИЖЕНИЯ**  
**И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

**Москва**  
**18–20**  
**ноября**  
**2021 года**

# Итоги XIII Всероссийской конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы»

*18–20 ноября 2021 г. в онлайн-формате состоялась XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы». Уникальное мероприятие, объединившее ведущих отечественных и зарубежных специалистов, прошло в 13-й раз. За три дня работы конференции в ней приняли участие свыше пяти тысяч врачей-специалистов из России, стран СНГ, Финляндии, Норвегии, Болгарии, Пакистана, Вьетнама, Индии, Грузии, Сальвадора, Нигерии, Ливана и Украины. В рамках конференции прозвучали более 60 докладов, которые касались современных подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов в России и во всем мире. Конференция «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» – центральное мероприятие по вирусным гепатитам не только в России и странах СНГ, но и во всем мире. Уже более 20 лет в рамках конференции задаются основные векторы изучения, профилактики и лечения вирусных гепатитов. Прошедшее мероприятие запомнилось масштабом актуальной научной программы, докладами выдающихся ученых, а также слаженной работой организаторов конференции, которые контролировали работу онлайн-трансляции, объединившей экспертов со всего мира.*

Организаторами мероприятия выступили: Российская академия наук; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО); Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; Общероссийская об-

щественная организация «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (ВНПОЭМП); Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (НИИВС им. И.И. Мечникова); ООО «Гепатитинфо»; Национальное научное общество инфекционистов.

С приветственным словом к участникам конференции обратился научный руководитель Института молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Михаил Иванович МИХАЙЛОВ: «Прежде чем начнется наша конференция, я хочу сказать, что, как бы это печально



## Здравоохранение сегодня

ни звучало, но наша конференция начиналась еще в прошлом веке. В 1996 г. состоялась первая конференция, которая прошла на базе Российской медицинской академии постдипломного образования, и она собрала всех людей, заинтересованных в изучении вирусных гепатитов. С периодичностью один раз в два года мы проводили эту конференцию, на которой всегда собиралось большое количество участников. Хочу несколько слов сказать о Валентине Ивановиче Покровском, который поддерживал нашу конференцию на протяжении долгого времени, активно участвовал в ней и интересовался ею. Потеря, которую мы понесли в прошлом году, безмерна. Поэтому, проводя эту конференцию, мы вспоминаем его как нашего организатора, нашего лидера, человека, который всю свою жизнь посвятил борьбе с инфекциями и сохранению жизни людей, долгие годы подробно изучал вирусные гепатиты. В.И. Покровский был выдающимся ученым с мировым именем. Его славное имя, личный пример и непререкаемый профессиональный авторитет вдохновляют нас на дальнейшее проведение конференций». Михаил Иванович отметил, что «конференция всегда проходила при поддержке Министерства здравоохранения РФ, а также Госсанэпиднадзора». В мероприятии всегда активное участие принимал Геннадий Григорьевич Онищенко, который остается председателем конференции и по сей день. Однако в рамках настоящей конференции Геннадий Григорьевич выступить с докладом не смог. «Важно отметить, что наша конференция проходит под эгидой Российской академии медицинских наук. Один из дней будет целиком посвящен обсуждению исследований, связанных с гепатитом E, потому что в этом году исполняется 40 лет с момента открытия этого вируса, которое было сделано академиком РАМН М.С. Балаяном в результате опыта с самозаражением. Я считаю, что

любая международная конференция могла бы позавидовать составу наших участников, потому что на ней будут выступать выдающиеся исследователи», – заключил М.И. Михайлов.

Также ко врачам-специалистам со всего мира со вступительной речью обратился д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор РМАНПО Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ. «Хочу отметить уникальный состав докладчиков, о котором говорил М.И. Михайлов. Это ведущие отечественные и зарубежные эксперты и специалисты, и не только инфекционисты и вирусологи, но и специалисты других направлений, так как проблема вирусных гепатитов – это действительно междисциплинарная проблема. Надо сказать, что не случайно Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования традиционно выступает соорганизатором мероприятия. Именно у нас, на базе академии, работает научно-исследовательский институт молекулярной персонализированной медицины, научным руководителем которого является член-корреспондент РАН М.И. Михайлов. Одной из ведущих тем этого института является изучение вирусных гепатитов», – отметил Дмитрий Алексеевич. Он подчеркнул, что на этом мероприятии можно приобрести знания, умения и компетенции, которые послужат на благо пациентов.

Свое приветствие участникам конференции озвучила д.м.н., член-корреспондент РАН, директор НИИВС им. И.И. Мечникова Оксана Анатольевна СВИГИЧ. Она подчеркнула, что благодаря онлайн-формату мероприятия в конференции принимают участие не только отечественные, но и зарубежные ученые. «Конференция проводится в непростых условиях пандемии. Это еще раз указывает нам, что с вирусными инфекциями мы будем сосуществовать постоянно. И это не только коронавирусная инфекция, но и вирусные гепа-

### Мнение эксперта



Профессор, д.м.н.  
М.И. Михайлов

Начиная с 1996 года мы проводим эту конференцию, на которой всегда собиралось большое количество участников. Важно отметить, что мероприятие проходит под эгидой Российской академии медицинских наук. Я считаю, что любая международная конференция могла бы позавидовать нашему составу участников, потому что на ней выступают выдающиеся исследователи. Но сегодня в первую очередь хочется вспомнить Валентина Ивановича Покровского, который поддерживал нашу конференцию на протяжении долгого времени и принимал в ней активное участие. Потеря, которую мы понесли в прошлом году, безмерна.



Профессор, д.м.н.  
Е.Ю. Малинникова

Гепатология как системная медицинская наука так или иначе связана со всеми остальными отраслями медицины. Поэтому данная конференция – настоящий праздник для медицинского сообщества, где встречаются ученые, исследователи и врачи международного уровня. Онлайн-формат позволяет нам в сложившихся обстоятельствах проводить крупнейшую конференцию, обмениваться новой информацией и совершенствовать свои знания.

титы, которые давно исследуются и изучены, но, к сожалению, еще есть много белых пятен. Большое количество ученых, как отечественных, так и зарубежных, занимаются этой темой. Это бездонная тема», – заключила Оксана Анатольевна.

Первый день конференции был посвящен эпидемиологии и профилактике вирусных гепатитов В, С, D и А, а также особенностям течения гепатитов во время





В этом году исполнилось 40 лет с момента открытия вируса гепатита Е академиком РАМН М.С. Балаяном в результате опыта с самозаражением. По решению международного комитета каждые два года медалью награждаются отечественные и зарубежные ученые и исследователи, внесшие значительный вклад в изучение и профилактику гепатита Е.

пандемии COVID-19. В рамках первой секции «Общие проблемы вирусных гепатитов – на пути к их ликвидации» участники прослушали доклады о прогрессе в изучении и профилактике вирусных гепатитов, особенностях течения вирусных гепатитов у детей, элиминации вирусных гепатитов в России и снижении заболеваемости хроническим гепатитом В в Узбекистане.

Открыл конференцию М.И. Михайлов докладом «Прогресс в изучении и профилактике вирусных гепатитов». Михаил Иванович рассказал об эволюционном происхождении вирусных гепатитов и основных этапах изучения энтеральных вирусных гепатитов. В ходе доклада были представлены данные о заболеваемости вирусными гепатитами в России и сведения об особенностях существующих вакцин.

Особый интерес у врачей-специалистов вызвал доклад «Гепатиты В и С – проблемы и перспективы», который представил заведующий лабораторией вирусных гепатитов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора Станислав Николаевич КУЗИН. «Гепатиты В и С – это глобальная проблема здравоохранения большинства стран мира. Было создано много стратегий по борьбе с этими заболеваниями, и одна из них была связана с вакцинацией, однако достичь предполагаемых показателей оказалось невозможным. В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения разработала глобальную стратегию по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг. „На пути к ликвидации вирусного гепатита“. Эта стратегия направлена на борьбу со всеми пятью вирусными гепатитами (А, В, С, D и E) и прежде всего с гепатитами В и С, учитывая их высокую значимость для общественного здравоохранения», – начал свой доклад Станислав Николаевич. В ходе выступления он представил данные о глобальной распространенности гепатитов В и С, описал основополагающие научные достижения в области изучения проблемы гепатитов, а также рассказал о настоящих и будущих объектах изучения гепатитов В и С.

В рамках сессии также прозвучал доклад «Наращивание лабораторного потенциала для элиминации гепатита С: обеспечение качества и возможностей для исследований», который подготовил руководитель лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США Жан Андреевич ДРОБЕНЮК. Он отметил, что прежде чем совершенствовать лабораторную диагностику вирусных гепатитов в стране, в частности гепатита С, необходимо провести анализ того лабораторного потенциала, который уже есть. На примере опыта сотрудничества с системой здравоохранения Грузии Жан Андреевич рассказал, как его команде удалось нарастить лабораторный потенциал в стра-

не, разработать ряд протоколов, необходимых для оптимизации лабораторного процесса, и обеспечить качество проводимых исследований.

В ходе сессии «Гепатиты В, С, D и А – эпидемиология и надзор за вирусными гепатитами» эксперты представили анализ заболеваемости гепатитами А и Е в Российской Федерации в период с 2015 по 2020 г., итоги всероссийского сероземиологического мониторинга инфекций с 2018 по 2020 г., а также рассказали об особенностях хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени.

Старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора Виталина Владимировна КЛУШКИНА выступила с докладом «Анализ заболеваемости гепатитами А и Е в Российской Федерации в период с 2015 по 2020 г.». Лектор отметила: «На протяжении последних 30 лет в России при сохранении в цикличности динамики заболеваемости наблюдается снижение показателя регистрируемой заболеваемости вирусным гепатитом А. В 2019 г. зарегистрирован самый низкий показатель – 2,9 случаев на 100 тыс. населения. Более низкие показатели заболеваемости вирусными гепатитами в 2020 г. в основном связаны с гиподиагностикой на фоне пандемии COVID-19. Официальная регистрация случаев гепатита Е в Российской Федерации ведется с 2013 г. Показатели заболеваемости довольно низкие, но надо помнить, что регистрируются в основном манифестные случаи заболевания и их количество отображает лишь верхушку айсберга реальной заболеваемости острым гепатитом Е». Также эксперт представила динамику заболеваемости острыми гепатитами А и Е в разных возрастных группах и уровни заболеваемости по величине отклонения от среднероссийских показателей.



## Здравоохранение сегодня

С особым интересом участники конференции прослушали доклад заведующего отделом изучения вирусных гепатитов РМАНПО, д.б.н., профессора РАН Карена Кареновича КЮРЕГЯНА «Перспективы вакцинопрофилактики гепатита А в Российской Федерации», который прозвучал во время сессии «Профилактика вирусных гепатитов». Эксперт отметил, что гепатит А традиционно считается менее значимой инфекцией по сравнению с хроническими вирусными гепатитами В, С и D по абсолютно очевидным причинам. «Гепатит А никогда не бывает хронической инфекцией и, соответственно, не способен приводить к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Тем не менее гепатит А – это широко распространенная и социально значимая инфекция, с которой связаны экономические затраты и достаточно большая нагрузка на систему здравоохранения, в том числе и в нашей стране. Это обусловлено высокой контагиозностью вируса гепатита А, так как он может передаваться не только фекально-орально, но и парентерально. И главной особенностью этой инфекции является то, что гепатит А, как правило, у детей в возрасте до пяти лет протекает бессимптомно, в то время как у взрослых клинически выражен и способен протекать в тяжелой форме, а также повышает риск фульминантного течения, особенно при наложении на хронические заболевания печени», – сказал Карен Каренович. В ходе своего выступления лектор также описал стратегии вакцинации против гепатита А и подчеркнул необходимость разработки и внедрения региональных программ вакцинопрофилактики вследствие сохранения в России неблагополучных по гепатиту А регионов.

В рамках конференции состоялась панельная дискуссия «Как влияет меняющаяся эпидемиология гепатита А на стратегию иммунопрофилактики данной

инфекции?», в которой приняли участие профессор Селим БАДУР (ГлаксоСмитКляйн, Турция), доктор Мария Иоланда СЕРВАНТЕС (ГлаксоСмитКляйн, Мексика), доктор Алехандро ЛЕПЕТИК (ГлаксоСмитКляйн, Бразилия), доктор Шафи КОЛЬХАПУР (ГлаксоСмитКляйн, Индия) и профессор М.И. Михайлов (Москва, Россия). Эксперты обсудили изменения в эпидемиологии гепатита А в своих странах за последние 20–25 лет и рекомендации по вакцинации против гепатита А, а также поделились, с какими трудностями сталкивается врач в их стране, когда назначает пациенту подобную манипуляцию.

Завершился первый день конференции проведением сессии «Пандемия COVID-19 и гепатиты», в рамках которой специалисты представили актуальные данные о течении пандемии коронавирусной инфекции, а также рассказали о поражении печени при данной инфекции и неспецифической профилактике COVID-19. Участникам мероприятия особенно запомнился доклад «Долгий COVID-19 и гепатит. Взгляд инфекциониста», который представила д.м.н., профессор, заведующая кафедрой вирусологии РМАНПО, главный инфекционист Министерства здравоохранения РФ, заместитель сопредседателя оргкомитета конференции Елена Юрьевна МАЛИННИКОВА. «Коронавирус гуляет по планете уже второй год, и, по официальным данным, более 250 млн человек во всем мире заразились COVID-19. Все большее внимание приковывается к такому феномену, как долгий ковид, на который жалуются большинство пациентов во всем мире», – начала свое выступление Елена Юрьевна. По ее словам, жалобы таких пациентов связаны с долгосрочными изменениями в организме, в том числе и в желудочно-кишечном тракте. Эксперт подчеркнула, что в основном симптомы инфекции затягиваются на несколько меся-

цев у молодых пациентов, причем женщин среди них гораздо больше, чем мужчин (70–80%). В рамках своего доклада Елена Юрьевна заявила, что «долгий» COVID-19 – мультипроблемный синдром, на фоне которого наблюдается обострение сопутствующих заболеваний, в том числе хронических гепатитов, развивается синдром поствирусной усталости, синдром посттравматического стресса, присоединяются другие бактериальные и вирусные инфекции, а также регистрируется целый ряд осложнений, таких как пневмоторакс, инсульт, инфаркт миокарда и др.

Второй день конференции был посвящен лабораторной диагностике вирусных гепатитов, клиническому течению и принципам терапии хронических гепатитов В и D, а также новым возможностям лечения хронического гепатита С. Врачи со всего мира особенно отметили актуальность следующих докладов: «Генотипирование вируса гепатита В с помощью панели моноклональных антител собственной разработки» (Л.В. БЕЗУГЛОВА, Новосибирск), «Генотипирование и выявление клинически значимых мутаций вируса гепатита В у доноров крови» (Ю.В. ОСТАНКОВА, Санкт-Петербург), «Частота выявления антител к ядерному антигену вируса гепатита В у доноров крови и ее компонентов в субъектах Российской Федерации» (Р.Р. АБАКАРОВ, Т.В. ГАПОНОВА, Т.А. ТУПОЛЕВА, Москва) и «Анализ ошибок, допускаемых при выполнении региональной программы внешней оценки качества с применением контрольной панели, включающей маркеры четырех социально значимых инфекций» (М.И. КОРАБЕЛЬНИКОВА, Москва).

С докладом «Современное лечение гепатита С» выступил д.м.н., профессор, начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный



## Здравоохранение сегодня

инфекционист Московской области, главный инфекционист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, член-корреспондент РАН Константин Валерьевич ЖДАНОВ. В ходе выступления эксперт рассказал об актуальных изменениях в лечении пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) во время пандемии коронавирусной инфекции. По его словам, COVID-19 оказал значительное влияние на лечение ХГС и замедлил темпы элиминации. «К этому привело ограничение доступа к специалистам по ХГС и лекарствам, деприоритизация скрининга и лечения ХГС, а также перераспределение ресурсов на COVID-19», – отметил Константин Валерьевич. Профессор представил рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями печени во время пандемии и актуальные подходы к лечению ХГС. Отдельный раздел доклада был посвящен перспективам лечения ХГС у детей до 12 лет, в том числе согласно последним рекомендациям EASL 2020.

Особый интерес у участников конференции вызвал доклад «Коморбидные состояния при вирусных гепатитах» руководителя кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессора Елены Владимировны ЭСАУЛЕНКО (соавторы: К.Е. Новак, В.В. Басина, А.А. Дземома). Для оценки распространенности коморбидных состояний и их влияния на течение вирусных гепатитов эксперт с соавторами провели анализ литературы, а также дали оценку собственных наблюдений за пациентами как с острыми гепатитами А и В, так и с хроническими гепатитами В и С. Исходя из проведенного исследования, Елена Владимировна отметила: «Заболевание, обусловленное сочетанием вирусов гепатита А и В, характеризуется большей частотой встречаемости

тяжелых форм. Сопутствующая патология билиарного тракта связана с тяжелым течением острого гепатита А и В. Заболевания верхних отделов ЖКТ, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания ассоциированы с тяжелым фиброзом и циррозом при хронической HCV-инфекции. Пациенты с ХГС имеют высокую распространенность коморбидности и мультиморбидности. У пациентов с выраженным фиброзом и циррозом распространенность коморбидности выше. Заболевания желчевыводящих путей, поджелудочной железы, сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания верхних отделов ЖКТ ассоциированы с тяжелым фиброзом и циррозом при хронической HCV-инфекции. Коморбидный фон влияет на течение как острых, так и хронических вирусных гепатитов, что требует интегрированных, комплексных моделей оказания медицинской помощи».

Третий день конференции был посвящен 40-летию открытия вируса гепатита Е академиком Михаилом Суменовичем БАЛАЯНОМ. «Надо сказать, что наша конференция по составу участников является одной из лучших в мире. Любая конференция, которая посвящена вирусному гепатиту Е, позавидовала бы всем нам, что мы услышим доклады потрясающих людей, которые внесли вклад в изучение этой проблемы», – открыл завершающий день работы конференции М.И. Михайлов. К его словам также присоединилась Е.Ю. Малинникова, отметив, что последний день конференции будет по-особенному интересным и запоминающимся. М.И. Михайлов подчеркнул, что М.С. Балаян был бриллиантом отечественной науки, который внес колоссальный вклад в исследование вирусных гепатитов, в частности провел опыт по самозаражению гепатитом Е. 11 мая 2013 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Михаила Суменова, и в честь юбилея вы-

дающегося ученого «Гепатитинфо» при поддержке Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов учредило медаль М.С. Балаяна. По решению международного комитета, в который входят специалисты по данному направлению, каждые два года медалью награждаются отечественные и зарубежные ученые и исследователи, внесшие значительный вклад в изучение и профилактику гепатита Е. В 2021 г. медаль будет вручена: профессору Х.Ж. Meng (США) за открытие вируса гепатита Е у животных и цикл работ по изучению гепатита Е в США; профессору S. Jameel (Индия) за цикл работ и вклад в исследования по молекулярной биологии вируса гепатита Е; доктору Ю. Каретному (Россия) за цикл работ по изучению гепатита Е как зоонозной инфекции; доктору И.В. Гордейчуку (Россия) за сохранение колонии обезьян, созданной М.С. Балаяном, и проведение цикла работ по экспериментальному моделированию ВГЕ-инфекции. В рамках конференции участники прослушали доклады ученых, награжденных медалью М.С. Балаяна: «Открытие первого штамма вируса гепатита Е у животных: расширение круга хозяев и межвидовой переход вируса» (Х.Ж. Meng), «Молекулярные исследования вируса гепатита» (Е.С. Jameel), «Инфекция вируса гепатита Е как зооноз: история открытия и перспективы изучения» (Ю. Каретный), «Универсальная лабораторная животная модель для испытаний эффективности вакцин против вирусного гепатита Е» (И.В. Гордейчук).

В рамках конференции прошла 3D-выставка, в которой участвовали 10 ведущих фармацевтических компаний. В онлайн-формате врачи ознакомились с современными методами лекарственной терапии вирусных гепатитов и смогли задать интересные вопросы представителям фармкомпаний. ●





Московский  
клинический  
научный центр



# КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН проведения научно-практических конференций и школ-семинаров по гастроэнтерологии в 2022 году

Дата	Тема
15 февраля	Псевдомембранозный колит: междисциплинарная проблема
3-4 марта	<b>48-я сессия ЦНИИГ «Детские корни взрослых проблем»</b>
15 марта	Лекарственные повреждения печени – дифференциальная диагностика и клинические наблюдения
19 апреля	Диагностика и лечение заболеваний пищевода и желудка: работа над ошибками
26 апреля	Функциональные заболевания органов пищеварения: междисциплинарный консилиум
17 мая	Специфические и неспецифические ВЗК: проблемы диагностики и лечения
21 июня	Опухоли печени в практике гастроэнтеролога. Вопросы диагностики терапии. Клинические наблюдения.
20 сентября	Проблемы скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний органов пищеварения
18 октября	Современные достижения в лечении хронических болезней печени: от диагноза к терапии.
15 ноября	Сложные вопросы ведения больных с патологией поджелудочной железы и желчных путей
20 декабря	Актуальные вопросы диагностики и лечения энтеропатий

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

[medX.pro](http://medX.pro)



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

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

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

<sup>4</sup> Научно-  
исследовательский  
институт организации  
здравоохранения  
и медицинского  
менеджмента  
Департамента  
здравоохранения  
города Москвы

# Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>, Е.А. Дубцова, д.м.н.<sup>1</sup>, Э.Я. Селезнева, д.м.н.<sup>1</sup>,  
Е.О. Куколева<sup>1</sup>, М.Л. Лашко<sup>1</sup>, М.В. Чеботарева<sup>1,4</sup>, К.А. Никольская, к.м.н.<sup>1,4</sup>

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

Для цитирования: Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я. и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 34–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38

Ведущим методом лечения желчнокаменной болезни является лапароскопическая холецистэктомия. Нередко после холецистэктомии развивается постхолецистэктомический синдром (ПХЭС). В большинстве случаев его проявления имеют функциональный характер и связаны с дисфункцией сфинктера Одди. Проведено исследование эффективности препарата Одестон (гимекромон) в дозах 600 мг и 1200 мг в сутки у больных ПХЭС. 36 пациентов были рандомизированы в две группы: первую группу составили 18 пациентов, получавших препарат гимекромон в дозе 600 мг в сутки (200 мг три раза в день), вторую группу – 18 больных, получавших препарат гимекромон 1200 мг в сутки (400 мг три раза в день). Продолжительность терапии составила 21 день. При оценке болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале в обеих группах после проведенной терапии зафиксирована статистически значимая динамика ( $\chi^2$ ;  $p < 0,01$ ), наиболее выраженная во второй группе. Во второй группе отмечены нормализация стула ( $\chi^2$ ;  $p = 0,015$ ) и уменьшение диаметра общего желчного протока (критерий Уилкоксона;  $p = 0,05$ ). При оценке в динамике абдоминальной боли и ее влияния на повседневную деятельность через 90 дней после терапии выявлено статистически значимое преимущество во второй группе ( $\chi^2$ ;  $p = 0,014$ ). Полученные данные свидетельствуют о большей эффективности препарата Одестон при постхолецистэктомическом синдроме в дозе 1200 мг в сутки.

**Ключевые слова:** постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия, холедохолитиаз, холелитиаз, дисфункция сфинктера Одди, гимекромон

## Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – это многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [1]. Распространенность ЖКБ в мире высока с тенденцией к увеличению: конкременты в желчном

пузыре выявляются у 10% населения, а частота увеличивается примерно в два раза каждые 10 лет [2]. В развитых странах распространенность ЖКБ варьирует на уровне 5–25% [3], однако лишь четверть пациентов отмечают клинические проявления [4]. По данным S.V. Kim и соавт., распространенность бессимптомного холедохолитиаза в западных странах, включая США и Европу, со-



ставляет 13–50%, в то время как в восточных странах, включая Корею, данный показатель значительно ниже – 2–11% [5]. В России распространенность холецистолитиаза также неуклонно растет и составляет 3–12%. Среди женщин данная патология выявляется в 1,8 раза чаще [6].

Лечение ЖКБ, в зависимости от стадии процесса, может быть консервативным и оперативным. Лапароскопическая холецистэктомия является золотым стандартом лечения желчнокаменной болезни и самой часто выполняемой операцией в мире и в России среди плановых хирургических вмешательств. Впервые холецистэктомия была выполнена немецким хирургом Карлом Лангенбухом 15 июля 1882 г. в клинике Лазаря в Берлине. В России данная операция была выполнена в 1889 г. польским хирургом Ю.Ф. Косинским [7]. После хирургического лечения большая часть пациентов отмечает уменьшение или купирование клинических проявлений, однако, по данным ряда авторов, симптомы могут сохраняться у 40% пациентов с той или иной степенью выраженности [3, 4].

Наличие симптомов после хирургического лечения свидетельствует о постхолецистэктомическом синдроме (ПХЭС) [8, 9]. ПХЭС – это совокупность функциональных и/или органических изменений билиарного тракта, возникающих после холецистэктомии на фоне сложных патофизиологических нарушений, имеющих место при ЖКБ, основными из которых являются печеночно-клеточная дисхолия и дискоординация сфинктерного аппарата билиарного тракта [1].

Совокупность симптомов ПХЭС наиболее часто представлена болевым синдромом (билиарной болью), диспепсией и диареей [10]. Наиболее часто они являются проявлением функциональных расстройств, обусловленных дисфункцией сфинктера Одди и нарушениями моторики кишечника [4]. Вместе с тем метаанализ работ, в которых оценивали происхождение отдаленных симптомов после холецистэктомии, показал, что в большинстве исследований (64 из 130) основной причиной их возникновения являлись различные сопутствующие патологии, не связанные с выполненной операцией (1–65%), а дисфункция сфинктера Одди встречалась в 3–40% (21 из 130 исследований) [11].

По мнению А.А. Ильченко, клинические проявления у больных, перенесших холецистэктомию, могут быть обусловлены четырьмя группами причин: во-первых, диагностическими ошибками при обследовании больного на дооперационном этапе и/или во время операции; во-вторых, техническими погрешностями во время операции; в-третьих, функциональными нарушениями, связанными с удалением желчного пузыря; в-четвертых, обострением или прогрессированием существовавших до операции заболеваний [1].

Эксперты Римского консенсуса IV предложили диагностические критерии билиарной боли [12].

#### ***Эпизоды боли в эпигастральной области/правом подреберье, включая все признаки:***

- 1) длительность  $\geq 30$  минут, стойкая боль;
- 2) боль рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно);
- 3) боль нарушает активность пациента и/или требует обращения за неотложной медицинской помощью;
- 4) отсутствие явной связи ( $< 20\%$ ) с моторикой кишечника;
- 5) отсутствие существенного ( $< 20\%$ ) облегчения при изменении положения тела или приеме антацидов/антисекреторных средств.

#### ***Поддерживающие критерии:***

- 1) боль сопровождается тошнотой, рвотой;
- 2) иррадирует в спину, правую подлопаточную область;
- 3) пробуждает ото сна.

При развитии болевого и диспепсического синдромов функциональной этиологии показано проведение консервативной терапии [4]. При развитии у пациента диареи вследствие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке показано применение кишечных антисептиков [13]. В терапии по поводу дисфункции сфинктера Одди применяют препараты со спазмолитическими свойствами [14]. Одним из препаратов, показанных для лечения больных с симптомами, обусловленными дисфункцией сфинктера Одди, является гимекромон, миотропный спазмолитик с преимущественным действием в отношении билиарного дерева и сфинктера Одди [15]. Согласно инструкции, гимекромон может назначаться в дозе 600–1200 мг в сутки. При этом в большинстве исследований применяли дозу 1200 мг в сутки [16]. Опубликованные данные свидетельствуют о преимуществах этой дозы [17].

Целью настоящего исследования явилось сравнение клинической эффективности препарата гимекромон (Одестон) в дозах 600 мг и 1200 мг в сутки у больных с холецистэктомией в анамнезе.

#### **Материал и методы**

В МКНЦ им. А.С. Логинова в 2020–2021 гг. проведено неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование, в ходе которого пациенты с болевым синдромом и диспепсическими расстройствами, ранее перенесшие холецистэктомию, получали препарат гимекромон в дозе 600 или 1200 мг в сутки.

В исследование было включено 36 пациентов: двое мужчин, 34 женщины от 39 до 77 лет, средний возраст составил 59 лет. Холецистэктомия была выполнена по поводу ЖКБ. Средняя продолжительность послеоперационного периода составила девять лет. Все пациенты соответствовали критериям включения: отсутствие сопутствующей органической патологии в стадии обострения, беременности, гиперчувствительности к препарату.

Всего было осуществлено три визита: на первый, 21-й и 90-й дни.

Во время первого визита проводили сбор анамнеза, опрос пациентов методом анкетирования для оценки





Рис. 1. Динамика симптомов ПХЭС на фоне терапии препаратом Одестон в дозе 600 мг в сутки (первая группа) и 1200 мг в сутки (вторая группа)

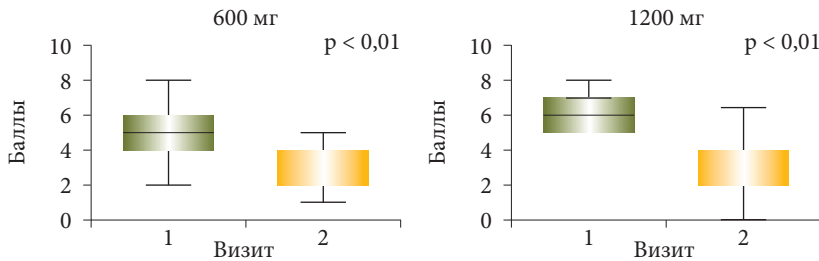


Рис. 2. Динамическая оценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ до начала терапии и после лечения в обеих группах исследования

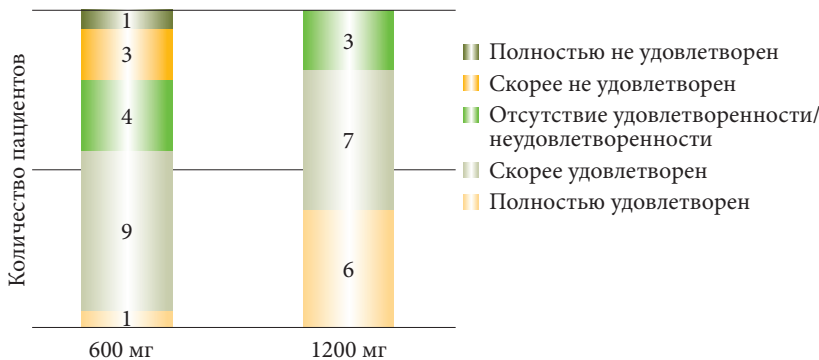


Рис. 3. Оценка удовлетворенности лечением по пятибалльной шкале

болевого и диспепсического синдромов. Кроме того, были выполнены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с целью исключения органической патологии гепатобилиарной зоны как возможной причины болевого синдрома, а также определен диаметр общего желчного протока.

Форму стула оценивали по Бристольской шкале, которая включает семь его типов: 1-й и 2-й соответствуют запору (отдельные твердые комки, колбасовидный, но комковатый); 3-й и 4-й – нормальный стул (колбасовидный, гладкий и мягкий); 5, 6 и 7-й типы – диарея (пушистые рваные кусочки, водянистый, без твердых кусочков).

Для оценки интенсивности болевого синдрома в обеих группах использовали визуальную аналого-

вую шкалу (ВАШ). Оценку проводили по десятибалльной шкале, где 0–4 мм – нет боли; 5–44 мм – слабая боль; 45–74 мм – умеренная боль; 75–100 мм – сильная боль.

Для оценки билиарной боли и ее влияния на повседневную активность проводили тест RAPID (англ. Recurrent Abdominal Pain Intensity and Disability). Оценку влияния боли на повседневную активность проводили на первом и третьем визите. Выделяли четыре степени ограничения повседневной активности: степень I – 0–5 баллов, боль незначительная; степень II – 6–10 баллов, ограничение активности; степень III – 11–20 баллов, умеренное ограничение активности; степень IV – 21 и более баллов, выраженное ограничение активности.

Пациенты были рандомизированы в две группы: в первую группу были включены 18 пациентов, получавших препарат гимекромон (Одестон) в дозе 600 мг в сутки (200 мг три раза в день), во вторую – 18 человек, получавших дозу 1200 мг в сутки (400 мг три раза в день). Другие спазмолитики пациенты не принимали. Продолжительность терапии составила 21 день.

Во время второго визита (21-й день) были повторно выполнены клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с определением диаметра общего желчного протока, интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ.

Удовлетворенность терапией измеряли по пятибалльной шкале, где 1 – полностью удовлетворен; 2 – скорее удовлетворен; 3 – отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности; 4 – скорее не удовлетворен; 5 – полностью не удовлетворен.

Третий визит осуществлялся дистанционно (по телефону): проводили оценку билиарной боли и ее влияния на повседневную активность при помощи опросника RAPID через 90 дней после первого визита.

## Результаты

До начала терапии в первой группе пациентов боли испытывали 17 (94,4%) пациентов, во второй группе – 16 (94,1%). После проведенного лечения в обеих группах статистически значимо снизилось количество больных, испытывавших болевой синдром, с более значимой динамикой во второй группе (Chi2; p < 0,01) (рис. 1).

После проведенного лечения у всех пациентов второй группы не наблюдалось запора (исходно он был выявлен у шести больных), отмечена нормализация стула по Бристольской шкале (3-й и 4-й типы формы стула) (Chi2, p = 0,015). В первой группе достоверно значимых изменений выявлено не было.

Полученные данные о выраженном уменьшении болевого синдрома в обеих группах нашли отражение в статистически значимой динамике при оценке по ВАШ (критерий Уилкоксона; p < 0,01), при этом улучшение во второй группе было более выраженным (рис. 2).



При оценке удовлетворенности терапией по пятибалльной шкале были отмечены преимущества в группе больных, получавших гимекромон в дозе 1200 мг, среди которых 13 (81,3%) пациентов были полностью удовлетворены или скорее удовлетворены (рис. 3).

При анализе данных опросника RAPID до лечения и через 90 дней после лечения статистически достоверная динамика уменьшения болевого синдрома и его влияния на повседневную деятельность была выявлена только во второй группе ( $\text{Chi}^2$ ;  $p = 0,014$ ) (рис. 4).

До начала терапии диаметр общего желчного протока в группах был сопоставим. После проведенного лечения отмечено его уменьшение в обеих группах, более выраженное во второй группе (критерий Уилкоксона;  $p = 0,05$ ) (рис. 5).

Нежелательных эффектов при лечении препаратом выявлено не было. Приверженность терапии была высокая, отказов от продолжения лечения не зафиксировано.

### Выводы

Большая эффективность в устранении клинических проявлений постхолецистэктомического синдрома, сохранявшаяся в течение трех месяцев после курса терапии, наблюдалась в группе пациентов, получавших Одестон (гимекромон) в дозе 1200 мг в сутки:

- ✓ отмечалось статистически значимое уменьшение доли пациентов, испытывавших болевой синдром, в группах больных, получавших гимекромон в дозе 600 мг и 1200 мг в сутки ( $\text{Chi}^2$ ;  $p < 0,01$ ), более выраженное во второй группе;
- ✓ снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ (критерий Уилкоксона;  $p < 0,01$ ) отмечено в обеих группах, но более выражено у пациентов, принимавших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки;
- ✓ по данным опросника RAPID, была выявлена статистически достоверная динамика уменьшения болевого синдрома и его влияния на повседневную деятельность спустя 90 дней после окончания лечения у больных, получавших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки ( $\text{Chi}^2$ ;  $p = 0,014$ );
- ✓ в группе больных, получавших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки, отмечена статистически значимая динамика нормализации стула ( $\text{Chi}^2$ ;  $p = 0,015$ );
- ✓ более значимая динамика уменьшения диаметра общего желчного протока отмечена в группе боль-

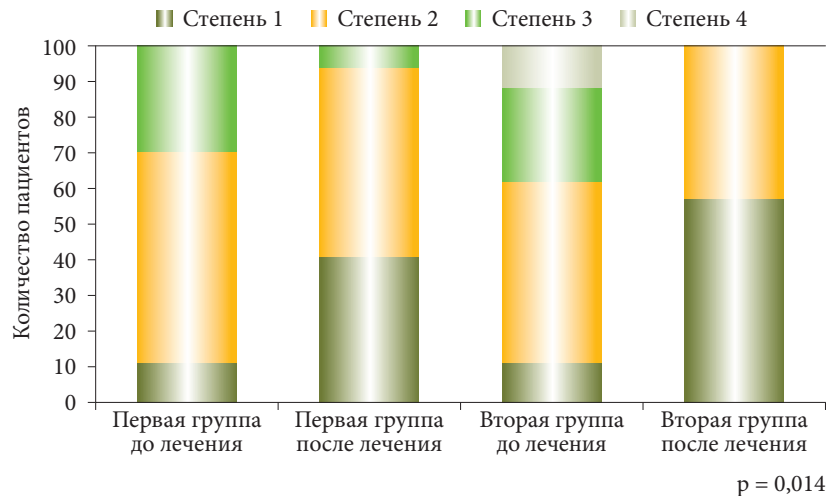


Рис. 4. Динамическая оценка билиарной боли и ее влияния на повседневную деятельность (RAPID) до и после терапии

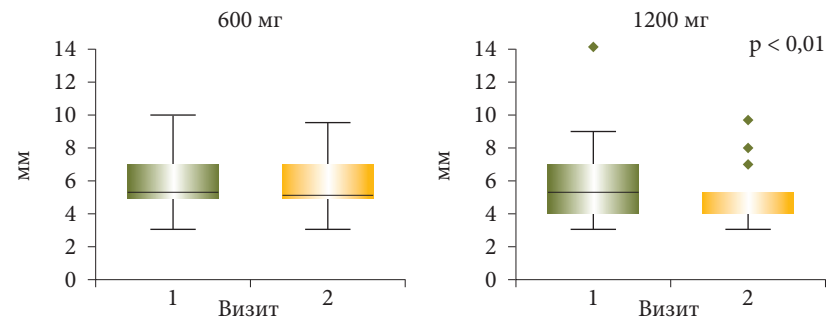


Рис. 5. Оценка диаметра общего желчного протока в динамике до и после терапии гимекромомом

ных, получавших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки (критерий Уилкоксона;  $p = 0,05$ );

- ✓ большинство больных (81,3%), получавших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки, были полностью удовлетворены или скорее удовлетворены лечением.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Одестон (гимекромон) в терапии пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после перенесенной холецистэктомии, что обусловлено его селективным спазмолитическим эффектом в отношении сфинктера Одди. ☉

### Конфликт интересов.

Настоящее исследование проведено при поддержке фармацевтической компании «Адамед Фарма».

### Литература

1. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
2. Уханов А.П., Афанасьев А.Н., Чарчян Г.Л. и др. Применение лапароскопической холецистэктомии в лечении желчнокаменной болезни и острого холецистита у больных сахарным диабетом // Вестник Новгородского государственного университета. 2013. Т. 1. № 71. С. 56–59.
3. Bekkali N.L., Oppong K.W. How to manage postcholecystectomy abdominal pain // Frontline Gastroenterol. 2019. Vol. 12. № 2. P. 145–150.



4. Турчина М.С., Оболенская Т.И., Морозов Ю.М. и др. Особенности постхолецистэктомического синдрома у больных с отягощенным аллергоанамнезом // Научные ведомости. Медицина. Фармация. 2019. Т. 42. № 1. С. 23–30.
5. Kim S.B., Kim K.H., Kim T.N. et al. Sex differences in prevalence and risk factors of asymptomatic cholelithiasis in Korean health screening examinee: a retrospective analysis of a multicenter study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. № 13. P. e6477.
6. Сумина Е.В., Турчина М.С., Сумин Д.С. Особенности лечения постхолецистэктомического синдрома в амбулаторных условиях // Устойчивое развитие науки и образования. 2018. № 2. С. 215–219.
7. Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Патогенетические и диагностические аспекты постхолецистэктомического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 69–80.
8. Shin Y., Choi D., Lee K.G. et al. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease // *Korean J. Intern. Med.* 2018. Vol. 33. № 4. P. 829–836.
9. Yin Z., Cheng Y., Xiao Q. et al. Acupuncture for the postcholecystectomy syndrome: protocol for a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98. № 32. P. e16769.
10. Girometti R., Brondani G., Cereser L. et al. Post-cholecystectomy syndrome: spectrum of biliary findings at magnetic resonance cholangiopancreatography // *Br. J. Radiol.* 2010. Vol. 83. № 988. P. 351–361.
11. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J. et al. Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: a systematic review // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. Vol. 14. P. 4278373.
12. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R. et al. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders // *Gastroenterology*. 2016. Online ahead of print.
13. Циммерман Я.С. Постхолецистэктомический синдром, его сущность, клинические проявления, диагностика и лечение // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 144. № 8. С. 4–11.
14. Горбунова К.А., Кондакова Ю.В., Стяжкина С.Н. Постхолецистэктомический синдром // *Modern Science*. 2020. № 11-1. С. 151–157.
15. Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R. et al. 4-Methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer // *Front. Immunol.* 2015. № 6. P. 123.
16. Abate A., Dimartino V., Spina P. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Drugs Exp. Clin. Res.* 2001. Vol. 27. № 5–6. P. 223–231.
17. Минушкин О.Н. Постхолецистэктомный синдром, динамика представлений, диагностика, лечение // *Медицинский совет*. 2021. № 15. С. 97–103.

## Efficacy and Safety of Hymecromone Various Doses in Patients Who Have Undergone Cholecystectomy

D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>, E.A. Dubtsova, PhD<sup>1</sup>, E.Ya. Selezneva, PhD<sup>1</sup>, E.O. Kukoleva<sup>1</sup>, M.L. Lashko<sup>1</sup>, M.V. Chebotareva<sup>1, 4</sup>, K.A. Nikolskaya, PhD<sup>1, 4</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

<sup>4</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

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

*Laparoscopic cholecystectomy is the leading method of treatment of cholelithiasis. Often, postcholecystectomy syndrome develops after cholecystectomy. In most cases, its manifestations are of a functional nature and are associated with dysfunction of the Oddi sphincter. A study of the effectiveness of the drug Odeston (hymecromone) at doses of 600 mg and 1200 mg per day in patients with postcholecystectomy syndrome was conducted. 36 patients were randomized into two groups: the first group consisted of 18 patients receiving the drug hymecromone at a dosage of 600 mg per day (200 mg three times a day), the second group of 18 patients receiving the drug hymecromone 1200 mg per day (400 mg three times a day). The duration of therapy was 21 days. When assessing the pain syndrome on a visual analog scale, statistically significant dynamics (Chi2;  $p < 0.01$ ) was observed in both groups after therapy, most pronounced in the second group. In the second group, normalization of the stool was noted (Chi2;  $p = 0.015$ ) and a decrease in the diameter of the common bile duct (Wilcoxon criterion;  $p = 0.05$ ). When assessing the dynamics of abdominal pain and its impact on daily activities 90 days after therapy, a statistically significant advantage was revealed in the second group (Chi2;  $p = 0.014$ ). The data obtained indicate that Odeston is more effective in postcholecystectomy syndrome at a dose of 1200 mg per day.*

**Key words:** postcholecystectomy syndrome, cholelithiasis, cholecystectomy, choledocholithiasis, cholelithiasis, Oddi sphincter dysfunction, hymecromone



НОВИНКА

# ОДЕСТОН ФОРТЕ

## В 2 РАЗА СИЛЬНЕЕ\*



\*по сравнению с Одестон 200 мг

РУ №015046/01

**1** УВЕЛИЧИВАЕТ  
ОБРАЗОВАНИЕ  
И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ,  
не стимулируя  
моторику  
желчного пузыря<sup>2,3</sup>

**2** ОКАЗЫВАЕТ  
СЕЛЕКТИВНОЕ  
СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ  
ДЕЙСТВИЕ,  
направленное только  
на желчевыводящие пути<sup>1</sup>

**3** УМЕНЬШАЕТ  
ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ,  
предупреждает  
кристаллизацию  
холестерина  
и образование  
желчных камней<sup>1</sup>



Отпускается  
БЕЗ РЕЦЕПТА



Курс лечения  
2 НЕДЕЛИ



Принимать  
ЗА 30 МИНУТ  
ДО ЕДЫ



1  
ТАБЛЕТКА



3  
3 раза  
В ДЕНЬ



С 18 ЛЕТ

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОДЕСТОН ФОРТЕ. Регистрационный номер ЛП-006072.

2. Мишушкин О. Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – №. 1. – С. 11-14.

3. Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение //Врач. – 2012. – №. 3. – С. 58-58.

Реклама



# Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в реальной клинической практике

О.В. Князев, д.м.н.<sup>1,2,3</sup>, К.А. Никольская, к.м.н.<sup>1,3</sup>, М.В. Чеботарева<sup>1,3</sup>,  
Е.Ю. Жулина, к.м.н.<sup>1</sup>, А.В. Каграманова, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.А. Фадеева, к.м.н.<sup>1,3</sup>,  
А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,4,5</sup>

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

Для цитирования: Князев О.В., Никольская К.А., Чеботарева М.В. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в реальной клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 40–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-40-47

<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> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы  
<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова  
<sup>5</sup> Тверской государственный медицинский университет

**Актуальность.** Терапия болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) до сих пор остается актуальной проблемой в современной гастроэнтерологии. К сожалению, в настоящее время существует недостаточно лекарственных препаратов для достижения клинической, эндоскопической, гистологической ремиссии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

**Цель** – ретроспективная оценка эффективности и переносимости терапии устекинумабом (УСТ) пациентов с БК и ЯК средней и тяжелой степеней тяжести в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** Для оценки эффективности и безопасности УСТ мы включили в исследование 54 пациента с ВЗК (42 – БК, 12 – ЯК), получивших хотя бы одну инъекцию УСТ с декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова. Средний возраст – 35,5 лет. Анамнез заболевания – от 1 до 26 лет – 9,5 (95% ДИ 7,9–11,1). Подавляющее большинство (92,6%) из них получали предшествующую терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

**Результаты.** Быстрый клинический ответ на третий день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 46 (85,2%) из 54 пациентов. Через четыре месяца после первой инъекции УСТ 19 пациентов (БК – 16, ЯК – 3) прошли полное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова. Впоследствии троим из них терапия была отменена по причинам: первичной неэффективности, вторичной неэффективности, неизвестной. У всех пациентов на фоне терапии отмечено снижение активности заболевания: исходные значения индексов всех пациентов – от 8 до 11 баллов, через четыре месяца только у двух пациентов с БК индекс Беста был равен 9, у остальных – находился в интервале от 2 до 5, у трех пациентов с ЯК индекс Мейо был равен 4 балла. Среднее исходное значение индекса активности БК снизилось через четыре месяца по сравнению с исходным с 9,31 (95% ДИ 8,52–10,11) до 3,81 (95% ДИ 2,66–4,97) балла ( $p < 0,001$ ), индекса Мейо – с 9,33 (95% ДИ 3,6–15,07) до 3,33 (95% ДИ 0,46–6,2) балла ( $p = 0,11$ ) соответственно. Ни в одном случае не отмечено нежелательных явлений, которые могли бы послужить причиной отмены препарата.

**Заключение.** Клиническое наблюдение за группой больных БК и ЯК, как и предшествовавшие многоцентровые исследования, продемонстрировало высокую эффективность УСТ в индукционной и поддерживающей терапии когорты больных тяжелыми и среднетяжелыми формами БК и ЯК, резистентными к базисным препаратам и ГИБП.

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



## Введение

Терапия болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) представляет одну из сложных задач современной гастроэнтерологии по причине прогрессирующего характера обоих заболеваний и риска инвалидизации пациентов социально активного возраста.

БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

ЯК – хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Исключение составляет состояние, обозначенное термином «ретроградный илеит», однако это воспаление носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК [2].

Базисная терапия обоих заболеваний, включающая топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессоры, несколько ограничена в возможностях индукции и поддержания длительной ремиссии у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Поэтому терапия инновационными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) зачастую остается единственным способом предотвратить последствия тяжелых осложнений, требующих проведения серьезных хирургических вмешательств. Терапия ГИБП значительно повлияла на длительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений ВЗК. Внедрение их в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ВЗК, снизить риск развития рецидива, уменьшить частоту оперативных вмешательств, а также повысить качество жизни больных [3]. У части пациентов с ВЗК отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), что расценивается как первичная неэффективность терапии, которая достигает 10–20% [4, 5]. Кроме того, некоторые пациенты, первоначально ответившие на терапию блокаторами ФНО- $\alpha$ , в 17–22% случаев прекращают лечение в связи с вторичной потерей ответа на терапию или развитием нежелательных явлений [4, 5], а в 19–40% случаев требуется повышение дозы препарата или уменьшение интервалов между введением [5]. Таким образом, существует потребность в разработке новых видов лекарственных препаратов для лечения больных ВЗК, которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов и иметь наименьшее число побочных эффектов [4].

Следствием быстрого появления нескольких классов ГИБП: ингибиторов ФНО- $\alpha$ , иногда представленных различными биологическими аналогами (биосимилярами), антагонистов интегриновых рецепторов и ингибиторов интерлейкинов (ИЛ) 12/23 – при относительно высокой стоимости терапии является недостаточно полное представление об особенностях терапии в условиях реальной практики.

В 2019 г. в России для лечения больных БК, а в 2020 г. для лечения пациентов с ЯК зарегистрирован препарат устекинумаб (УСТ). Препарат УСТ представляет собой пол-

ностью человеческое моноклональное антитело IgG1 $\kappa$ , которое специфично связывается с общей единицей белка p40 ИЛ-12 и ИЛ-23 человека. УСТ ингибирует связывание p40 с рецептором ИЛ-12R $\beta$ 1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. УСТ не связывается с ИЛ-12 или ИЛ-23, которые уже связаны с рецепторами ИЛ-12R $\beta$ 1 на поверхности клеток. Связывая общую субъединицу p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, УСТ может влиять на клиническое течение БК и ЯК посредством прерывания пути выработки цитокинов Th1 и Th17, которые играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний. У пациентов с БК и ЯК в результате терапии препаратом УСТ отмечалось значимое снижение уровней маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина (ФКП) [6].

В настоящее время в России накапливается опыт применения УСТ в реальной клинической практике. Данная работа представляет собой опыт применения препарата в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова у больных с тяжелой и среднетяжелой БК и ЯК.

*Цель исследования* – оценка эффективности и переносимости терапии препаратом УСТ у пациентов с ЯК и БК средней и тяжелой степени в реальной клинической практике.

## Материал и методы

Изучены истории болезни 54 пациентов, получивших хотя бы одну инъекцию УСТ с декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. в МКНЦ им. А.С. Логинова. Для каждого пациента формировался структурированный набор данных, включающий социально-демографическую характеристику (пол, возраст, социальная активность, инвалидность); структуру диагноза; тяжесть (активность) течения заболевания перед началом терапии УСТ; значения индекса активности БК (CDAI; индекс Беста) или индекса активности ЯК (индекс Мейо), концентрации СРБ, концентрации тромбоцитов; информацию об осложненном течении и хирургических вмешательствах, терапии другими ГИБП (очередность и длительность терапии, причина отмены) в анамнезе, о текущем режиме, длительности и причинах прекращения терапии УСТ. Также у пациентов, прошедших полное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова, через четыре месяца после первой инъекции УСТ оценивали значения индекса активности БК (ИАБК – индекс Беста) или индекса активности ЯК (индекс Мейо), концентрации СРБ, концентрации тромбоцитов, которые сравнивались с наблюдаемыми перед началом терапии. Оценка эффективности препарата и описание исследуемых клинических характеристик пациентов были основаны на рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [1, 2].

Исследуемые характеристики пациентов оценивали методами описательной статистики. Для непрерывных типов данных указывались среднее значение и границы 95% доверительного интервала (ДИ), медиана, нижний и верхний квартили. Для дискретных и номиналь-





ных – число и доля. Для сравнения двух непрерывных нормально распределенных величин использовали критерий Стьюдента для независимых или повторных измерений, в прочих случаях – критерий Манна – Уитни или Вилкоксона. Сравнение номинальных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости 0,05.

## Результаты и обсуждение

### Характеристика пациентов

Устекинумаб был назначен 54 пациентам, из них 42 (77,8%) по показанию БК, у остальных 22,2% показанием для

назначения явился ЯК. Число мужчин было несколько ниже, чем женщин, среди всех пациентов – 25 (46,3%) и 29 (53,7%) соответственно, пациентов с БК – 18 (46,5%) и 24 (57,1%), но выше среди пациентов с ЯК – 7 (58,3%) и 5 (41,7%). Указанные различия между пациентами с БК и ЯК статистически незначимы ( $p = 0,53$ ) (табл. 1).

Возраст пациентов находился в интервале от 19 до 75 лет, средний возраст – 35,5 (95% ДИ 32,5–38,6) лет. С момента начала заболевания прошло от года до 26 лет – 9,5 (95% ДИ 7,9–11,1). Различия в возрасте пациентов и длительности БК или ЯК не были статистически значимыми ( $p > 0,57$ ).

Течение заболевания отмечено как хроническое у всех пациентов, за исключением одного с медикаментозной

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов до начала терапии устекинумабом, абс. (%)

Показатель	БК	ЯК	Всего	p
Количество пациентов	42 (77,8)	12 (23,2)	54	
Мужчины	18 (42,9)	7 (58,3)	25 (46,3)	0,53
Средний возраст, лет	35,5 (31,9–39,0)	35,8 (29,3–42,2)	35,5 (32,5–38,6)	0,67
Средняя длительность диагностированной болезни, лет	9,7 (7,9–11,4)	9,0 (4,7–13,3)	9,5 (7,9–11,1)	0,57
<b>Течение</b>				
▪ медикаментозная ремиссия	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,9)	
▪ хроническое	27 (64,3)	0 (0)	27 (50,0)	–
▪ хроническое непрерывное	12 (28,6)	10 (83,3)	22 (40,7)	
▪ хроническое рецидивирующее	2 (4,8)	2 (16,7)	4 (7,4)	
<b>Степень тяжести</b>				
▪ средняя	16 (38,1)	8 (66,7)	24 (44,4)	0,15
▪ тяжелая	26 (61,9)	4 (33,3)	30 (55,6)	
<b>Активность</b>				
▪ высокая	17 (40,5)	4 (33,3)	21 (38,9)	0,91
▪ легкая	2 (4,8)	1 (8,3)	3 (5,6)	
▪ минимальная	8 (19,0)	1 (8,3)	9 (16,7)	
▪ умеренная	15 (35,7)	6 (50,0)	21 (38,9)	
Среднее значение индекса активности БК (CDAI; индекс Беста) или активности ЯК (индекс Мейо)	9,4 (8,8–9,9)	8,8 (7,4–10,1)	–	–
Медиана индекса Беста или индекса Мейо	8,0 (8,0–11,0)	8,5 (8,0–10,5)	–	–
Число пациентов со значением индекса Беста или индекса Мейо < 6	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (1,9)	–
Число пациентов со значением индекса Беста или индекса Мейо от 6 до 9	25 (59,5)	7 (58,3)	32 (59,3)	–
Число пациентов со значением индекса Беста или индекса Мейо > 9	17 (40,5)	4 (33,3)	21 (38,9)	0,91
Средняя концентрация С-реактивного белка, мг/л	12,2 (4,5–19,9)	5,7 (0,6–10,8)	10,9 (4,7–17,1)	0,39
Средняя концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	305,7 (274,5–336,9)	310,3 (223,6–397,1)	306,6 (278,0–335,3)	0,84
Гормонорезистентность	10 (23,8)	7 (58,3)	17 (31,5)	0,055
Гормонозависимость	6 (14,3)	4 (33,3)	10 (18,5)	0,28
Гормонорезистентность или гормонозависимость	16 (38,1)	11 (91,7)	27 (50,0)	0,003
Пациенты без внекишечных проявлений	19 (45,2)	5 (41,7)	24 (44,4)	0,55
Осложненное течение	36 (85,7)	2 (16,7)	38 (70,4)	<0,001
Пациенты без хирургических вмешательств в анамнезе	12 (28,6)	9 (75,0)	21 (38,9)	0,01
Резекции и/или анастомозы	23 (54,8)	1 (8,3)	24 (44,4)	0,012
Без инвалидности	3 (7,1)	1 (8,3)	4 (7,4)	0,63
<b>Инвалидность</b>				
Вторая группа	12 (28,6)	–	12 (22,2)	–
Третья группа	27 (64,3)	11 (91,7)	38 (70,4)	–



ремиссией. У половины пациентов был уточнен характер течения: рецидивирующий в 15% и непрерывный в 85% случаев.

Течение заболевания оценивали как тяжелое у 30 (55,6%) пациентов, средней степени тяжести – у 24 (44,4%). При этом доля с тяжелой степенью была большей среди пациентов с БК – 26 (61,9%) по сравнению с таковой среди пациентов с ЯК – 4 (33,3%), но различия не имели статистической значимости ( $p = 0,15$ ).

Активность (тяжесть текущей атаки) расценивалась как высокая у 21 (38,9%) пациента, умеренная – у 15 (35,7%), легкая или минимальная – у 12 (23,8%). Доли пациентов с умеренной и легкой активностью были несколько выше среди пациентов с ЯК, а с высокой и минимальной активностью – с БК, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p = 0,91$ ).

Среднее значение индекса Беста составило 9,4 (8,8–9,9), медиана – 8,0 (8,0–11,0), индекса Мейо – 8,8 (7,4–10,1) и 8,5 (8,0–10,5) соответственно. Только у 1 (8,3%) пациента с ЯК значение индекса Мейо было менее 6. У большинства – 7 (58,3%) – значения индекса Мейо лежали в интервале от 6 до 9, у 4 (33,3%) – превышали 9. У 17 (40,5%) пациентов с БК значения индекса Беста превышали 9, у остальных – 25 (59,5%) лежали в интервале от 6 до 9.

Средняя концентрация СРБ – 10,9 (95% ДИ 4,7–17,1) мг/л, концентрация тромбоцитов – 306,6 (278,0–335,3)  $\times 10^9$ /л. Различия между пациентами с БК и ЯК не были статистически значимыми ( $p > 0,38$ ).

Гормонорезистентность наблюдали у 17 (31,5%) пациентов, различия между группами БК – 10 (23,8%) и ЯК – 7 (58,3%) лежали на границе статистической значимости ( $p = 0,055$ ).

Гормонозависимость выявлена у 10 (18,5%) пациентов и в два раза чаще наблюдалась среди пациентов с ЯК – 4 (33,3%), чем у пациентов с БК – 6 (14,3%), но различия не были статистически значимыми ( $p = 0,28$ ).

Таким образом, у половины пациентов была отмечена либо гормонорезистентность, либо гормонозависимость. К таким пациентам относились 91,7% среди больных с ЯК и 38,1% – с БК ( $p = 0,003$ ).

Большинство пациентов (55,6%) имели внекишечные проявления: БК – 19 (45,2%) или ЯК – 5 (41,7%) ( $p = 0,55$ ), 24 (44,4%) пациента не имели внекишечных проявлений.

У 38 (70,4%) пациентов течение заболевания сопровождалось различными осложнениями. Число таковых среди пациентов с БК – 36 (85,7%) было достоверно большим, чем с ЯК – 2 (16,7%) ( $p < 0,001$ ). Вероятно, следствием этого явился факт, что среди пациентов с ЯК большее число не имело хирургических вмешательств в анамнезе – 9 (75%) и меньшему числу пациентов проводили оперативные вмешательства – резекцию участка кишечника и/или формирование анастомозов – 1 (8,3%), среди больных с БК – 21 (28,6%) ( $p = 0,01$ ) и 23 (54,8%) ( $p = 0,012$ ) соответственно. В целом 33 (61,1%) пациента перенесли оперативные вмешательства, 24 (44,4%) пациентам проведена резекция участка кишечника и/или сформирован анастомоз.

Инвалидами второй группы были признаны 12 (22,3%) пациентов, третьей группы – 38 (70,4%), четыре пациента не имели инвалидности.

### Предшествующая терапия ГИБП

До назначения УСТ не получали ГИБП только 4 (7,4%) пациента. Максимальная длительность терапии ГИБП – 13 лет. Средняя длительность терапии ГИБП – 4,8 (95% ДИ 3,9–5,6) лет и была большей среди пациентов с БК – 5,3 (95% ДИ 4,2–6,3) лет по сравнению с ЯК – 3,0 (95% ДИ 1,9–4,1) ( $p = 0,024$ ). Пациенты получали терапию ГИБП преимущественно двух классов: ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), антагонисты интегринных рецепторов (ведолизумаб). Частота назначений инфликсимаба – 27, адалимумаба – 26, цертолизумаба пэгол – 25, vedoлизумаба – 29 случаев, то есть была сопоставимой. Голимумаб и тофацитиниб назначены в трех и четырех случаях соответственно. Одной трети пациентов различные ГИБП назначались три и более раз. Доля таких пациентов была несколько выше среди пациентов с БК, чем с ЯК ( $p = 0,7$ ) (табл. 2).

Пациентам с БК терапия ГИБП назначалась 89 раз, ЯК – 24 раза. Всего проведено 113 назначений. Таким образом, в среднем пациент получал более двух назначений ГИБП в анамнезе.

Средняя и медианные оценки длительности терапии отдельными ГИБП находились в интервале от 10 до 28 месяцев для четырех наиболее часто назначаемых препаратов (рис. 1).

Таблица 2. ГИБП, применяемые до назначения устекинумаба, абс. (%)

Число линий терапии, препараты	БК	ЯК	Всего
0	4 (9,5)	0 (0)	4 (7,4)
1	7 (16,7)	3 (25,0)	10 (18,5)
2	16 (38,1)	6 (50,0)	22 (40,7)
3	11 (26,2)	2 (16,7)	13 (24,1)
4	4 (9,5)	1 (8,3)	5 (9,3)
Инфликсимаб	23 (54,8)	4 (33,3)	27 (50,0)
Ведолизумаб	19 (45,2)	9 (75,0)	28 (51,9)
Адалимумаб	22 (52,4)	4 (33,3)	26 (48,1)
Цертолизумаба пэгол	25 (59,5)	0 (0)	25 (46,3)
Голимумаб	0 (0)	3 (25,0)	3 (5,6)
Тофацитиниб	0 (0)	4 (33,3)	4 (7,4)
Всего	89	24	113

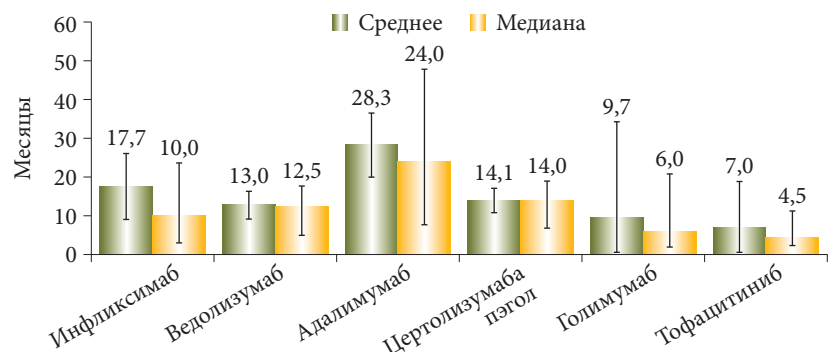


Рис. 1. Средняя длительность терапии ГИБП



Основной причиной прекращения терапии ГИБП до назначения УСТ явилась ее вторичная неэффективность (10,6%) и непереносимость (7,1%) встречались на всех линиях терапии. Прочие причины (социальные, нерегулярное введение, самостоятельная отмена) отмечались в единичных случаях (рис. 2, табл. 3).

Сравнение частот назначений, причин отмены ГИБП для назначенных препаратов некорректно по причине относительно небольшого числа наблюдений и значительной вариабельности различных условий: длительность, течение, тяжесть и активность заболевания, линия терапии и т.д. Тем не менее инфликсимаб и адалимумаб были назначены в качестве первой линии

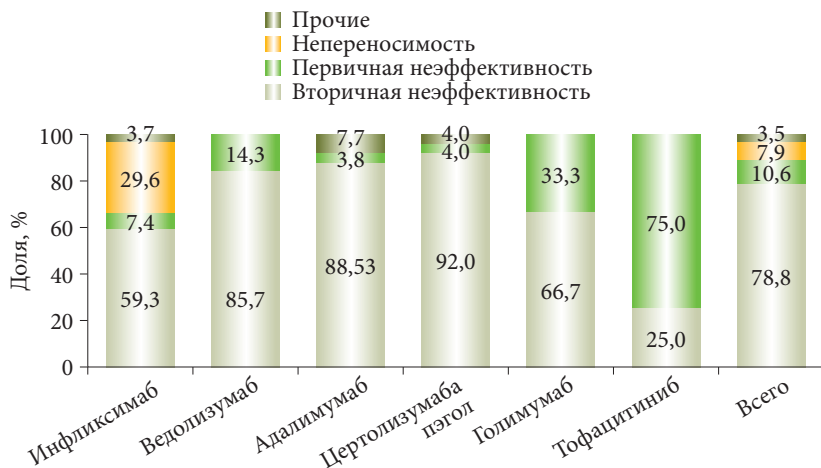


Рис. 2. Причины прекращения предшествующей терапии ГИБП

Таблица 3. Причины прекращения предшествующей терапии ГИБП, абс. (%)

Причина	Инфликсимаб	Ведолизумаб	Адалимумаб	Цертолизумаба пэгол	Голимумаб	Тофацитиниб	Всего
Вторичная неэффективность	16 (59,3)	24 (85,7)	23 (88,5)	23 (92,0)	2 (66,7)	1 (25,0)	89 (78,8)
Первичная неэффективность	2 (7,4)	4 (14,3)	1 (3,8)	1 (4,0)	1 (33,3)	3 (75,0)	12 (10,6)
Непереносимость	8 (29,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (7,1)
Прочие	1 (3,7)	0 (0,0)	2 (7,7)	1 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,5)
Всего	27	28	26	25	3	4	113

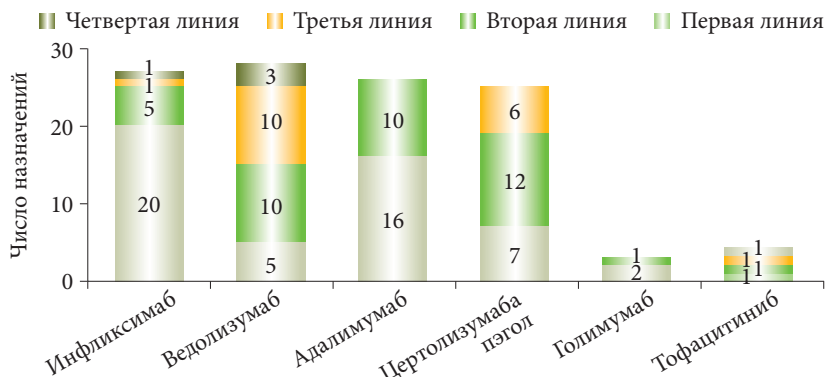


Рис. 3. Назначения предшествующей терапии ГИБП по линиям терапии

терапии в 74 и 61% случаев, первой или второй – в 92 и 100% случаев. Ведолизумаб и цертолизумаба пэгол как препараты второй или третьей линии терапии – более чем в 70% случаев (рис. 3). При этом прерывание терапии вследствие первичной неэффективности или непереносимости для инфликсимаба отмечено в 37% случаев назначений, для ведолизумаба – в 14,3%.

### Терапия устекинумабом

Препарат УСТ назначался пациентам с ноября 2019 г. Хотя бы одну инъекцию получили все пациенты. Длительность наблюдения составила от 1 до 22 месяцев. Средняя длительность терапии составила 9,2 (95% ДИ 7,7–10,8) месяца, медиана – 8 (5–12) месяцев.

Только 4 (7,4%) пациента ранее не получали ГИБП, препараты первой линии терапии получили 10 (18,5%), второй линии – 22 (40,7%), третьей линии – 13 (24,1%), четвертой линии – 5 (9,3%) (рис. 4).

Всем больным был назначен УСТ в индукционной дозе 390 мг внутривенно капельно. Ранний ответ на терапию УСТ оценивался на первой неделе. Быстрый клинический ответ на третий день лечения, характеризующийся урежением частоты стула, уменьшением интенсивности абдоминального болевого синдрома и улучшением общего самочувствия, был отмечен у 46 (85,2%) из 54 пациентов, включенных в исследование. Скорость достижения клинического ответа в нашем анализе коррелирует с данными, полученными при анализе опросников пациентов, включенных в исследование UNITI-1, – к концу первой недели терапии статистически значимо ниже были показатели частоты стула и наблюдалось улучшение общего самочувствия у пациентов, получавших УСТ, по сравнению с пациентами с БК, получавшими плацебо [17].

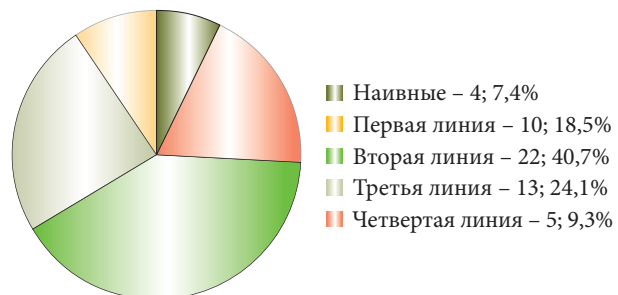


Рис. 4. Распределение пациентов по числу линий терапии ГИБП, предшествующих терапии устекинумабом





На момент окончания наблюдения одну инъекцию 90 мг для подкожного введения каждые 12 недель получили 33 (61,1%) пациента; одну инъекцию 90 мг для подкожного введения каждые восемь недель – 9 (16,7%) пациентов, из которых двум проведена оптимизация режима терапии (через 14 и 18 месяцев). В стадии подбора режима терапии после первого введения находились 4 (7,4%) пациента. Терапия прекращена у 8 (14,8%) пациентов (табл. 4).

В настоящее время терапию УСТ продолжают получать 36 (85,7%) пациентов с БК и 10 (83,3%) с ЯК.

В трех случаях терапия УСТ прервана у пациентов с БК по причине первичной неэффективности, из которых один пациент (УСТ – третья линия ГИБП) переведен на инфликсимаб, второй (третья линия ГИБП) – на ведолизумаб, третий (пятая линия ГИБП) – прооперирован и более не получает ГИБП. Еще в одном случае (третья линия ГИБП) возвращена терапия инфликсимабом по причине вторичной неэффективности. У двух пациентов причина изменения терапии неизвестна: один (вторая линия ГИБП) переведен на инфликсимаб, второй (четвертая линия ГИБП) – не получает терапию ГИБП.

Одному пациенту с ЯК (третья линия ГИБП) вследствие вторичной неэффективности возобновлена терапия инфликсимабом, на терапию которым развилась вторичная неэффективность и аллергическая реакция. В результате этому пациенту проведено оперативное вмешательство. Другому (четвертая линия ГИБП) с началом терапии в январе 2021 г. в связи с отсутствием ответа на проводимую терапию (сохраняющейся диареей, абдоминальным болевым синдромом, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ, прокальцитонина и ФКП) были назначены антибактериальная терапия и ГКС и в последующем выполнено хирургическое вмешательство.

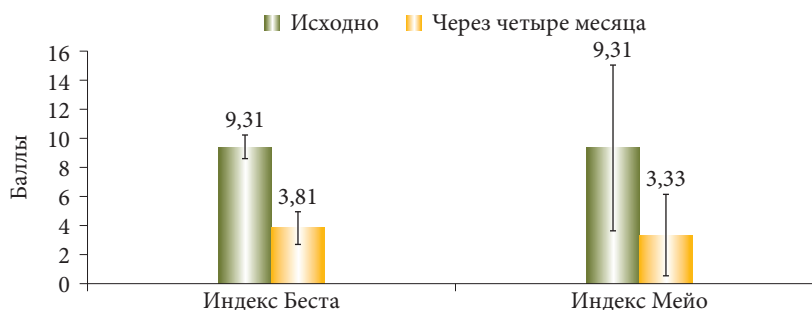
Длительность терапии УСТ до отмены у четырех пациентов не превысила трех месяцев, у двух составила девять месяцев, у двух остальных без указания причин прекращения терапии – 21 месяц. К моменту отмены УСТ два пациента получили единственную внутривенную инфузию, трое – продолжали терапию подкожными инъекциями после внутривенной инфузии.

Через четыре месяца после первой инъекции УСТ 19 пациентов (БК – 16, ЯК – 3) прошли полное обследование в МКНЦ им. А.С. Логинова. Впоследствии троим из них терапия была отменена по причинам: первичной неэффективности, вторичной неэффективности, неизвестной.

У всех пациентов на фоне терапии отмечено снижение активности заболевания: исходные значения индексов всех пациентов лежали в интервале от 8 до 11, через четыре месяца только у двух пациентов с БК индекс Беста был равен 9, у остальных был в интервале от 2 до 5, у трех пациентов с ЯК индекс Мейо был равен 4 балла. Среднее исходное значение ИАБК снизилось через четыре месяца по сравнению с исходным с 9,31 (95% ДИ 8,52–10,11) до 3,81 (95% ДИ 2,66–4,97) балла ( $p < 0,001$ ), индекса Мейо – с 9,33 (95% ДИ 3,6–15,07) до 3,33 (95% ДИ 0,46–6,2) балла ( $p = 0,11$ ) соответственно (рис. 5, табл. 5).

Таблица 4. Режим терапии устекинумабом на момент окончания наблюдения, абс. (%)

Режим терапии	БК	ЯК	Всего
90 мг для подкожного введения каждые 12 недель	25 (59,5)	8 (66,7)	33 (61,1)
90 мг для подкожного введения каждые восемь недель	8 (19,1)	1 (8,3)	9 (16,7)
Одно введение (проведена только инициация терапии)	3 (7,1)	1 (8,3)	4 (7,4)
Отмена терапии устекинумабом	6 (14,3)	2 (16,7)	8 (14,8)



Примечание. Различия достоверны для индекса Беста ( $p < 0,001$ ), индекса Мейо ( $p = 0,11$ ).

Рис. 5. Средние значения индекса Беста ( $n = 16$ ) и индекса Мейо ( $n = 3$ ) исходно и через четыре месяца терапии устекинумабом

Таблица 5. Показатели течения БК и ЯК на фоне терапии устекинумабом

Показатель	Число пациентов	Исходно	Через четыре месяца	p
Среднее значение индекса Беста	16	9,31 (8,52–10,11)	3,81 (2,66–4,97)	< 0,001
Среднее значение индекса Мейо	3	9,33 (3,6–15,07)	3,33 (0,46–6,2)	0,109
Средняя концентрация С-реактивного белка, мг/л	16	15,31 (-1,3–31,94)	11,31 (2,04–20,59)	0,28
Средняя концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	16	277,13 (234,94–319,31)	275,44 (228,88–322,0)	0,96

Средние концентрации СРБ и тромбоцитов достоверно не изменились ( $p > 0,28$ ) (табл. 5).

Полученные нами данные в полной мере согласуются, а в некоторых случаях превосходят данные клинического исследования UNIFI-1, в котором пациентов с БК, не ответивших на предшествующую терапию ГИБП, переводили на лечение препаратом УСТ в дозе 390 мг индукционной фазы с последующим переводом на поддерживающую терапию через восемь недель. Согласно исследованию UNIFI-1, первичная конечная точка эффективности препарата достоверно превосходит плацебо у пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  и стандартной терапии на третьей, шестой и восьмой неделях терапии. Через три, шесть и восемь недель клинический ответ достигнут у 30,1; 33,7 и 37,8% пациентов соответственно [7]. Клиническая ремиссия на УСТ на третьей, шестой и восьмой неделях терапии достигнута у 12,9; 18,5; 20,9% пациентов с БК соответственно.

Долгосрочная эффективность клинической ремиссии терапии среди рандомизированных пациентов в двух-



летнем периоде наблюдения составила около 70% [8]. Однако данный анализ нам только предстоит, так как средний период наблюдения у большинства пациентов в настоящее время составляет не более 82 недель от проведения индукционного курса УСТ.

В клинических испытаниях UNITI для анализа эффективности применения УСТ для контроля заживления слизистой проводили эндоскопическое исследование. Пациентам выполняли илеоколоноскопию до рандомизации и на восьмой и 44-й неделях. Наблюдалось снижение по сравнению с исходным значением по баллам простой эндоскопической шкалы для БК (SES-CD). Оно было значительно более существенно у пациентов, получавших устекинумаб, по сравнению с теми, кто получал плацебо [9]. Кроме того, эти результаты были подтверждены в некоторых нерандомизированных исследованиях: R. Battat и соавт. описали эндоскопический ответ у 59% пациентов [10], и С. Ма и соавт. подтвердили эндоскопический ответ в половине случаев [11], что также соответствует результатам нашего исследования.

В целом препарат УСТ характеризовался хорошей переносимостью. Ни в одном случае не отмечено нежелательных явлений, которые могли бы послужить причиной отмены препарата.

## Заключение

В терапии ВЗК достигнут значительный прогресс, но сохраняется необходимость в новых терапевтических возможностях, которые могут помочь снизить риски неблагоприятного прогноза, повысить качество жизни пациентов, снизить экономические расходы, связанные с заболеванием, и в идеальном случае изменить естественное течение болезни. Устекинумаб как первый зарегистрированный для терапии БК и ЯК препарат в классе ингибиторов ИЛ-12/23 представляет собой новую перспективную альтернативу в лечении БК.

Наше клиническое наблюдение на группе больных БК, как и предшествующие многоцентровые исследования, проводимые в мире, продемонстрировало высокую эффективность препарата УСТ в индукционной и поддерживающей терапии в когорте больных с тя-

желыми и среднетяжелыми, резистентными к базисным и генно-инженерным биологическим препаратам формами БК [7–9].

В нашем исследовании была выявлена тенденция, что возникает необходимость в уменьшении интервала введения УСТ до восьми недель с целью повышения эффективности проводимой терапии у пациентов, получавших ранее один или несколько анти-ФНО- $\alpha$  препаратов.

Группа больных ЯК была меньше, чем группа больных БК, однако результаты анализа группы пациентов с ЯК демонстрируют, что, несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом [2], часть пациентов теряет ответ на терапию ГИБП. Последующее назначение ГИБП с аналогичным (анти-ФНО- $\alpha$ ) и иным механизмом действия (блокатор анти- $\alpha_4\beta_7$  интегрин, блокатор янус-киназ) менее эффективно, чем первое назначение препарата. Тем не менее, столкнувшись с прогрессирующим, трудноконтролируемым течением заболевания, развитием осложнений на фоне анти-ФНО- $\alpha$  терапии, назначение УСТ продемонстрировало его высокую эффективность у пациентов с резистентностью к препаратам анти-ФНО- $\alpha$ , анти- $\alpha_4\beta_7$  интегрин и блокатора янус-киназ, позволило добиться клинического ответа в соответствии с современной концепцией терапии ЯК [12].

Согласно исследованию UNITI-2, клинический ответ, клиническая ремиссия, эндоскопическая ремиссия, эндоскопический ответ и заживление слизистой оболочки были более выражены у биоинвазивных пациентов в сравнении с пациентами с неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$  [13, 14]. Однако в нашем исследовании биоинвазивных пациентов не было. Необходимо дальнейшие исследования для изучения долгосрочной эффективности и безопасности УСТ в реальной клинической практике как у биоинвазивных пациентов, так и у пациентов с ЯК и БК, получавших ранее биологическую терапию [15].

## Конфликт интересов

Настоящее исследование проведено при поддержке фармацевтической компании «Янссен».

## Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона (проект) // Колопроктология. 2020. Т. 19. № 2 (72). С. 8–38.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4. С. 7–36.
3. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника // Доказательная гастроэнтерология. 2014. Т. 3. № 2. С. 17–23.
4. Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 41. № 7. P. 613–623.
5. Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A. et al. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 7. P. 804–812.
6. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 13. P. 1201–1214.



7. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 20. P. 1946–1960.
8. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Gasink C. et al. Longterm efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 48. № 1. P. 65–77.
9. Li K., Chan D., Pollack P. et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease // Gastroenterology. 2017. Vol. 152. Suppl. 1. P. S595.
10. Battat R., Kopylov U., Bessissow T. et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 15. № 9. P. 1427–1434.
11. Ma C., Fedorak R.N., Kaplan G.G. et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 9. P. 1232–1243.
12. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 9. P. 1324–1338.
13. Adedokun O.J., Xu Z., Gasink C. et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of intravenously administered ustekinumab during induction treatment in patients with Crohn's disease: results from the UNITI-1 and UNITI-2 studies [abstract no. OP028] // J. Crohns Colitis. 2016. Vol. 10. Suppl. 1. P. 23–24.
14. Waljee A.K., Wallace B.I., Cohen-Mekelburg S. et al. Development and validation of machine learning models in prediction of remission in patients with moderate to severe Crohn disease // JAMA Netw. Open. 2019. Vol. 2. № 5. P. e193721.
15. Князев О.В., Каграманова А.В., Лищинская А.А. и др. Эффективность и безопасность устекинумаба у пациентов с болезнью Крона в реальной клинической практике // Фарматека. 2021. Т. 28. № 2. С. 84–92.

### Efficacy and Safety of Ustekinumab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Real Clinical Practice

O.V. Knyazev, MD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>, K.A. Nikolskaya, MD<sup>1, 3</sup>, M.V. Chebotareva<sup>1, 3</sup>, E.Yu. Zhulina, MD<sup>1</sup>, A.V. Kagramanova, MD<sup>1</sup>, N.A. Fadeeva, MD<sup>1, 3</sup>, A.I. Parfenov, MD, Prof.<sup>1</sup>, D.S. Bordin, MD, Prof.<sup>1, 4, 5</sup>

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

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

<sup>3</sup> Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>5</sup> Tver State Medical University

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

**Relevance.** Therapy of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) still remains an urgent problem in modern gastroenterology. Unfortunately, currently there are not enough medications to achieve clinical, endoscopic, histological remission of inflammatory bowel diseases (IBD).

**The aim** is to retrospectively evaluate the efficacy and tolerability of ustekinumab (UST) therapy in patients with moderate and severe CD and UC in real clinical practice.

**Material and methods.** To assess the effectiveness and safety of UST, we included in the study 54 patients with IBD (42 – BC, 12 – UC) who received at least one UST injection from December 2019 to November 2021 at the A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center (MCSC). The average age is 35.5 years. Anamnesis of the disease – from 1 to 26 years – 9.5 (95% CI 7.9–11.1). The vast majority (92.6%) of them received previous therapy with genetically engineered biological drugs (GIBD).

**Results.** A rapid clinical response on the third day of treatment, characterized by a decrease in stool frequency, a decrease in the intensity of abdominal pain syndrome and an improvement in general well-being, was observed in 46 (85.2%) of 54 patients. Four months after the first oral injection, 19 patients (CD – 16, UC – 3) underwent a full examination at the A.S. Loginov MCSC. Subsequently, therapy was canceled for three of them for reasons: primary inefficiency, secondary inefficiency, unknown. A decrease in disease activity was noted in all patients during therapy: the initial values of the indices of all patients were from 8 to 11 points, after four months only two patients with CD had a Best index of 9, the rest had an interval from 2 to 5, in three patients with UC the Mayo index was 4 points. The mean baseline value of the CDAI decreased after four months compared to the baseline from 9.31 (95% CI 8.52–10.11) points to 3.81 (95% CI 2.66–4.97) ( $p < 0.001$ ), the Mayo index – from 9.33 (95% CI 3.6–15.07) to 3.33 (95% CI 0.46–6.2) points ( $p = 0.11$ ), respectively. In no case has the appearance of adverse events that could cause the withdrawal of the drug been noted.

**Conclusion.** Clinical observation of a group of patients with CD and UC, as well as previous multicenter studies, demonstrated the high effectiveness of UST in induction and maintenance therapy of a cohort of patients with severe and moderate forms of CD and UC resistant to basic drugs and GIBP.

**Key words:** Crohn's disease, inflammatory bowel diseases, ustekinumab, ulcerative colitis





<sup>1</sup> 3-й Центральный  
военный клинический  
госпиталь  
им. А.А. Вишневого,  
Красногорск

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
университет пищевых  
производств

<sup>3</sup> ООО «ТНК СИЛМА»,  
Москва

# Место энтеросорбентов в терапии неинфекционной диареи

Ж.В. Фади́на<sup>1</sup>, А.И. Павлов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, А.В. Хованов, к.м.н.<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Александр Игоревич Павлов, doctor-pavlov@mail.ru

Для цитирования: Фади́на Ж.В., Павлов А.И., Хованов А.В. Место энтеросорбентов в терапии неинфекционной диареи // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-48-52

*В статье освещены методы лечения диареи при неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В частности, показана эффективность использования в комплексной патогенетической терапии современных энтеросорбентов – полиметилсилоксана полигидрата и диоктаэдрического смектита. Раскрыта взаимосвязь эндотоксемии с патогенезом диарейного синдрома, предложен в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики функциональной и воспалительной диареи ЛАЛ-тест (метод определения эндотоксина сыворотки крови). Кроме того, показано влияние применения полиметилсилоксана полигидрата на эндотоксемию.*

**Ключевые слова:** неинфекционная диарея, лечение, ЛАЛ-тест, энтеросорбенты, полиметилсилоксана полигидрат

Диарейный синдром (ДС) нередко встречается при неинфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводя к потере трудоспособности лиц молодого возраста и утяжеляя состояние пожилых полиморбидных пациентов, способствуя таким образом декомпенсации функционирования основных органов и систем. У госпитализированных пациентов диарея является фактором, приводящим к увеличению длительности и стоимости стационарного лечения. В связи с этим неинфекционные заболевания, протекающие с ДС, являются значимой медико-социальной и экономической проблемой. В комплексной терапии ДС применяются препараты разных групп, одной из которых традиционно являются энтеросорбенты (ЭС). В медицинской литературе имеется множество доказательств эффективности их применения при указанных нозологиях [1–10], что позволило включить их в клинические рекомендации [11]. Однако патогенетическое и клиническое обоснование использования ЭС при таких заболеваниях, как дивертикулярная болезнь (ДБ), хронический панкреатит (ХП), воспалительные заболевания кишечника, антибиотик-ассоциированная диарея (ААД), требует дальнейшего изучения. Кишечник служит естественным резервуаром грамотрицательной микрофлоры, основного источника эндотоксина (ЭТ). Благодаря барьерной функции кишечника в норме в кровоток проникает относительно небольшое количество ЭТ [12, 13]. При воспалении, кишечном дисбиозе повышается интестинальная проницаемость [14], увеличивается риск развития эндотоксемии и эндотоксиновой агрессии [15–18].

Несмотря на вероятную необходимость диагностики эндотоксемии, систематическое изучение ее уровня при заболеваниях, протекающих с ДС, и взаимосвязи концентрации ЭТ сыворотки крови с тяжестью диареи в широкой клинической практике проводится редко. Одним из методов определения концентрации ЭТ в сыворотке крови является ЛАЛ-тест в различных модификациях. Логично предположить, что при диарее функционального происхождения уровень ЭТ ниже, чем при заболеваниях, протекающих с воспалением кишечной стенки. Однако мы не нашли исследований, в которых бы ЛАЛ-тест рассматривали в качестве маркера, позволяющего облегчить дифференциальную диагностику заболеваний кишечника. Актуальным представляется подход к лечению ДС, направленный на предотвращение бактериальной транслокации и избыточного поступления ЭТ в системный кровоток. Воздействовать на уровень ЭТ в крови можно различными способами, один из них – это энтеральная детоксикация при помощи современных ЭС, которые эффективно связывают и выводят из организма эндогенные и экзогенные токсичные соединения, надмолекулярные структуры и клетки, а также используются в лечебных и профилактических целях [19]. Однако вопрос об эффективности применения ЭС для снижения эндотоксемии при неинфекционной диарее исследован недостаточно.

*Цель исследования* – изучение и сравнение эффективности препаратов Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат, ПМСПГ) и диоктаэдрический смектит (ДЭС) для обоснования возможности и эффектив-



ности применения ЭС в комплексной терапии неинфекционной диареи, что впоследствии позволит расширить представления о взаимосвязи концентрации ЭТ сыворотки крови с патогенезом диареи, о влиянии применения ЭС на уровень ЭТ сыворотки крови при диарейном синдроме.

### Материал и методы

В исследовании принял участие 171 пациент с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, протекавшими с ДС различной степени тяжести. Пациенты находились на лечении в Центре гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского в 2017–2018 гг. В исследовании после проведенного исключения участвовали 27 (15,7%) пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), 16 (9,4%) – с ДБ толстой кишки, 24 (14,1%) – с язвенным колитом (ЯК), 16 (15,2%) пациентов с обострением ХП. Наибольшую часть составили пациенты с ААД различной степени тяжести – 88 (51,4%) человек.

Исследование было разделено на три этапа.

На первом этапе пациенты с ДБ, ААД, обострением ХП, ЯК и СРК-Д методом простой рандомизации были разделены на три группы в зависимости от проводимой медикаментозной терапии (с использованием ПМСПГ, ДЭС и без ЭС). Группы были сопоставимы по возрасту и характеру нозологии. Все пациенты получали терапию основного заболевания согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по соответствующей нозологии. Пациентам первой группы дополнительно назначали ПМСПГ по 15 г три раза в день в суточной дозе 45 г. Пациенты второй группы дополнительно к базовой терапии получали ДЭС по 3 г – три пакетика в день в суточной дозе 9 г. Пациентам третьей группы ЭС не назначали. Изучали влияние терапии на частоту стула и длительность госпитализации. Проводили сравнение эффективности ПМСПГ и ДЭС.

На втором этапе изучали уровень ЭТ сыворотки крови у 61 пациента с различными заболеваниями кишечника. Пациенты были разделены на две группы: в первую включены 34 человека с воспалительными изменениями слизистой оболочки (10 (29,4%) – с ЯК, 13 (38,1%) – с ДБ, 11 (32,3%) – с ААД); во вторую – пациенты с СРК-Д (27 человек). У пациентов, получавших в составе терапии ПМСПГ, определяли уровень ЭТ методом хромогенного ЛАЛ-теста по конечной точке. Проводили сравнение результатов теста у пациентов с заболеваниями, протекающими с воспалительными изменениями в слизистой оболочке толстой кишки, и при СРК-Д.

На третьем этапе исследования изучали влияние ПМСПГ на концентрацию ЭТ сыворотки крови в процессе проводимого лечения. Из 31 пациента, обследованного с помощью ЛАЛ-теста, у которого при первом заборе крови была выявлена эндотоксемия, сформировали две группы: в первой (17 человек) назначали ПМСПГ в комплексной терапии ДС, во второй, контрольной, группе (14 человек) не назначали ЭС. Всем пациентам ЛАЛ-тест выполняли дважды: при поступлении и при выписке.

### Результаты и обсуждение

Длительность госпитализации пациентов первой (ПМСПГ) и второй (ДЭС) групп оказалась сопоставимой и значительно меньшей, чем в третьей (без ЭС) группе:  $12,9 \pm 4,1$ ;  $13,2 \pm 3,7$  и  $15,6 \pm 3,1$  койко-дня соответственно. Частота стула при поступлении в стационар была сопоставима у пациентов всех групп и составляла  $4,9 \pm 1,9$ , в среднем 4–5 раз/сут. При выписке в первой и второй группах эта величина колебалась от 1 до 2,9 раз/сут, в третьей группе 1,5–2,6 раз/сут. У пациентов с ДБ, СРК-Д и ХП частота стула составила в группах с применением ЭС 1–1,5 раз/сут, а в третьей группе – 1,5–2,3 раз/сут, у пациентов с ААД – 1,8–2,4 (в третьей группе –  $3,5 \pm 0,6$ ). У пациентов с ЯК, независимо от проводимой терапии, на момент выписки частота стула составила  $2,8 \pm 0,8$  раз/сут.

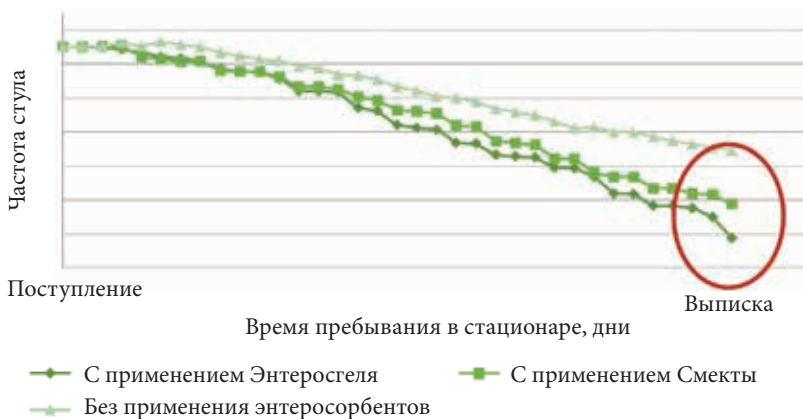
Таблица 1. Частота стула и длительность госпитализации при использовании различных энтеросорбентов и без их применения

Препарат	Госпитализация		ААД	ДБ	СРК-Д	ЯК	ХП	Всего
Первая группа	n		32	6	8	8	6	60
	Койко-день, сут		$13,6 \pm 0,8$	$12,6 \pm 0,4$	$8,4 \pm 1,0$	$20,1 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,4$	$12,9 \pm 4,1$
	Частота стула, раз	Поступление	$8,5 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$	$5,2 \pm 2,2$
Выписка		$1,8 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,6$	$2,8 \pm 0,9$	$1,0 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,8$	
Вторая группа	n		29	5	10	7	5	56
	Койко-день, сут		$14,2 \pm 0,8$	$13,4 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,8$	$19,4 \pm 0,8$	$10,4 \pm 0,8$	$13,2 \pm 3,7$
	Частота стула, раз	Поступление	$7,7 \pm 0,8$	$5,2 \pm 1,4$	$3,7 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,9$	$2,7 \pm 1,2$	$5,3 \pm 1,9$
Выписка		$2,4 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 1,1$	
Третья группа	n		27	5	9	9	5	55
	Койко-день, сут		$16,9 \pm 1,0$	$15,3 \pm 0,8$	$13,6 \pm 0,7$	$20,5 \pm 1,2$	$11,8 \pm 0,8$	$15,6 \pm 3,1$
	Частота стула, раз	Поступление	$7,9 \pm 0,9$	$4,9 \pm 1,8$	$3,3 \pm 0,8$	$6,1 \pm 1,4$	$3,2 \pm 0,7$	$4,4 \pm 1,88,5$
Выписка		$3,5 \pm 0,6$	$1,5 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,8$	$2,0 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,7$	



**Таблица 2. Математическая модель влияния применения энтеросорбентов на динамику частоты стула для всех исследуемых нозологий**

Койко-день/группа	Первая	Вторая	Третья
Поступление	1,0	0,98	0,98
	0,95	0,93	0,98
	0,88	0,87	0,95
	0,78	0,80	0,89
	0,69	0,74	0,83
	0,55	0,63	0,75
	0,49	0,54	0,68
	0,33	0,40	0,60
	0,26	0,33	0,55
Выписка	0,22	0,32	0,53
	0,13	0,28	0,52



**Рис. 1. Математическая модель влияния применения энтеросорбентов на частоту стула для всех исследуемых нозологий**

**Таблица 3. Влияние применения энтеросорбентов на длительность госпитализации по сравнению со схемой лечения без энтеросорбентов (третья группа)**

Нозологическая форма		ААД	ДБ	СРК-Д	ЯК	ХП
		Сокращение длительности госпитализации по сравнению с третьей группой, %	ДЭС	15,4	12,4	36,0
	ПМСПГ	19,0	17,6	38,0	3,9	18,6

**Таблица 4. Уровень эндотоксина в сыворотке крови у пациентов первой и второй групп при поступлении**

Нозология	Средние результаты ЛАЛ-теста, ЕУ/мл	Выявляемость гиперэндотоксинемии, %
<b>Первая группа</b>		
ААД	1,7 ± 0,8	63,6
ДБ	1,46 ± 0,8	61,5
ЯК	1,9 ± 0,7	90
Всего	1,69 ± 0,8	77,4
<b>Вторая группа</b>		
СРК-Д	0,8 ± 0,4	2

Наилучший эффект достигнут у пациентов с СРК-Д: на 8,5 ± 0,2-е сутки терапии с применением ЭС удалось практически нормализовать стул (в отсутствие ЭС сокращение частоты стула до 1–2 раз в день отмечалось

на 13,6 ± 0,7-е сутки,  $p < 0,05$ ). Эффективность ПМСПГ при лечении неинфекционной диареи сопоставима с эффективностью ДЭС. В то же время у пациентов с ЯК назначение в комплексной терапии ЭС существенно не повлияло на достижение клинического эффекта – урежения стула и сокращения койко-дня. Сравнительные данные по частоте стула и длительности госпитализации при назначении различных ЭС и без их применения представлены в табл. 1. В связи с тем что время пребывания в стационаре и диапазон изменения частоты стула в этот период по нозологиям в группах пациентов значительно различались, для проведения обобщенного анализа изменения частоты стула была построена математическая модель. В табл. 2 представлены усредненные значения динамики частоты стула.

На рисунке 1 представлена математическая модель влияния применения ЭС в комплексной терапии диареи неинфекционного генеза для всех исследуемых нозологий.

В таблице 3 представлено процентное соотношение длительности койко-дня у пациентов, получавших ДЭС и ПМСПГ, по сравнению с пациентами, не получавшими ЭС.

Таким образом, использование ЭС – ПМСПГ и ДЭС в комплексной терапии ДС при ААД, ДБ, ХП и СРК-Д является эффективным и целесообразным. При сравнении этих показателей видно, что наилучший эффект достигнут при лечении СРК-Д: применение ПМСПГ на 38%, а ДЭС на 36% сокращает длительность пребывания пациента с СРК-Д в стационаре ( $p < 0,05$ ). Эти данные совпадают с данными Е.И. Ткаченко (2015) [20]. На основании этих данных представляется возможным расширить показания для применения ЭС и оправданно включить эту группу препаратов в стандарты лечения вышеуказанных заболеваний. При этом эффективность ЭС при лечении пациентов с ЯК не установлена.

При заболеваниях, сопровождающихся воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки, методом ЛАЛ-тест в 77,4% случаев была выявлена гиперэндотоксемия, в то время как при дисфункции кишечника – только в 25,9% случаев.

Таким образом, ЛАЛ-тест может быть использован в качестве дополнительного маркера при дифференциальной диагностике заболеваний кишечника, протекающих с воспалительными изменениями в слизистой оболочке толстой кишки и преимущественно функционального характера. В таблице 4 представлены результаты ЛАЛ-теста пациентов при поступлении.

После выявления гиперэндотоксинемии были сформированы две группы пациентов, у которых по результатам проведенного лечения с помощью ЛАЛ-теста определяли уровень ЭТ. В первую группу вошли 17 пациентов, получавших ПМСПГ, во вторую (контроль) – 14 пациентов, не получавших ЭС.

На рисунках 2–5 показано, как в зависимости от проводимой терапии изменялся уровень ЭТ в сыворотке крови при различных нозологических формах.



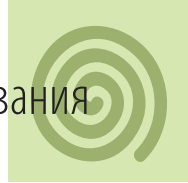


Таблица 5. Средние значения ЛАЛ-теста в результате терапии

ЛАЛ-тест, EU/ml		Первая группа	Вторая группа
При поступлении		1,68 ± 0,8	1,2 ± 0,6
В результате терапии	ПМСМПГ	0,83 ± 0,3	0,8 ± 0,2
	без ЭС	1,27 ± 0,2	0,9 ± 0,6

Таким образом, в процессе лечения по мере купирования клинической симптоматики уровень ЭТ у большинства пациентов нормализовался. Использование ПМСМПГ способствовало снижению эндотоксемии у большего количества пациентов. В первой группе нормализация ЭТ наблюдалась у 12 (70,6%) пациентов, во второй – у 5 (35,7%) пациентов. Однако у некоторых пациентов (с ААД), несмотря на разрешение диареи, уровень ЭТ был выше референсных значений. В таблице 5 представлены результаты влияния терапии на эндотоксемию.

## Выводы

- Использование энтеросорбентов в комплексной терапии неинфекционных заболеваний (антибиотик-ассоциированная диарея, хронический панкреатит, дивертикулярная болезнь, синдром раздраженного кишечника с диареей), протекающих с диарейным синдромом различной степени тяжести, позволяет сократить частоту стула и длительность стационарного лечения на 1,89–3,26 суток в зависимости от нозологической формы ( $p < 0,05$ ), в связи с чем является эффективным и целесообразным. Использование энтеросорбентов при лечении язвенного колита не оказывает влияния на длительность пребывания в стационаре. Наибольшую эффективность показало применение энтеросорбентов при лечении СРК-Д: койко-день при использовании полиметилсилоксана полигидрата сократился на 38%, диоктаэдрического смектита – на 36%. Эффективность полиметилсилоксана полигидрата и диоктаэдрического смектита в комплексной терапии неинфекционных диарей различного генеза является сопоставимой.
- При заболеваниях ЖКТ неинфекционного генеза с диарейным синдромом, сопровождающихся воспалительными изменениями слизистой оболочки, в 77,4% случаев имеет место повышенный уровень эндотоксина от 1,0 до 3,6 EU/ml ( $p < 0,05$ ). СРК-Д не сопровождается повышением уровня эндотоксина у 76,7% пациентов (средние показатели ЛАЛ-теста –  $0,8 \pm 0,4$  EU/ml).
- Использование полиметилсилоксана полигидрата в комплексной терапии диарейного синдрома приводит к снижению концентрации эндотоксина в сыворотке крови. Клиническая эффективность использования полиметилсилоксана полигидрата, в частности, обусловлена его способностью снижать уровень эндотоксина в сыворотке крови до нормальных значений. ☉

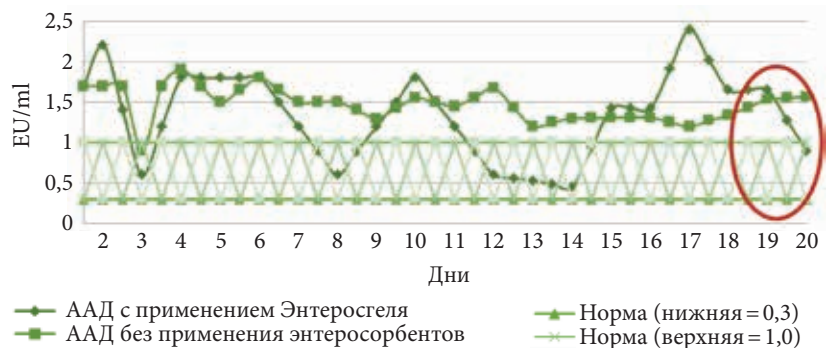


Рис. 2. Концентрация эндотоксина в сыворотке крови в зависимости от назначения Энтеросгеля при антибиотик-ассоциированной диарее

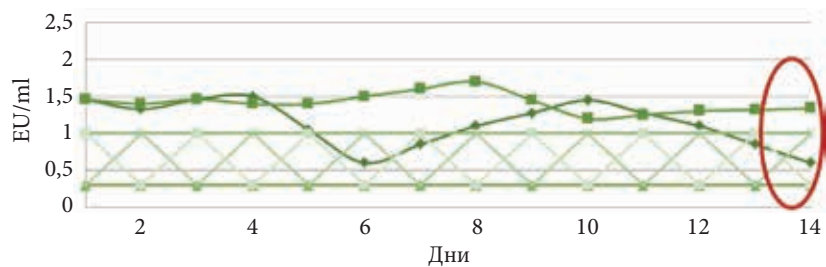


Рис. 3. Концентрация эндотоксина в сыворотке крови в зависимости от применения Энтеросгеля при дивертикулярной болезни

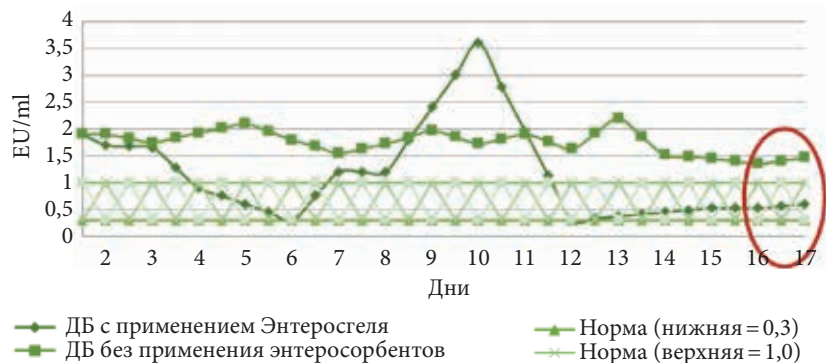


Рис. 4. Концентрация эндотоксина в сыворотке крови в зависимости от применения Энтеросгеля при язвенном колите

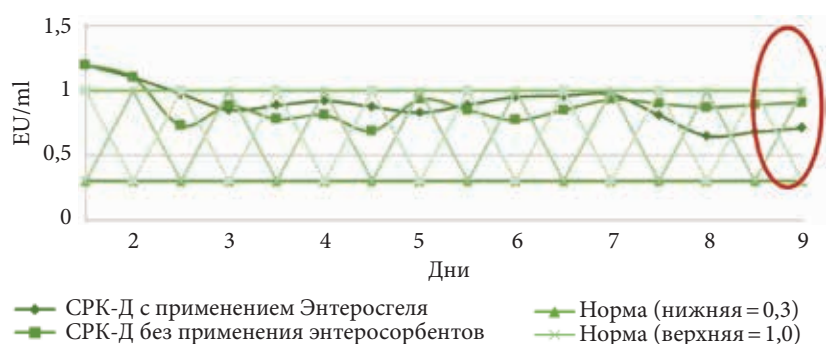


Рис. 5. Концентрация эндотоксина в сыворотке крови в зависимости от применения Энтеросгеля при синдроме раздраженного кишечника с диареей



## Литература

1. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учеб. пособие. М.: Фортепринт, 2011.
2. Dinh A., Bouchand F., le Monnier A. Current treatment and epidemiology of Clostridium difficile infections // Rev. Med. Interne. 2015. Vol. 36. № 9. P. 596–602.
3. Вялов С.С. «Кишечный экспресс»: диагностика и лечение заболеваний кишечника в общей практике // Справочник поликлинического врача. 2018. № 2. С. 38–46.
4. Вялов С.С. Overlap-синдром функциональных нарушений: факторы риска и обоснование лечения // Consilium Medicum. 2018. № 20 (12). С. 117–121.
5. Захарова И.Н., Бережная И.В., Зайденварг Г.Е. и др. Что нового в диагностике и лечении антибиотикоассоциированных диарей у детей? // Consilium Medicum. Педиатрия. 2016. № 2. С. 52–59.
6. Ручкина И.Н., Вязникова А.А., Индейкина Л.Х. и др. Мультидисциплинарный подход в лечении пациента с тяжелым течением синдрома раздраженного кишечника // Терапевтический архив. 2020. Т. 92. № 2. С. 81–84.
7. Плотникова Е.Ю. Эффекты активных метаболитов Bacillus subtilis в пробиотическом продукте нового поколения // РМЖ. 2018. № 3. С. 39–44.
8. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения пищеварения у детей (принципы диагностики и лечения в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-медиа, 2018.
9. Тишин А.Н., Покровский М.В., Тишина О.М. и др. Применение энтеросорбента на основе монтмориллонита при острой диарее // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25. № 4. С. 551–564.
10. Howell C.A., Mikhailovsky S.V., Markaryan E.N., Khovanov A.V. Investigation of the adsorption capacity of the enterosorbent Enterosgel for a range of bacterial toxins, bile acids and pharmaceutical drugs // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 5629.
11. Лазебник Л.Б., Сарсенбаева А.С., Авалуева Е.Б. и др. Клинические рекомендации «Хронические диареи у взрослых» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 188. № 4. С. 7–67.
12. de Punder K., Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability // Front. Immunol. 2015. № 6. P. 223.
13. Sylvia K.E., Demas G.E. Acute intraperitoneal lipopolysaccharide influences the immune system in the absence of gut dysbiosis // Physiol. Rep. 2018. Vol. 6. № 5. P. e13639.
14. Симаненков В.И., Маев И.В., Качева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20. № 1. С. 2758.
15. Altamirano-Barrera A., Uribe M., Chávez-Tapia N.C., Nuño-Lámbardi N. The role of the gut microbiota in the pathology and prevention of liver disease // J. Nutr. Biochem. 2018. Vol. 60. P. 1–8.
16. Andersen K., Kesper M.S., Marschner J.A. et al. Intestinal dysbiosis, barrier dysfunction, and bacterial translocation account for CKD-related systemic inflammation // J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 28. № 1. P. 76–83.
17. Nouvenne A., Ticinesi A., Tana C. et al. Digestive disorders and Intestinal microbiota // Acta Biomed. 2018. Vol. 89. № 9-S. P. 47–51.
18. Passos C.F., Moraes-Filho J.P. Intestinal microbiota in digestive diseases // Arq. Gastroenterol. 2017. Vol. 54. № 3. P. 255–262.
19. Щекина М.И., Панчук М.С. Аспекты применения энтеросорбентов при интоксикациях различного генеза в амбулаторной практике // Медсовет. 2013. № 3. С. 67–71.
20. Ткаченко Е.И. Эффективность и безопасность Энтеросгеля (полигидрата полиметилсилоксана) при лечении синдрома раздраженного кишечника // Gastroenterologica e Dietologica. 2015.61 (Приложение 1). № 2. С. 1–5.

### The Place of Enterosorbents in the Therapy of Non-Infectious Diarrhea

Zh.V. Fadina<sup>1</sup>, A.I. Pavlov, PhD<sup>1,2</sup>, A.V. Khovanov, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk

<sup>2</sup> Moscow State University of Food Production

<sup>3</sup> LLC "TNK SILMA", Moscow

Contact person: Alexander I. Pavlov, doctor-pavlov@mail.ru

*The article highlights the methods of treating diarrhea in non-infectious diseases of the gastrointestinal tract. In particular, the effectiveness of using modern enterosorbents – polymethylsiloxane polyhydrate and dioctahedral smectite in complex pathogenetic therapy. The interrelation of endotoxemia with the pathogenesis of diarrheal syndrome was disclosed, and the LAL-test (methods for determining blood serum endotoxin) was proposed as additional criteria for functional and inflammatory diarrhea. In addition, the effect of the use of the polymethylsiloxane polyhydrate on endotoxemia has been shown.*

**Key words:** non-infectious diarrhea, treatment, LAL test, enterosorbents, polymethylsiloxane polyhydrate



ФГБНУ НИИВС  
им. И.И. Мечникова

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# COVID-19

11–12  
МАРТА  
2022

**ЭКСПЕРТНЫЙ ОПЫТ РАБОТЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ.  
ВСЕ О ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ,  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ  
ВЕСЕННЯЯ СЕССИЯ**

**Место проведения:**  
Москва, Новый Арбат, 36

**Трансляция на сайте:**  
[infconf.ru/covid22](http://infconf.ru/covid22)





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

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

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

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

# Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите

Ю.В. Осипенко<sup>1</sup>, Т.Н. Кузьмина, к.м.н.<sup>1,4</sup>, С.Ю. Сильвестрова, к.б.н.<sup>1</sup>,  
Е.А. Дубцова, д.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>

Адрес для переписки: Юлия Владимировна Осипенко, yu.osipenko@mknc.ru

Для цитирования: Осипенко Ю.В., Кузьмина Т.Н., Сильвестрова С.Ю. и др. Спектр короткоцепочечных жирных кислот при хроническом панкреатите // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 54–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-54-58

**Цель** – оценить метаболическую активность толстокишечной микробиоты в качестве маркера изменений функционального состояния поджелудочной железы у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП).

**Материал и методы.** Обследовано 40 больных (20 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 35 до 74 лет ( $50,6 \pm 9,4$  года), из них у 26 больных была выявлена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ), что подтверждено данными эластазного теста, и у 14 больных ВНПЖ не обнаружено. Диагноз ХП установлен на основании инструментальных данных. Пациенты с доказанной ВНПЖ получали заместительную ферментную терапию (ЗФТ) в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Концентрацию и спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) оценивали методом газожидкостной хроматографии. Группу контроля составили 22 здоровых добровольца (13 женщин и девять мужчин в возрасте  $43,4 \pm 6,2$  года).

**Результаты.** В результате проведенного анализа профилей КЖК выявлено достоверное изменение содержания пропионовой кислоты у больных ХП без ВНПЖ при сравнении с группой здоровых добровольцев, между группами больных ХП различий не выявлено. Данные исследования свидетельствуют о снижении активности отдельных видов микробиоты толстой кишки, продуцирующих пропионовую кислоту, у больных ХП без ВНПЖ и соответственно не получавших ЗФТ. Это, по-видимому, обусловлено нарушением ферментирования отдельных субстратов, поступающих в просвет толстой кишки.

**Заключение.** Показатели концентрации и спектра КЖК могут служить дополнительными инструментами для выявления изменений метаболической активности толстокишечной микробиоты как маркера функционального состояния поджелудочной железы при ХП.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, короткоцепочечные жирные кислоты, метаболическая активность кишечной флоры

## Введение

Хронический панкреатит (ХП) занимает ведущее место среди болезней внутренних органов, приводящих к недостаточности полостного пищеварения. Структурно-функциональные нарушения поджелудочной железы (ПЖ) при данной патологии, как правило, снижают синтез ферментов, что влечет за собой изменение антибактериальных свойств панкреатического сока, дефекты пищеварения в тонкой кишке и микробного переваривания в толстой кишке [1].

Неусвоенные нутриенты способствуют усиленному размножению микрофлоры кишечника, вследствие чего они подвергаются частичному гидролизу, усиливая перистальтику тонкой и толстой кишки, ускоряя пассаж химуса и уменьшая время контакта панкреатических ферментов с ним.

Эти процессы могут приводить как к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке, так и к изменению микробного пищеварения в толстой кишке, появлению симптомов мальнутриции [2, 3].



Данные процессы имеют неспецифические клинические проявления: боли и дискомфорт в области живота, вздутие в животе, диарею, признаки нарушения всасывания витаминов и микроэлементов.

Диагностика избыточного бактериального роста в тонкой кишке [3, 4] базируется на результатах лабораторных методов (посев аспирата из тонкой кишки на питательные среды) [5], дыхательных тестов с углеродсодержащими субстратами, с учетом отдельных маркеров спектра короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) [2, 6]. В связи с этим определение КЖК в копрофильtrate может являться дополнительным критерием избыточного бактериального роста в тонкой кишке и активности толстокишечной микробиоты [7]. Водородные дыхательные тесты являются простыми в исполнении, доступными, но ориентировочными, отражают только наличие бактериального обсеменения тонкой кишки [8].

КЖК являются конечным продуктом ферментации непереваренных углеводов и пищевых волокон, расщепленных сахаролитической микрофлорой, с длиной цепи от двух до четырех атомов углерода и конечного обмена белков, расщепленных протеолитической микрофлорой, с цепью из пяти-шести атомов углерода и их изомерами. К основным метаболитам толстокишечной микробиоты относят уксусную, пропионовую и масляную кислоты, на долю которых приходится около 95% всех КЖК [9]. Концентрация КЖК варьируется от слепой кишки до прямой кишки. После всасывания КЖК утилизируются в колоноцитах или транспортируются в систему кровообращения и другие органы.

Каждая КЖК образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить об активности представителей микрофлоры и служит важным параметром гомеостаза кишечного биотопа. Так, например, пропионовую кислоту (С3) продуцируют *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Gaffkya* из сахара, крахмалов (гликанов), пектинов (легко гидролизующие гликаны).

Было показано, что, имитируя «эндокринные» сигнальные молекулы, КЖК регулируют аппетит, расход энергии и ожирение через центральные механизмы, улучшая метаболизм углеводов и липидов хозяина. КЖК, по-видимому, непосредственно способствуют пролиферации, выживанию и функционированию  $\beta$ -клеток ПЖ [10].

Метод газожидкостного хроматографического анализа для определения КЖК (разработанный и внедренный профессором М.Д. Ардатской) является недорогим, неинвазивным, уточняющим активность толстокишечной микробиоты, что косвенно может свидетельствовать и о развитии избыточного бактериального роста в тонкой кишке в условиях измененной функции ПЖ.

Развитие избыточного бактериального роста в тонкой кишке может влиять на эффективность заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

(ВНПЖ), что требует в некоторых случаях дополнительной медикаментозной коррекции [11].

Тем не менее ЗФТ направлена на облегчение симптомов, связанных с экзокринной недостаточностью ПЖ, переваривание жиров и поддержание нутритивного статуса больных. В исследовании Н. Nishiyama и соавт. выявлено изменение состава микробиоты в пользу *Akkermansia muciniphila* и *Lactobacillus reuteri* у мышей, получавших ЗФТ, подтверждающее гипотезу о том, что ЗФТ облегчает симптомы, связанные с ВНПЖ [12].

**Цель** – оценить метаболическую активность толстокишечной микробиоты у пациентов с ХП как маркера изменений функционального состояния ПЖ.

### Материал и методы

Проведено комплексное обследование 40 больных хроническим панкреатитом. Средняя длительность заболевания составила  $8,6 \pm 6,0$  лет. В исследование были включены 20 женщин и 20 мужчин. Средний возраст больных составил  $50,6 \pm 9,4$  года, что социально значимо ввиду того, что это работоспособный период жизни.

В исследование не были включены больные с декомпенсацией сахарного диабета, тяжелой сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, а также пациенты, получавшие антибактериальную терапию, про- и пребиотики, ингибиторы протонной помпы в течение месяца до момента госпитализации. Изучали признаки мальнутриции: снижение массы тела, индекс массы тела (ИМТ), уровень гемоглобина крови, абсолютное число лимфоцитов, электролитные нарушения [13].

Диагностическими критериями хронического панкреатита являлись: клинические данные (жалобы, анамнез) [14]; результаты методов визуализации (ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) – кальцинаты в структуре ПЖ; изменения протоковой системы; наличие псевдокист [1, 15, 16].

Для оценки ВНПЖ использовали иммуноферментный тест на фекальную эластазу-1. Снижение ее активности в кале ниже 200 мкг/г свидетельствует о развитии ВНПЖ [1, 17]. Больные ХП с ВНПЖ получали ЗФТ.

Концентрацию и спектр КЖК (уксусной, пропионовой, масляной, капроновой, а также изоокислоты) определяли с помощью газожидкостного хроматографического анализа на хроматографе «Кристалл 2000 М» (Хроматек, Россия), включающего автоматизированную программу обработки данных.

### Результаты и обсуждение

В проведенном нами исследовании все больные были разделены на две группы в зависимости от наличия ВНПЖ.

Первую группу составили 26 больных (средний возраст  $48 \pm 8,2$  года, из них 13 мужчин, 13 женщин) с ВНПЖ тяжелой степени по данным иммуноферментного ана-



**Таблица 1. Клиническая характеристика больных хроническим панкреатитом**

Клинические проявления	Первая группа, с ВВПЖ (n = 26), абс. (%)	Вторая группа, без ВВПЖ (n = 14), абс. (%)
Болевой синдром	22 (84,6)	10 (71,4)
Вздутие живота	22 (84,6)	7 (50)*
Диарея (частота стула более трех раз в сутки)	19 (73)	8 (57,14)
Запор (задержка стула более трех дней)	2 (7,6)	2 (11,1)*

\* p < 0,05.

**Таблица 2. Основные показатели нутритивного статуса больных хроническим панкреатитом**

Показатель	Первая группа, с ВВПЖ (n = 26), абс. (%)	Вторая группа, без ВВПЖ (n = 14), абс. (%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		
Нормотрофия (18,5–24,9)	17 (65,3)	4 (28,5)
Гипертрофия (< 25)	6 (23)	10 (71,4)*
Гипотрофия (> 18,5)	3 (11,5)	–
Общий белок, г/л	70,5 ± 2,2	74,9 ± 2,1
Альбумин, г/л	43,3 ± 1,67	44,1 ± 1,69
Калий, ммоль/л	4,2 ± 0,58	4,4 ± 0,48
Натрий, ммоль/л	141,6 ± 1,78	140,6 ± 1,62
Гемоглобин, г/л	141,4 ± 3,14	140,1 ± 3,11
Абсолютное число лимфоцитов, 10 <sup>3</sup> мм <sup>3</sup>	2,12 ± 0,78	2,32 ± 0,66

\* p < 0,05.

**Таблица 3. Концентрация (мг/г) и спектр КЖК в копрофильtrate у больных хроническим панкреатитом и здоровых добровольцев, M ± t**

Показатель	Здоровые добровольцы (n = 22)	Первая группа, с ВВПЖ (n = 26)	Вторая группа, без ВВПЖ (n = 14)
Общий уровень КЖК	10,6 ± 3,1	8,87 ± 2,02	9,64 ± 2,1
Анаэробный индекс	0,754 ± 0,15	1,79 ± 0,96	1,4 ± 0,98
Уксусная кислота	5,8 ± 1,46	3,3 ± 1,29	4,1 ± 1,17
Пропионовая кислота	4,48 ± 0,46	2,17 ± 1,1	2,03 ± 0,8*
Масляная кислота	4,36 ± 0,62	2,08 ± 1,23	2,4 ± 1,9
Изомасляная кислота	0,24 ± 0,12	0,38 ± 0,43	0,32 ± 0,45
Изовалериановая кислота	0,41 ± 0,14	0,53 ± 0,51	0,44 ± 0,59
Валериановая кислота	0,33 ± 0,009	0,32 ± 0,52	0,31 ± 0,42
Изокапроновая кислота	0,002 ± 0,01	0,008 ± 0,08	0,009 ± 0,07
Капроновая кислота	0,14 ± 0,04	0,068 ± 0,28	0,066 ± 0,26

\* p < 0,05 при сравнении группы контроля и второй группы.

лиза (эластаза кала менее 100 мкг/г). Сюда же были включены больные, которым проведено оперативное лечение по поводу хронического кальцифицирующего панкреатита в объеме операции Фрея или Бегера. Больные этой группы получали ЗФТ в соответствии с международными и российскими рекомендациями. Вторая группа состояла из 14 больных с сохраненной внешнесекреторной функцией ПЖ по резуль-

татам иммуноферментного анализа (эластаза кала более 200 мкг/г), средний возраст больных составил 55,5 ± 9,4 года, из них семеро мужчин и семь женщин. Больные этой группы ЗФТ не получали.

Для сравнения спектра и профиля КЖК в копрофильtrate изучены образцы кала 22 здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 43,4 ± 6,2 года, из них 13 женщин и девять мужчин. Больные были сопоставимы по возрасту и полу.

У пациентов ХП обеих групп изучали частоту выявления неспецифических клинических проявлений, наблюдаемых и при развитии избыточного бактериального роста в тонкой кишке, и/или активности толстокишечной микробиоты в условиях измененной функции ПЖ (табл. 1).

При анализе данных (табл. 1) выявлены достоверные различия у больных ХП. Так, в первой группе пациентов (с ВВПЖ) вздутие живота отмечалось достоверно чаще (p = 0,049), а запор – достоверно реже (p = 0,0001) в отличие от больных второй группы (без ВВПЖ).

Частота выявления диареи и болевого синдрома достоверно не различалась, что можно объяснить не только структурными изменениями ПЖ, но и возможными нарушениями в составе кишечной микробиоты, усилением двигательной активности кишечника, изменениями в продукции КЖК, влияющими на всасывание воды и электролитов.

С учетом влияния ВВПЖ на нутритивный статус пациентов изучали его наиболее доступные параметры: ИМТ, лабораторные показатели (общий белок, альбумин, гемоглобин, абсолютное число лимфоцитов, уровни калия, натрия) (табл. 2).

Анализ основных (скрининговых) показателей нутритивного статуса больных ХП выявил, что в обеих группах преобладали больные с нормальной или избыточной массой тела, однако во второй группе (без ВВПЖ) достоверно чаще (p = 0,008) пациенты имели ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (гипертрофию). В первой группе больных (с ВВПЖ) у 11,5% выявлен дефицит массы тела, что может свидетельствовать о скрытом энергодефиците. Однако при анализе соответствующих лабораторных показателей у больных ХП обеих групп не было выявлено достоверных различий и отклонений от референсных значений, что свидетельствует в пользу адекватного всасывания основных нутриентов в просвете кишечника.

С целью исключения патологии верхних отделов пищеварительного тракта проводили эзофагогастродуоденоскопию с осмотром большого дуоденального сосочка. По данным исследования, у больных обеих групп не было выявлено эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, которые могли повлиять на клиническую картину заболевания.

Следующим этапом определяли концентрацию КЖК в копрофильtrate пациентов с ХП и здоровых добровольцев (табл. 3).

Анализ результатов исследования табл. 3 показал, что в обеих группах пациентов с ХП не было выявлено





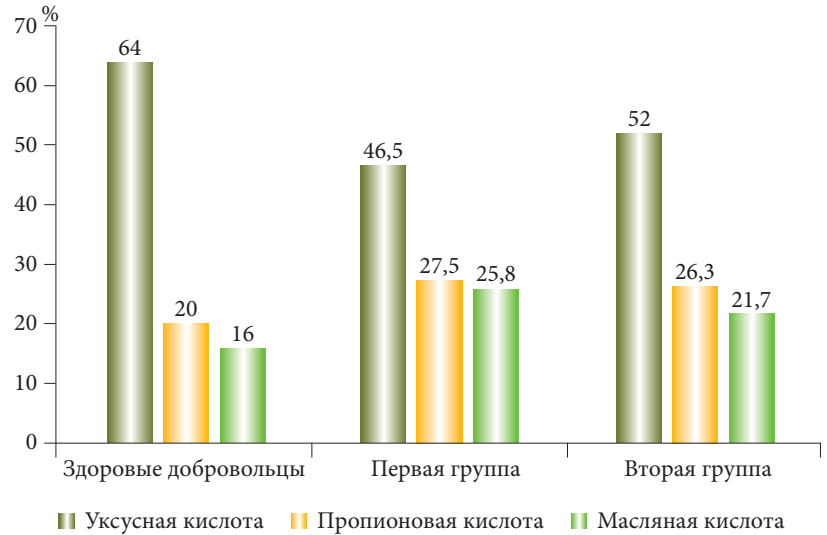
но достоверных различий в концентрации и спектре КЖК, что косвенно может отражать эффективность ЗФТ у больных первой группы (с ВВПЖ) на процессы усвоения нутриентов, а значит, и на метаболическую активность кишечной микробиоты и соответственно приближать ее к спектру второй группы (без ВВПЖ) и здоровых добровольцев.

Однако при сравнении второй группы больных (без ВВПЖ) с группой здоровых добровольцев выявлено достоверное снижение уровня пропионовой кислоты ( $2,03 \pm 0,8$  vs  $4,48 \pm 0,46$  мг/г;  $p = 0,007$ ), что может быть обусловлено уменьшением активности продуцентов пропионовой кислоты или недостаточным поступлением субстратов (сахара, крахмала, гликанов) либо изменением состава секрета ПЖ, что в свою очередь требует дальнейшего изучения.

При изучении соотношения основных метаболитов КЖК у больных ХП первой и второй групп, а также здоровых добровольцев достоверных различий не выявлено, что нами расценено как стабильность состава кишечной микробиоты, ее синтетических свойств (рисунок). Однако достоверное снижение концентрации пропионовой кислоты у пациентов второй группы могло влиять на двигательную активность, степень выраженности диареи, в связи с чем нами был проведен корреляционный анализ в обеих группах больных ХП (табл. 4).

При анализе данных табл. 4 выявлены различные связи: в первой группе больных (с ВВПЖ) получена отрицательная слабая корреляционная связь: чем выраженнее диарея, тем меньше продукция СЗ, а во второй группе (без ВВПЖ), наоборот, – положительная умеренная связь: чем выраженнее диарея, тем больше продукция СЗ, что указывает на разные механизмы диареи.

Проведенное нами исследование позволяет понять, что в патогенезе хронического панкреатита существуют отдельные, не до конца изученные моменты, в частности сложности в дифференциальной диагностике между проявлениями ВВПЖ и избыточным бактериальным ростом при ХП [18]. Тем не менее приоритетной задачей врачей при терапии ВВПЖ является компенсация недостатка ферментов, вырабатываемых железой, в виде назначения ЗФТ. Правильно подобранная ЗФТ способствует стабилиза-



Соотношение основных метаболитов КЖК в копрофильtrate у пациентов с ХП и здоровых добровольцев

Таблица 4. Коэффициент корреляции между показателями выраженности диареи и концентрации пропионовой кислоты в копрофильtrate больных ХП

Коэффициент корреляции	r	p
Первая группа	-0,2	> 0,05
Вторая группа	0,5	> 0,05

ции метаболической активности кишечной флоры, продуцирующие свойства которой вносят свой вклад в энергообеспечение организма, предотвращают дефицит белков и способствуют поддержанию нутритивного статуса.

### Заключение

Таким образом, контроль КЖК копрофильtrate у больных ХП, в том числе на фоне ЗФТ, косвенно доказывает адекватность и эффективность этой терапии. Показатели концентрации и спектра КЖК могут служить дополнительными инструментами для выявления изменений метаболической активности толстокишечной микробиоты как маркера функционального состояния ПЖ при ХП. ☉

### Литература

- Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 2. С. 105–113.
- Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // Ремедиум Приволжье. 2017. № 9. С. 14–24.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 3 (16). С. 118–125.
- Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 2. P. 165–178.
- Singh V.V., Toskes P.P. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment // Curr. Treat. Options Gastroenterol. 2004. Vol. 7. № 1. P. 19–28.



6. Денисенко Т.Л., Перфилова К.М., Ефимова Е.И., Бокарев А.А. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хронических панкреатитах // Медицинский альманах. 2010. № 2 (11). С. 239–241.
7. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... докт. мед. наук. М., 2003.
8. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике // Лечащий врач. 2013. № 2. С. 26–31.
9. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases // J. Gastroenterol. 2017. Vol. 52. № 1. P. 1–8.
10. Jun-Li L., Segovia I., Xiao-Lin Y., Zu-Hua G. Controversial roles of gut microbiota – derived short-chain fatty acids (SCFAs) on pancreatic  $\beta$ -cell growth and insulin secretion // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. № 3. P. 910.
11. Лоранская И.Д., Мулухова Э.В. Состояние микробиоценоза тонкой кишки при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 7. С. 48–52.
12. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M. et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. Vol. 495. № 1. P. 273–279.
13. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // J. Nutr. Ther. 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
14. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C. et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 44. P. 7930–7946.
15. Rana S.S., Bhasin D.K., Rao C. et al. Comparative evaluation of structural and functional changes in pancreas after endoscopic and surgical management of pancreatic necrosis // Ann. Gastroenterol. 2014. Vol. 27. № 2. P. 162–166.
16. Gupta R., Wig J.D., Bhasin D.K. et al. Severe acute pancreatitis: the life after // J. Gastrointest. Surg. 2009. Vol. 13. № 7. P. 1328–1336.
17. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
18. Левченко А.И., Осипенко Ю.В., Кучерявый Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 56–64.

## Spectrum of Short Chain Fatty Acids in Chronic Pancreatitis

Yu.V. Osipenko<sup>1</sup>, T.N. Kuzmina, PhD<sup>1,4</sup>, S.Yu. Silvestrova, PhD<sup>1</sup>, E.A. Dubtsova, MD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>

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

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

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

Contact person: Yulia V. Osipenko, yu.osipenko@mknc.ru

**The aim** was to evaluate the metabolic activity of the colonic microbiota in patients with chronic pancreatitis (CP) as a marker of changes in the functional state of the pancreas.

**Material and methods.** 40 patients (20 men and 20 women) aged 35 to 74 years ( $50.6 \pm 9.4$  years) were examined, 26 patients of which had external secretory pancreatic insufficiency (ESPI), which was confirmed by the data of the elastase test, and 14 patients had no ESPI. The diagnosis of CP was established on the basis of instrumental data. Patients with proven ESPI received enzyme replacement therapy (ERT) in accordance with international and Russian recommendations. The concentration and spectrum of short-chain fatty acids were evaluated by gas-liquid chromatography. The control group consisted of 22 healthy volunteers (13 women and nine men aged  $43.4 \pm 6.2$  years).

**Results.** As a result of the analysis of the profiles of short-chain fatty acids (SCFAs), a significant change in the content of propionic acid was revealed in patients with CP without GNP when compared with a group of healthy volunteers, no differences were found between the groups of patients with CP. These studies indicate a decrease in the activity of certain types of colon microbiota that produce C3 (propionic acid) in patients with CP without ESPI and, accordingly, who did not receive ERT. This, apparently, is due to the violation of the fermentation of individual substrates entering the lumen of the colon.

**Conclusion.** Indicators of the concentration and spectrum of SCFAs can serve as additional tools for detecting changes in the metabolic activity of the colonic microbiota as a marker of the functional state of the pancreas in CP.

**Key words:** chronic pancreatitis, short-chain fatty acids, metabolic activity of the intestinal flora



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ

---

# ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

---

СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ  
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ  
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

23 МАРТА 2022

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

---

МОСКВА-КАЗАНЬ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ИСКУССТВО  
ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛЬНОГО





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

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

## Влияние аглютенной диеты на метаболическую активность кишечной микробиоты у больных целиакией

С.В. Быкова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.А. Сабельникова, д.м.н.<sup>1</sup>, С.Ю. Сильвестрова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
Т.Н. Кузьмина, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.В. Бауло<sup>1</sup>, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Сильвестрова С.Ю. и др. Влияние аглютенной диеты на метаболическую активность кишечной микробиоты у больных целиакией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 60–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-60-65

**Цель** – изучить влияние аглютенной диеты (АГД) на спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кишечнике у больных целиакией.

**Материал и методы.** Обследован 61 больной целиакией, подтвержденной положительными серологическими тестами и гистологическим исследованием слизистой оболочки тонкой кишки, из них было 17 (13,7%) мужчин (медиана возраста – 41 год) и 44 (86,3%) женщины (медиана возраста – 45 лет). В первую группу были включены больные с впервые выявленной целиакией ( $n=21$ ); во вторую группу – пациенты, соблюдающие АГД, осознанно или неосознанно нарушающие ее ( $n=20$ ); третью группу составили пациенты, строго соблюдающие АГД ( $n=20$ ). Длительность диетического лечения больных второй группы составляла от шести месяцев до семи лет, у больных третьей группы – от одного года до восьми лет.

Уровень КЖК в кале определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 М». Контрольную группу составили 22 здоровых добровольца, среди них было 6 (27,3%) мужчин, 16 (72,7%) женщин, медиана возраста составила 42 года ( $Q1-Q3$ : 32–58 лет; Shapiro  $p$ -value < 0,01). Статистический анализ проводили с помощью параметрического и непараметрического методов по программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Общий уровень КЖК в копрофильtrate больных первой группы был несколько выше, чем в группе контроля ( $13,15 \pm 1,52$  vs  $9,8 \pm 2,1$  мг/г;  $p=0,278$ ), анаэробный индекс – достоверно выше ( $1,43 \pm 0,23$  vs  $0,754 \pm 0,15$  мг/г;  $p=0,017$ ), что указывало на повышение метаболической активности анаэробных бактерий. Достоверные различия у больных первой группы и группы контроля были получены в уровнях пропионовой кислоты ( $3,85 \pm 0,62$  vs  $1,65 \pm 0,46$  мг/г;  $p=0,006$ ); изомасляной кислоты ( $0,67 \pm 0,1$  vs  $0,28 \pm 0,1$  мг/г;  $p=0,009$ ) и валериановой кислоты ( $0,83 \pm 0,13$  vs  $0,32 \pm 0,09$  мг/г;  $p=0,002$ ).

У больных второй группы установлено достоверное снижение общего количества КЖК по сравнению с группой контроля ( $4,6 \pm 0,9$  vs  $9,8 \pm 2,1$  мг/г;  $p=0,034$ ). Также во второй группе по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное снижение концентрации уксусной кислоты ( $1,9 \pm 1,2$  vs  $5,36 \pm 1,1$  мг/г;  $p=0,045$ ). Уровень изовалериановой кислоты был повышен во второй группе по сравнению с третьей группой ( $0,66 \pm 0,14$  vs  $0,22 \pm 0,13$  мг/г;  $p=0,04$ ), а уровень концентрации капроновой кислоты был снижен ( $0,05 \pm 0,1$  vs  $0,35 \pm 0,1$  мг/г;  $p=0,04$ ). Эти данные косвенно указывали на уменьшение количества представителей сахаролитической микрофлоры во второй группе.

**Заключение.** При изучении спектра и концентрации КЖК в кале у больных целиакией, находящихся на разных этапах лечения АГД и восстановления слизистой оболочки тонкой кишки, наблюдается тенденция к разнонаправленной метаболической активности толстокишечной микробиоты.

По мере соблюдения АГД уменьшается общий уровень КЖК, происходит сдвиг в соотношении анаэробов и аэробных бактерий, увеличивается уровень изовалериановой кислоты и наблюдается тенденция к повышению изомасляной кислоты, снижается уровень уксусной и капроновой кислот. Для оптимизации лечения больных целиакией требуется дальнейший мониторинг метаболической активности кишечной микробиоты в процессе динамического наблюдения.

**Ключевые слова:** целиакия, короткоцепочечные жирные кислоты, аглютенная диета



## Введение

В патогенезе симптомов целиакии определенную роль играет избыточная микробиота кишечника, росту которой способствует большое количество недопереваренных компонентов пищи [1]. В процессе ее микробного метаболизма в толстой кишке образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) [2]. При изучении спектра и концентрации КЖК кала у больных целиакией, находящихся на разных этапах лечения аглютеновой диетой (АГД) и восстановления слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), наблюдается тенденция к разнонаправленной метаболической активности толстокишечной микробиоты. Для оптимизации лечения больных целиакией требуется дальнейший мониторинг метаболической активности кишечной микробиоты в процессе динамического наблюдения [1, 3].

Правильное соотношение и достаточное количество КЖК необходимо для обеспечения нормальной функции эпителиоцитов тонкой и толстой кишок, иммунной системы, регуляции pH в просвете кишечника, выработки слизи, обеспечения питания эпителиальных клеток [3]. Отдельные виды КЖК, например масляная кислота, играют важную роль в питании и поддержании целостности клеток кишечника, всасывании воды, электролитов, а также оказывают противовоспалительный эффект [1, 4]. Микробиом кишечника помогает осуществлять конечный обмен нутриентов (синтез биологически активных веществ, витаминов и др.), участвовать в микробном пищеварении и формировании иммунной защиты.

С другой стороны, у части больных целиакией даже при восстановлении структуры СОТК сохраняются вздутие, урчание, дискомфорт в животе и диарея. Причиной указанных симптомов может служить избыточная активность условно-патогенной микрофлоры и угнетение отдельных видов микробов, со-

провождающееся дефицитом синтеза КЖК. Поэтому определение спектра и концентрации КЖК в кале может служить одним из методов оценки избыточного бактериального роста [4, 5].

Нарушение метаболической активности кишечной микрофлоры, количества и соотношения КЖК оказывает негативное воздействие на слизистую оболочку кишечника, что может отразиться на процессах полноценного усвоения нутриентов и являться причиной персистенции клинических симптомов.

Известно, что определенный вид и род микробного сообщества синтезирует определенный тип КЖК [2]. На рисунке показаны основные продуценты КЖК и субстраты.

Присутствие или отсутствие глютена в рационе может изменить разнообразие и пропорции микробных сообществ, составляющих микробиоту кишечника. Существует тесная связь между метаболизмом глютена, патофизиологией целиакии и кишечной микробиотой; их взаимодействие определяет здоровье и гомеостаз кишечника [5, 6].

Так как основной этиотропной терапией целиакии является полное исключение из пищевого рациона пшеницы, ржи, ячменя, которые являются питательными субстратами для кишечной микрофлоры, можно предполагать сдвиг в ее видовой и метаболической активности. Поэтому в основе неполного ответа на лечение может лежать не только строгая приверженность АГД, но и определенный дисбаланс кишечной микрофлоры [1, 7–9].

Следовательно, важным условием повышения эффективности лечебно-реабилитационных программ при целиакии может быть мониторинг и коррекция микробиома кишечника и его метаболической активности в условиях безглютеновой диеты [10, 11].

*Цель* – изучить влияние АГД на спектр и концентрацию КЖК кислот в кишечнике у больных целиакией.



Основные продуценты КЖК и образующиеся субстраты



**Таблица 1. Содержание КЖК в копрофильtrate у пациентов с впервые выявленной целиакией и у лиц контрольной группы**

Метаболиты, мг/г	Группа 1 (n = 21)	Группа контроля (n = 22)
Общий уровень	13,15 ± 1,52	9,8 ± 2,1
Анаэробный индекс	1,43 ± 0,23*	0,754 ± 0,15
Уксусная кислота	5,4 ± 1,07	5,36 ± 1,1
Пропионовая кислота	3,85 ± 0,62*	1,65 ± 0,46
Масляная кислота	1,28 ± 0,81	1,35 ± 0,62
Изомасляная кислота	0,67 ± 0,1*	0,28 ± 0,1
Валериановая кислота	0,83 ± 0,13*	0,32 ± 0,09
Изовалериановая кислота	0,57 ± 0,37	0,42 ± 0,14
Капроновая кислота	0,15 ± 0,03	0,14 ± 0,03

\* p < 0,05.

## Материал и методы

В отделении невоспалительной патологии кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова обследован 61 пациент с целиакией. Диагноз подтвержден данными серологических тестов и гистологическим исследованием СОТК, полученной из дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Медиана возраста обследованных больных составила 45 лет (Q1–Q3: 36–61 год; Shapiro p-value < 0,01). Количество мужчин составило 17 (13,7%) человек, медиана возраста – 41 год; женщин – 44 (86,3%), медиана возраста – 45 лет. В исследование были включены только пациенты, не получавшие в течение месяца лечения пробиотиками, антибиотиками и противомикробными препаратами. Контрольную группу из практически здоровых 22 человек составили шестеро мужчин и 16 женщин. Медиана возраста их составила 42 года (Q1–Q3: 32–58 лет; Shapiro p-value < 0,01).

В программе лечения и реабилитации пациентов с целиакией приверженность АГД имеет приоритетное значение. В зависимости от тщательности ее соблюдения больные были разделены на три группы. В первую группу были включены больные с впервые выявленной целиакией (n = 21). Во вторую группу включены больные, придерживающиеся АГД, но осознанно или неосознанно нарушающие ее (n = 20). В третью группу вошли 20 пациентов с ранее установленным диагнозом «целиакия», строго соблюдающие АГД. Длительность диетического лечения больных второй группы составляла от шести месяцев до семи лет, больных третьей группы – от одного года до восьми лет.

Уровень антител к тканевой трансглутаминазе иммуноглобулинов IgA и IgG в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов Orgentec Diagnostics, GmbH с использованием иммуноферментного метода ELISA. Всем больным проводили эзофагогастродуоденоскопию с последующим морфологическим исследованием СОТК для окончательной верификации диагноза. КЖК (уксусную, пропионовую, масляную, валериановую, капроновую, а также их изопробные изомасляную, изовалериановую кислоты) определяли в копрофильtrатах методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл 2000 М» (Хроматек, Россия).

Статистический анализ проводили по программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критериев Шапиро – Уилка. Совокупности количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, описывали при помощи значений медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Различия между группами считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами (p < 0,05).

## Результаты и обсуждение

Для выявления различий и особенностей спектра КЖК у больных с впервые выявленной целиакией (первая группа) определяли общий уровень КЖК, концентрацию уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, валериановой, изовалериановой и капроновой кислот, а также анаэробный индекс (АИ) как отношение концентраций всех КЖК, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты.

В таблице 1 показано содержание КЖК в копрофильtrатах у пациентов с впервые выявленной целиакией (первая группа) и у лиц контрольной группы. Как видно из табл. 1, общий уровень КЖК в копрофильtrате больных с впервые выявленной целиакией (первая группа) оказался несколько выше по сравнению с группой контроля (13,15 ± 1,52 vs 9,8 ± 2,1 мг/г), однако статистической достоверности не выявлено (p = 0,278).

Обнаружено достоверное повышение уровня основных КЖК: пропионовой кислоты (3,85 ± 0,62 vs 1,65 ± 0,46 мг/г; p = 0,006); изомасляной кислоты (0,67 ± 0,1 vs 0,28 ± 0,1 мг/г; p = 0,009) и валериановой кислоты (0,83 ± 0,13 vs 0,32 ± 0,09 мг/г; p = 0,002) по сравнению с группой контроля.

Причиной изменения спектра КЖК за счет пропионовой, валериановой и изокислот могло быть увеличение объема химуса вследствие экссудативной диареи у больных с тотальной атрофией ворсинок СОТК и повышенной метаболической активностью микрофлоры толстой кишки.

Особое внимание мы уделяли АИ – соотношению анаэробных и аэробных микроорганизмов внутри микробного сообщества кишечника. Выявлено достоверное повышение АИ в группе пациентов с впервые выявленной целиакией (первая группа) (1,43 ± 0,23 vs 0,754 ± 0,15 мг/г; p = 0,017), что указывает на повышение у них метаболической активности анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* [11]. Возможным вариантом коррекции выявленных нами нарушений микробиома может быть назначение противомикробных препаратов. Это





будет способствовать купированию кишечных симптомов, связанных с избыточной метаболической активностью бактерий, заселяющих толстую кишку.

Особый интерес представляют изменения профиля и спектра КЖК у больных, соблюдающих АГД. Исключение из рациона белков злаковых, повышенное содержание цельной клетчатки оказывает положительный этиотропный эффект на СОТК, но, с другой стороны, уменьшение поступающего субстрата в просвет толстой кишки может влиять на разнонаправленные изменения метаболической активности отдельных видов толстокишечной микробиоты.

В таблице 2 показаны различия и особенности спектра КЖК у больных целиакией в зависимости от тщательности соблюдения ими АГД.

Из таблицы 2 следует, что у больных, строго соблюдающих диету (группа 2), достоверно снижено общее количество КЖК по сравнению с группой контроля ( $4,6 \pm 0,9$  vs  $9,8 \pm 2,1$  мг/г,  $p = 0,049$ ), в группе больных, допускающих частичное употребление глютеносодержащих продуктов, определяется тенденция к снижению общего уровня КЖК ( $7,74 \pm 1,26$  vs  $9,8 \pm 2,1$  мг/г). В этих же группах выявлены достоверные различия по отдельным видам метаболитов – в концентрации уксусной кислоты ( $1,9 \pm 1,2$  vs  $5,36 \pm 1,1$  мг/г;  $p = 0,04$ ). Концентрация изовалериановой и капроновой кислот достоверно различалась во второй и третьей группах больных соответственно ( $0,66 \pm 0,14$  vs  $0,22 \pm 0,14$  мг/г;  $p = 0,04$ ) и ( $0,05 \pm 0,1$  vs  $0,35 \pm 0,1$  мг/г;  $p = 0,004$ ). Наблюдалась тенденция к повышению изомасляной кислоты во второй группе. Общий уровень КЖК и уровни основных метаболитов достоверно не различались у больных в третьей группе и группе контроля.

### Обсуждение

В результате обследования больных, соблюдающих АГД от полугода до семи лет, установлено изменение состава кишечной микрофлоры по показателям спектра КЖК кала.

Выраженность кишечных симптомов у пациентов с целиакией зависит от количества поступающих растительных субстратов и степени их ферментации, осуществляемой микробами *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Candida*, обладающими протеолитической активностью [12–14].

Пациенты, строго соблюдающие АГД, в основном придерживаются рациона с преобладанием белков животного происхождения, при этом ограничивают потребление комбинированных блюд и клетчатки злаковых, что приводит к уменьшению количества представителей сахаролитической кишечной микрофлоры. Косвенно это подтверждается достоверным снижением концентрации уксусной кислоты у пациентов второй группы по сравнению с пациентами группы контроля ( $1,9 \pm 1,2$  vs  $5,36 \pm 1,1$  мг/г;  $p < 0,05$ ) и статистически значимым повышением уровня изовалериановой и капроновой кислот, а также тенденцией к повышению уровня изомасляной кислоты как основных метаболитов протеолитической микрофлоры по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Содержание КЖК в копрофильтрах пациентов с целиакией в зависимости от приверженности АГД

Метаболиты, мг/г	Вторая группа (n = 20)	Третья группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 22)
Общий уровень	$4,6 \pm 0,9^*$	$7,74 \pm 1,26$	$9,8 \pm 2,1$
Анаэробный индекс	$1,14 \pm 0,7$	$1,54 \pm 0,73$	$0,754 \pm 0,15$
Уксусная кислота	$1,9 \pm 1,2^*$	$3,6 \pm 1,2$	$5,36 \pm 1,1$
Пропионовая кислота	$1,1 \pm 0,84$	$1,8 \pm 0,7$	$1,65 \pm 0,46$
Масляная кислота	$0,79 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,82$	$1,35 \pm 0,62$
Изомасляная кислота	$0,37 \pm 0,17$	$0,28 \pm 0,1$	$0,24 \pm 0,1$
Валериановая кислота	$0,15 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,36$	$0,32 \pm 0,09$
Изовалериановая кислота	$0,66 \pm 0,14^{**}$	$0,22 \pm 0,13$	$0,42 \pm 0,14$
Капроновая кислота	$0,05 \pm 0,1^{**}$	$0,35 \pm 0,1$	$0,14 \pm 0,03$

\*  $p < 0,05$  (при сравнении второй группы с группой контроля).

\*\*  $p < 0,05$  (при сравнении второй и третьей групп).

При целиакии развивается синдром нарушенного всасывания и в толстую кишку поступает большое количество химуса, поэтому в ней повышается активность микробиоты с индивидуальной устойчивостью к влиянию различных факторов (пищевые нагрузки, контакт с компонентами химуса и т.д.). При этом, как было нами показано, возникают определенные сдвиги внутри спектра метаболитов. В частности, достоверно снижается концентрация уксусной и капроновой кислот и повышается уровень изовалериановой кислоты. Уровень КЖК в кале отражает сложный процесс взаимосвязи в организме больного микробиоты его кишечника и особенностей питания [2, 15]. При целиакии происходит полная или частичная атрофия ворсинок СОТК, степень выраженности которой обуславливает формирование клинических проявлений заболевания, синдромов мальабсорбции и эксудативной диареи. Для этих процессов характерно значительное повышение объема химуса, который усиленно метаболизируется кишечной микрофлорой. При наличии значительного количества субстрата для его ферментации сахаролитическая микрофлора толстой кишки продуцирует большое количество метаболитов, что подтверждается повышением в кишечнике общего количества КЖК. Ускоренный пассаж по кишечнику, обусловленный патогенетическими механизмами целиакии, также способствует изменению состава микробного сообщества [1, 16, 17]. Измененный спектр и концентрация КЖК отражают состав микроорганизмов в основном в толстой кишке. Однако концентрация КЖК в фекалиях также зависит от наличия ферментируемых субстратов.

У больных целиакией с впервые установленным диагнозом, еще не исключивших из рациона глютен, наблюдается активизация сахаролитической флоры, что подтверждается достоверными различиями по уровню пропионовой, изомасляной и валериановой кислот по сравнению с группой контроля. Эти результаты соответствуют данным I. Bertini и соавт., свидетельствующим об измененном микробном пейзаже больных целиакией, причем для устранения дисбиотических явлений, по мнению авторов, требуется более года [18]. Измененное соотношение КЖК у больных с впервые



выявленной целиакией до начала лечения, возможно, влияет на тяжесть клинических проявлений и в процессе динамического наблюдения требует коррекции. Так, некоторые авторы указывают на значимое влияние концентрации пропионовой кислоты на состояние энтероцитов [19].

АГД является диетой, при которой нарушается соотношение основных нутриентов: повышается содержание жиров и снижается потребление клетчатки, в связи с чем возникает большая вероятность развития избыточного бактериального роста в тонкой кишке [8, 20, 21].

В дополнение к сказанному заметим, что АГД как таковая может быть связана с потенциально опасными изменениями в микробиоте, такими как уменьшение богатства микробиоты, уменьшение количества бифидобактерий, лактобактерий, а также *Faecalibacterium prausnitzii* и увеличение количества *Proteobacteria* [10]. Исключение из рациона глютена ведет к восстановлению структуры СОТК, нормализации работы пищеварительно-транспортного конвейера, обеспечивающего ассимиляцию пищевых веществ. В то же время одними из основных субстратов, которые подвергаются микробному пищеварению в толстой кишке, являются сложные углеводы, в том числе и растительные белки, входящие в состав злаков. В результате их исключения из рациона может снижаться общая метаболическая активность толстокишечной микробиоты вследствие избирательного уменьшения количества ее отдельных видов.

В частности, наше исследование показало, что у пациентов, строго соблюдающих АГД, статистически достоверно повышается концентрация изовалериановой кислоты по сравнению с пациентами группы контроля, а также снижается концентрация уксусной и капроновой кислот. Вследствие исключения растительных белков глютена из рациона больных, строго соблюдающих АГД, ограничивается поступление субстрата для синтеза уксусной кислоты как одного из важных метаболитов, влияющих на активность микробиоты. Это необходимо учитывать диетологам при составлении рациона больных, находящихся на АГД.

## Заключение

При изучении спектра и концентрации КЖК у больных целиакией, находящихся на разных этапах восстановления СОТК в результате лечения АГД, наблюдается тенденция к разнонаправленной метаболической активности толстокишечной микробиоты.

По мере соблюдения АГД уменьшался общий уровень КЖК, происходил сдвиг в соотношении анаэробов и аэробных бактерий, увеличивался уровень изовалериановой кислоты, наблюдалась тенденция к повышению уровня изомасляной и снижению уровня уксусной и капроновой кислот.

Для оптимизации лечения больных целиакией требуется динамический мониторинг метаболической активности кишечной микробиоты, а при составлении рациона больных, находящихся на АГД, необходимо наблюдение диетолога. ☉

## Литература

1. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
2. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 117. № 5. С. 13–50.
3. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания // РЕМЕДИУМ Приволжье (Гастроэнтерология). 2017. Т. 159. № 9. С. 17–24.
4. Ильченко А.А., Мечетина Т.А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 3. С. 99–106.
5. Nylund L., Hakola S., Lahti L. et al. Diet, perceived intestinal well-being and compositions of fecal microbiota and short chain fatty acids in oat-using subjects with celiac disease or gluten sensitivity // Nutrients. 2020. Vol. 12. № 9. P. 2570.
6. Bascuñán K.A., Araya M., Roncoroni L. et al. Dietary gluten as a conditioning factor of the gut microbiota in celiac disease // Adv. Nutr. 2020. Vol. 11. № 1. P. 160–174.
7. Tjellström B., Högberg L., Stenhammar L. et al. Faecal short-chain fatty acid pattern in childhood coeliac disease is normalised after more than one year's gluten-free diet // Microb. Ecol. Health Dis. 2013. Vol. 24.
8. Vici G., Belli L., Biondi M., Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: a review // Clin. Nutr. 2016. Vol. 35. № 6. P. 1236–1241.
9. Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome // Genome Med. 2016. Vol. 8. № 1. P. 45.
10. De Palma G., Nadal I., Collado M.C., Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 102. № 8. P. 1154–1160.
11. Marasco G., Di Biase A.R., Schiumerini R. et al. Gut microbiota and celiac disease // Dig. Dis. Sci. 2016. Vol. 61. № 6. P. 1461–1472.
12. Thompson T., Dennis M., Higgins L.A. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? // J. Hum. Nutr. Diet. 2005. Vol. 18. № 3. P. 163–169.
13. Tovoli F., Granito A., Negrini G. et al. Long-term effects of gluten-free diet in non-celiac wheat sensitivity // Clin. Nutr. 2019. Vol. 38. № 1. P. 357–363.



14. Viitasalo L., Kurppa K., Ashorn M. et al. Microbial biomarkers in patients with nonresponsive celiac disease // Dig. Dis. Sci. 2018. Vol. 63. № 12. P. 3434–3441.
15. Wacklin P., Laurikka P., Lindfors K. et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109. № 12. P. 1933–1941.
16. Cukrowska B., Sowińska A., Bierła J.B. et al. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota – key players in the pathogenesis of celiac disease // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 42. P. 7505–7518.
17. Bodkhe R., Shetty S., Dhotre D.P. et al. Comparison of small gut and whole gut microbiota of first-degree relatives with adult celiac disease patients and controls // Front. Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 164.
18. Bertini I., Calabrò A., De Carli V. et al. The metabonomic signature of celiac disease // J. Proteome Res. 2009. Vol. 8. № 1. P. 170–177.
19. Al-Lahham S.H., Peppelenbosch M.P., Roelofsen H. et al. Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms // Biochim. Biophys. Acta. 2010. Vol. 1801. № 11. P. 1175–1183.
20. Lee A.R., Ng D.L., Dave E. et al. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet // J. Hum. Nutr. Diet. 2009. Vol. 22. № 4. P. 359–363.
21. Melini V., Melini F. Gluten-free diet: gaps and needs for a healthier diet // Nutrients. 2019. Vol. 11. № 1. P. 170.

### The Effect of the Gluten-Free Diet on the Metabolic Activity of the Intestinal Microbiota in Patients with Celiac Disease

S.V. Bykova, PhD<sup>1,2</sup>, E.A. Sabelnikova, PhD<sup>1</sup>, S.Yu. Silvestrova, PhD<sup>1</sup>, T.N. Kuzmina, PhD<sup>1,2</sup>, E.V. Baulo<sup>1</sup>, A.I. Parfenov, PhD, Prof.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management

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

**The aim** is to study the effect of the gluten-free diet (GFD) on the spectrum of short-chain fatty acids (SCFAs) in the intestine in patients with celiac disease.

**Material and methods.** 61 patients with celiac disease were examined, confirmed by positive serological tests and histological examination of the mucous membrane of the small intestine. Men were 17 (13.7%), median age – 41 years; women – 44 (86.3%), median age – 45 years. The first group included patients with newly diagnosed celiac disease ( $n = 21$ ); the second group included patients who observe GFD, consciously or unconsciously violate it ( $n = 20$ ); the third group consisted of patients who strictly observe GFD ( $n = 20$ ). The duration of dietary treatment of patients of the second group ranged from two hundred months to seven years, in patients of the third group – from one year to eight years. The level of SCFAs in feces was determined by gas-liquid chromatography on the Crystal 2000 M chromatograph. The control group consisted of 22 healthy volunteers, among them were 6 (27.3%) men, 16 (72.7%) women, the median age was 42 years (Q1-Q3: 32–58 years; Shapiro  $p$ -value < 0.01). Statistical analysis was performed using parametric and nonparametric methods according to the Statistica 13.3 program (StatSoft Inc., USA).

**Results.** The total level of SCFAs in the coprofiltrate of patients of the first group was slightly higher than in the control group ( $13.15 \pm 1.52$  vs  $9.8 \pm 2.1$  mg/g;  $p = 0.278$ ), the anaerobic index was significantly higher ( $1.43 \pm 0.23$  vs  $0.754 \pm 0.15$  mg/g;  $p = 0.017$ ), which indicated an increase in the metabolic activity of anaerobic bacteria. Significant differences in patients of the first group and in the control group were obtained in the levels of propionic acid ( $3.85 \pm 0.62$  vs  $1.65 \pm 0.46$  mg/g;  $p = 0.006$ ); isobutyric acid ( $0.67 \pm 0.1$  vs  $0.28 \pm 0.1$  mg/g;  $p = 0.009$ ) and valerian acid ( $0.83 \pm 0.13$  vs  $0.32 \pm 0.09$  mg/g;  $p = 0.002$ ).

In patients of the second group, a significant decrease in the total amount of SCFAs was found compared with the control group ( $4.6 \pm 0.9$  vs  $9.8 \pm 2.1$  mg/g;  $p = 0.034$ ). Also, in the second group, compared with the control group, a significant decrease in the concentration of acetic acid was revealed ( $1.9 \pm 1.2$  vs  $5.36 \pm 1.1$  mg/g;  $p = 0.045$ ). The level of isovaleric acid was increased in the second group compared to the third group ( $0.66 \pm 0.14$  vs  $0.22 \pm 0.13$  mg/g;  $p = 0.04$ ), and the level of capronic acid concentration was reduced ( $0.05 \pm 0.1$  vs  $0.35 \pm 0.1$  mg/g;  $p = 0.04$ ). These data indirectly indicated a decrease in the number of representatives of the saccharolytic microflora in the second group.

**Conclusion.** When studying the spectrum and concentration of SCFAs in the feces of patients with celiac disease who are at different stages of treatment of GFD and recovery of MMSI, there is a tendency to multidirectional metabolic activity of the colonic microbiota.

As the GFD is observed, the overall level of SCFAs decreases, there is a shift in the ratio of anaerobes and aerobic bacteria, the level of isovaleric acid increases and the tendency to increase isobutyric acid decreases, the level of acetic and caproic acids decreases. To optimize the treatment of patients with celiac disease, further monitoring of the metabolic activity of the intestinal microbiota in the process of dynamic observation is required.

**Key words:** celiac disease, short chain fatty acids, gluten-free diet



<sup>1</sup> Омский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>2</sup> Московский  
клинический  
научно-практический  
центр  
им. А.С. Логинова

<sup>3</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

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

# Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики

М.А. Ливзан, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, О.В. Гаус, к.м.н.<sup>1</sup>, С.И. Мозговой, д.м.н.<sup>1</sup>,  
Н.А. Бодунова, к.м.н.<sup>2</sup>, Т.И. Янова<sup>2</sup>, В.В. Полякова<sup>2</sup>, Ю.В. Эмбутниекс, д.м.н.<sup>2</sup>,  
Д.С. Бордин, д.м.н.<sup>2, 3, 4</sup>

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

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 66–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73

*В настоящей публикации обобщены и систематизированы имеющиеся в литературе данные о хроническом аутоиммунном гастрите (ХАГ) с целью увеличения информированности специалистов о современных возможностях диагностики заболевания, в том числе на ранних стадиях. К возможным вариантам клинической манифестации заболевания относятся гастроинтестинальные, гематологические (прежде всего формирование железодефицитной и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии), а также неврологические. Для пациентов с ХАГ характерна коморбидность с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Представлены данные о наиболее информативных серологических маркерах диагностики ХАГ, а также лабораторные тесты для выявления дефицита микронутриентов, сведения о характерных изменениях слизистой оболочки желудка и прогнозе заболевания. Диагноз ХАГ должен основываться на мультидисциплинарном подходе, объединяющем тщательный анализ жалоб пациента с обязательной оценкой нутритивного статуса, результатов серологического, эндоскопического и гистологического методов исследований.*

**Ключевые слова:** хронический аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, нутритивный статус, дефицит витамина В<sub>12</sub>, мегалобластная анемия, нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома желудка

## Введение

Ведущими этиологическими факторами хронического атрофического гастрита (ХАГ) являются инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) и аутоиммунное поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ). Важно отметить, что эти заболевания связаны с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудка. Существуют международный и национальный консенсусы диагностики и лечения инфекции Hр [1–4], однако диагностический поиск аутоиммунного воспаления может быть затруднен. Помимо образования атрофии и увеличения риска ЗНО желудка, аутоиммунного воспаления СОЖ, аутоиммунный гастрит несет дополнительные риски как в отношении новообразований (нейроэндокринных опухолей (НЭО)), так и в отношении дефицита количества микроэлементов с вовлечением других органов и систем. В литературе появляется все больше

данных о результатах отдельных эпидемиологических исследований [5, 6], которые свидетельствуют о том, что клиницисты недооценивают данный фактор развития атрофии, что в свою очередь требует совместных усилий, направленных на повышение осведомленности специалистов о современных диагностических возможностях. Хронический аутоиммунный гастрит – одно из недостаточно описанных аутоиммунных заболеваний (АИЗ). ХАГ – иммуноопосредованное воспалительное заболевание СОЖ, связанное с выработкой аутоантител к париетальным клеткам (ПК) и внутреннему фактору Кастла (ВФК) [7].

## Факторы риска

Как и для большинства АИЗ, этиологический фактор не установлен и в отношении ХАГ. Однако имеются данные о факторах риска, к которым относятся генетические и факторы окружающей

среды. В литературе описано, что риск развития ХАГ связан с некоторыми гаплотипами главного комплекса гистосовместимости [8]. При этом внимание исследователей направлено на изучение роли генов, ассоциированных с коморбидными состояниями и аутоиммунными полигландулярными синдромами (АПС), которые включают ХАГ. К таким маркерам относится аллель *HLA DQA1\*0501*, являющийся фактором риска предрасположенности к развитию ХАГ в рамках АПС второго и третьего типов, сопровождая сахарный диабет, АИЗ щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность и др. [9, 10]. При изучении итальянской популяции выявлено, что аллели *HLA DRB1\*03* и *DRB1\*04* у пациентов с ХАГ связаны с повышенным риском АИЗ щитовидной железы, наличием кишечной метаплазии, тогда как *DRB1\*01 HLA* встречается чаще у здоровых [11]. У финских пациентов гаплотипы *DRB1\*04* и *DQB1\*03* ассоциированы с ХАГ, а аллель *B8-DRB1\*03* описан у здоровых финнов [12].

В исследовании [13] определена слабая связь между ХАГ и *HLA-DR5*. В одной из последних обзорных публикаций сообщается о том, что пациенты с ХАГ и пернициозной анемией в сочетании с аутоиммунными эндокринными заболеваниями имели повышенную частоту гаплотипов *HLA-B8*, *HLA-B18* и *HLA-Bw\*15*, тогда как у лиц без аутоиммунных эндокринных заболеваний повышена частота встречаемости *HLA-B7* и *HLA-B12* [7].

ХАГ чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 3:1) и у лиц старше 60 лет, хотя недавно опубликованное шведское проспективное исследование показало более высокую заболеваемость в возрастной группе от 35 до 45 лет [14]. Роль инфекционных агентов как провоцирующих факторов развития заболеваний обсуждается. Было показано, что уровень обнаружения ХАГ выше среди детей, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр [15]. Роль Нр в развитии ХАГ трактуется противоречиво. Некоторые авторы, полагаясь на гипотезу о существовании молекулярной мимикрии между антигенами Нр и Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФазой ПК, настаивают на том, что инфекция является триггером заболевания у генетически предрасположенных людей; другие, ссылаясь на неоднородность таких данных в эпидемиологических исследованиях, опровергают эту связь [16–19].

## Клиническое проявление

ХАГ может протекать бессимптомно или характеризоваться наличием неспецифических желудочно-кишечных симптомов, поэтому заболевание длительное время остается недиагностированным [20]. По мере прогрессирования заболевания и развития атрофии СОЖ возникают различные гематологические и психоневрологические нарушения. Сообщается, что при первичном диагнозе гематологические проявления встречаются у 37% пациентов, а неврологические – менее чем в 10% случаев [21]. Список возможных клинических проявлений ХАГ представлен в табл. 1 [22].

### Желудочно-кишечные симптомы

Хронический гастрит, независимо от его этиологии, является морфологическим диагнозом. Однако при опросе у ряда пациентов можно обнаружить определенные желудочно-кишечные симптомы. Было показано, что более 55% пациентов с ХАГ имеют сопутствующие проявления функциональной диспепсии в виде постпрандиального дистресс-синдрома [23]. Изжога и регургитация присутствуют у 24 и 12% пациентов с ХАГ [24]. В то же время, согласно данным 24-часовой рН-импедансометрии, не кислотные рефлюксы чаще встречаются среди лиц с ХАГ, поэтому использование антисекреторных препаратов, как правило, неоправданно и клинически неэффективно [25]. Для ХАГ характерно снижение всасывания микроэлементов, в первую очередь витамина В<sub>12</sub> и железа, с развитием симптомов их дефицита, что может помочь в идентификации таких пациентов (табл. 2).

### Дефицит витамина В<sub>12</sub> (кобаламина)

ВФК синтезируется ПК желудка. Витамин В<sub>12</sub> всасывается в дистальных отделах тонкой кишки после того, как он связывается с ВФК. Кобаламин образует депо в печени, запасов которого хватает на 4–5 лет даже после полного прекращения приема витаминов. Таким образом, длительный дефицит В<sub>12</sub> может быть компенсирован без клинических проявлений. Витамин В<sub>12</sub> действует как кофактор в различных метаболических процессах, включая реакцию превращения гомоцистеина в метионин, который лежит в основе синтеза пуриновых оснований, необходимых для построения ДНК. Этим объясняется отрицательное влияние дефицита витамина В<sub>12</sub> на кроветворение, при котором заболевание характеризуется образованием клеток эритроидного происхождения

Таблица 1. Основные клинические проявления аутоиммунного гастрита (адаптировано из Massironi et al., 2019)

Гематологические проявления	Гастроэнтерологические проявления	Психоневрологические проявления
Макроцитарная анемия Макроцитоз, не связанный с анемией Железодефицитная анемия Гемолитическая анемия Панцитопения Лейкемоидные реакции Тромбоз, связанный с гипергомоцистеинемией	Симптомы диспепсии, ассоциированные с моторными нарушениями Гастроэзофагеальный рефлюкс	Периферическая полинейропатия Миелопатия Нейропатия зрительного и/или слухового нерва Вегетативная дисфункция Депрессия Когнитивные нарушения

Таблица 2. Дефицит микронутриентов при аутоиммунном гастрите: распространенность, механизмы развития, клинические проявления (адаптировано из Cavalcoli et al., 2017)

Микронутриент	Частота развития	Механизмы развития	Проявления
Витамин В <sub>12</sub>	37–69%	Снижение продукции ВФК ПК тела желудка и снижение всасывания витамина В <sub>12</sub> в подвздошной кишке	Гематологические, гастроэнтерологические, психоневрологические нарушения
Железо	52%	Наличие эрозивного поражения слизистой оболочки и возможная скрытая кровопотеря, сопутствующее инфицирование Нр и конкуренция бактерии за пищевое железо, гипохлоргидрия и повышение синтеза гепсидина на фоне сопутствующего воспалительного процесса	Микроцитарная анемия
Витамин С	Неизвестна	Разрушение аскорбиновой кислоты в желудке из-за повышенного рН (гипо-, ахлоргидрии) и сопутствующего избыточного бактериального роста в тонкой кишке	Снижение антиоксидантной защиты, иммунитета, синтеза белка
Кальций	Неизвестна	В условиях гипо-, ахлоргидрии снижаются растворение, ионизация и всасывание солей кальция	Остеопения/остеопороз
Витамин D	12,1%	Не установлен	Вторичный гиперпаратиреоз, остеопения/остеопороз, снижение иммунитета, повышенный риск развития АИЗ

в костном мозге или их преждевременным разрушением (неэффективный эритропоэз) и развитием мегалобластной анемии. Классическими проявлениями анемического синдрома являются слабость, утомляемость, головокружение, гипотензия и компенсаторная тахикардия, а также одышка во время нагрузки. Еще одно последствие дефицита витамина В<sub>12</sub> – невропатия, поскольку витамин В<sub>12</sub> необходим для синтеза миелиновых оболочек нервных окончаний, которые обеспечивают проведение нервных импульсов. Следует отметить, что неврологические нарушения можно выявить даже при отсутствии гематологических изменений [26]. Специфическое поражение нервной системы при дефиците витамина В<sub>12</sub> называется «фуникулярный миелоз». Наиболее частыми сенсорно-моторными периферическими полинейропатиями (25% случаев) являются онемение кистей и стоп (синдром перчаток и чулок), покалывание в дистальных отделах кистей и стоп. Реже (1–2%) наблюдаются спастический парез, сенсорная атаксия, нарушение зрения или слуха, неустойчивая походка, нарушения мочеиспускания, изменения сухожильных и экстрапиримидных рефлексов. Также могут наблюдаться когнитивные нарушения, апатия и депрессия [18]. Патогномоничным для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии является развитие атрофического глоссита Хантера с наличием малинового «лакированного» языка. Часто пациенты жалуются на ощущение жжения на кончике языка. Объективно обращают на себя внимание яркий малиновый цвет, гладкость сосочков, отпечатки зубов на боковых поверхностях языка.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> приводит к увеличению концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, что пропорционально выраженности дефицита В<sub>12</sub> [27]. Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая синтезируется из метионина в цикле реметилирования, что также требует присутствия витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в качестве кофакторов. Повышенные концентрации гомоцистеина в плазме считаются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также играют важную роль в развитии деменции, сахарного диабета и почечной недостаточности. Доказано прямое токсическое действие гомоцистеина на эндотелиальные клетки и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях гипергомоцистеинемии, приводящей к прогрессирующему повреждению интимы сосудистой стенки [23]. Клиническое значение гипергомоцистеинемии и частота ее ассоциации с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХАГ еще предстоит оценить.

#### Дефицит железа

Железодефицитная анемия выявляется у 52% пациентов с ХАГ. В 35–58% случаев она предшествует развитию В<sub>12</sub>-дефицитной анемии и в настоящее время считается наиболее частым гематологическим проявлением заболевания [28, 29]. Желудок играет важную роль в метаболизме железа. Превращение Fe<sup>3+</sup> в Fe<sup>2+</sup> происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты. В связи с этим атрофический гастрит тела желудка рассматривается как возможная



причина дефицита железа. Недостаток железа и микроцитарная анемия могут быть самостоятельным проявлением аутоиммунного гастрита. Были проведены исследования по изучению причин недостатка железа у пациентов с анемией неясной этиологии: на долю ХАГ приходилось 20–27% [30]. Стоит отметить, что у этих больных отмечается рефрактерность к терапии пероральными препаратами железа (71%). Недостаток железа дополняет клинику анемии следующими симптомами: сухость, шелушение кожи, ломкость и выпадение волос, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии.

#### Сопутствующие заболевания (коморбидность)

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность сопутствующих АИЗ у пациентов с ХАГ достигает 40%, наиболее частыми нарушениями являются заболевания щитовидной железы, сахарный диабет первого типа, витилиго, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный гепатит, миастения, болезнь Шегрена и др. [23]. Спектр АИЗ, связанных с ХАГ, представлен в табл. 3 [22].

#### Диагностические подходы

Золотого стандарта диагностики ХАГ не существует, поэтому диагноз устанавливается на основании совокупности данных обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

#### Лабораторные методы

Серологические методы исследования не являются самостоятельным диагностическим инструментом, так как не обладают высокой специфичностью и чувствительностью по отношению к ХАГ. Таким образом, антитела к ПК считаются высокочувствительным маркером и обнаруживаются у 80–90% пациентов с ХАГ, но они также могут присутствовать у 7,8–19,5% здоровых взрослых людей и у лиц, инфицированных *Нр* или имеющих другие АИЗ, такие как

сахарный диабет первого типа и аутоиммунный тиреоидит [31, 32]. Определение антител к ПК методом иммунофлуоресценции увеличивает чувствительность теста на 30%. Следует отметить, что на более поздних стадиях заболевания, по мере прогрессирования атрофии СОЖ, антитела к ПК могут не обнаруживаться [29]. Антитела к ВФК более специфичны для ХАГ (98,6%), но их чувствительность невысока (30–60%) [33, 34]. В то же время было обнаружено, что антитела к ВФК хорошо коррелируют с атрофией СОЖ; это было выявлено при гистологическом исследовании образцов гастробиопсии [35].

Атрофия и потеря функциональной активности ПК тела желудка с развитием гипо- или ахлоргидрии приводят к гиперплазии гастрин-продуцирующих клеток антрального отдела желудка и гипергастринемии, а также к снижению выработки пепсиногена I. Соотношение пепсиногена I к пепсиногену II снижается, что наряду с гипергастринемией является характерным признаком ХАГ [29]. Эти показатели включены в тест GastroPanel (Biohit, Финляндия), получивший образное название «серологическая биопсия» [36, 37]. Снижение уровня пепсиногена I менее 30 мкг/л и соотношение пепсиногена I/пепсиноген II менее трех в сочетании с повышением уровня гастрин-17 более чем на 30 пмоль/л помогает при выявлении бессимптомных пациентов с ХАГ на стадии атрофии [38]. В этом случае чувствительность метода составляет 74,5%, а специфичность может достигать 100%. Определение хромогранина А в сыворотке крови, уровень которого коррелирует со степенью гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток, можно рассматривать как вспомогательный маркер для оценки риска образования НЭО ЖКТ [39–42]. Чувствительность и специфичность хромогранина А как возможного маркера НЭО низкие, поэтому результат его определения следует оценивать с учетом клинической картины и данных гистологического исследования. Например, концентрация

Таблица 3. Аутоиммунные заболевания, связанные с аутоиммунным гастритом (адаптировано из Massironi et al., 2019).

Заболевание	Сила ассоциации
Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и болезнь Грейвса	Высокая (несколько когортных исследований, два перекрестных исследования и два исследования «случай – контроль»)
Сахарный диабет первого типа	Средняя (одно исследование «случай – контроль» и несколько когортных исследований)
Витилиго	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Алопеция	Умеренная (несколько когортных исследований)
Целиакия	Умеренная (несколько когортных исследований)
Миастения гравис	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Диффузные заболевания соединительной ткани	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Первичный билиарный холангит	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Первичный склерозирующий холангит	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Аутоиммунный гепатит	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Болезнь Аддисона	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Первичная недостаточность яичников	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Первичный гипопаратиреоз	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Синдром Ламберта – Итона	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Красный плоский лишай полости рта	Низкая (единичные клинические наблюдения)

хромогранина А может увеличиваться у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, гепатоцеллюлярной карциномой, неалкогольной жировой болезнью печени, почечной недостаточностью и при длительном применении ингибиторов протонной помпы [43, 44].

Обобщенные данные по лабораторным маркерам ХАГ представлены в табл. 4.

#### Эндоскопическое исследование

Эндоскопическое исследование играет важную роль в диагностике атрофического гастрита. На начальных этапах развития ХАГ эндоскопическая картина может быть не изменена или соответствовать минимальным воспалительным изменениям, преимущественно локализованным в теле желудка. Макроскопически СОЖ у пациентов с ХАГ тоньше, чем в норме, со сглаживанием рельефа и исчезновением складок, наличием хорошо просматриваемых сосудов подслизистого слоя желудка. По мере прогрессирования атрофии желез происходит неравномерно выраженное уплотнение рельефа слизистой оболочки в области тела и дна желудка. При такой макроскопической картине рекомендован забор биопсийного материала из разных участков СОЖ.

Диагностическая ценность эндоскопических признаков ХАГ зависит от метода исследования. Так, чувствительность и специфичность эндоскопии в белом свете для выявления атрофии СОЖ не превышают 70–74%, тогда как при узкоспектральной эндоскопии достигают 95–98,5% [45]. Более того, узкоспектральная эндоскопия позволяет провести детальный осмотр СОЖ, значительно повышая эффективность

диагностики предраковых изменений и облегчая эндоскописту выбор наиболее подозрительных на кишечную метаплазию или дисплазию участков для взятия гастробиоптатов.

#### Морфологическое исследование

Гистологическое исследование является золотым стандартом для диагностики хронического гастрита, а также для оценки наличия и степени тяжести воспаления и атрофии. Процесс трансформации слизистой оболочки можно разделить на три фазы. На первой, начальной стадии происходят диффузная или мультифокальная инфильтрация пластинок, воспаление слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками вплоть до образования выраженной инфильтрации и поражения всей толщины слизистой оболочки, часто с примесью эозинофилов и тучных клеток. Гиперплазия ПК также характерна и отражает состояние гипергастринемии. На этом этапе кишечная метаплазия очаговая и встречается редко [46, 47]. Во вторую, развернутую стадию развивается выраженная атрофия кислотопродуцирующих желез, характерная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с уменьшением высоты желез и увеличением соотношения высоты кровно-ямочного слоя к железистому компартменту. Распространенность кишечной метаплазии выше, чем в предыдущей фазе, но основную роль в перестройке СОЖ играет псевдопилорическая метаплазия. Именно данный тип метаплазии, с формированием желез, напоминающих железы антрального отдела, в последние годы связывают с отдельным феноменом – клеточной линией с экспрессией спаз-

Таблица 4. Лабораторные маркеры ХАГ

Показатель	Значение	Комментарии
Антитела к ПК	↑	Обнаруживаются у 80–90% пациентов с ХАГ, однако они также могут присутствовать и у 7,8–19,5% здоровых взрослых людей, а также у лиц, инфицированных Нр или имеющих другие АИЗ. На поздних стадиях заболевания по мере прогрессирования атрофии СОЖ могут не определяться
Антитела к ВФК	↓	Специфичность – 98,6%, чувствительность – 30–60%. Коррелируют с атрофией СОЖ
Пепсиноген I	↓	Вырабатывается главными клетками тела желудка. Снижение показателя свидетельствует о наличии атрофии слизистой оболочки тела желудка. Сывороточный уровень понижается пропорционально выраженности атрофии
Пепсиноген II	Не изменен	Вырабатывается преимущественно в антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке, поэтому при ХАГ не изменяется
Пепсиноген I/ пепсиноген II	↓	Линейно уменьшается по мере увеличения выраженности атрофии желез тела желудка
Гастрин-17	↑	Вырабатывается гастрин-продуцирующими клетками антрального отдела желудка. При снижении кислотопродукции на фоне атрофии желез тела желудка повышается по механизму отрицательной обратной связи
Хромогранин А	↑	Коррелирует со степенью гиперплазии ECL-клеток в условиях гипо-, ахлоргидрии. Чувствительность и специфичность как маркера НЭО составляют от 45 до 95% соответственно

молитического пептида (SPEM). Появление данной клеточной перестройки ассоциировано с повышением риска развития рака желудка кишечного типа у пациентов с ХАГ. В этой фазе благодаря наличию выраженных атрофических изменений с селективным вовлечением желез тела желудка морфологическая картина уже становится патогномичной. Однако установление наличия антител к ПК и внутреннему фактору также остается необходимым для подтверждения диагноза.

В конечной стадии заболевания присутствует выраженная атрофия кислотопродуцирующих желез с развитием фовеолярной гиперплазии, появлением гипермукоидизированных клеток, формированием гиперпластических полипов и увеличением площади распространенности пилорической (псевдопилорической), панкреатической и кишечной метаплазии. Толщина мышечной пластинки слизистой оболочки может быть увеличена в 3–4 раза. В данной стадии ПК трудно диагностируются, воспалительная инфильтрация минимальная или отсутствует, могут оставаться отдельные скопления лимфоидных клеток [47].

Для стратификации риска развития рака желудка у пациента с хроническим гастритом предложена система морфологической оценки изменений СОЖ Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA). В соответствии с протоколом забора биопсийного материала по данной системе, подразумевается взятие пяти биоптатов, при исследовании которых определяются показатели степени и стадии хронического гастрита, под степенью понимается выраженность инфильтрации собственной пластинки СОЖ воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными лейкоцитами), под стадией – наличие атрофических изменений, в том числе кишечной метаплазии [48]. Необходимо подчеркнуть, что с нарастанием стадии хронического гастрита увеличивается вероятность развития аденокарциномы желудка: так, у пациентов с III–IV стадией риск возрастает в 5–6 раз. Кроме того, повышенный риск рака желудка отмечается среди лиц с неполной (толстокишечной) и/или распространенной кишечной метаплазией СОЖ [49, 50]. В течение развернутой и конечной стадий заболевания вследствие гипергастринемии происходит стимуляция пролиферации нейроэндокринных ECL-клеток тела желудка.

Нейроэндокринные опухоли желудка, ассоциированные с гиперплазией ECL-клеток, встречаются у 5–8% пациентов с аутоиммунным гастритом и составляют от 70 до 80% от всех НЭО желудка. Обычно для таких опухолей характерен хороший прогноз: пятилетняя выживаемость составляет более 95% пациентов. Это значительно отличается от прогноза более агрессивных опухолей спорадического типа, для которых характерна пятилетняя выживаемость менее 35%. Подобное обстоятельство диктует необходимость тщательного соблюдения протоколов исследования биопсийно-операционного материала в патологоанатомической практике, в частности, обязательно отражать состояние слизистой оболочки, ставшей фоном для развития опухоли.

### Заключение

Представленные в настоящей публикации данные свидетельствуют о важности реализации современных диагностических возможностей для как можно более ранней идентификации пациентов с ХАГ.

Безусловно, многие вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинических особенностей, диагностических критериев и тактики ведения пациентов с ХАГ, нуждаются в дальнейшем изучении. С клинической точки зрения ХАГ часто проявляется анемией, вызванной дефицитом витамина B<sub>12</sub> или железа. Полинейропатия и различные психоневрологические проявления, наличие других АИЗ в анамнезе также должны насторожить клинициста в отношении возможного наличия ХАГ, особенно у лиц женского пола.

Атрофия слизистой оболочки тела желудка как следствие аутоиммунного воспаления относится к предраковым изменениям и повышает риск развития аденокарциномы, а длительная гипо- и ахлогридия ассоциированы с повышением уровня гастрин в сыворотке крови – гормона, стимулирующего пролиферацию и гиперплазию ECL-клеток, что в свою очередь может способствовать развитию НЭО СОЖ. Внедрение и применение диагностических тестов, особенно в группе риска по отношению к ХАГ (лица женского пола с анемическим синдромом и/или наличием других АИЗ), необходимо для своевременного выявления данной категории больных с целью последующего динамического наблюдения и осуществления мер профилактики рака желудка и НЭО. ☉

### Литература

1. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
2. *Sugano K, Tack J, Kuipers E.J. et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.



4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 138. № 2. С. 3–21.
5. Coati I, Fassan M, Farinati F et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 42. P. 12179–12189.
6. Massironi S, Federica C, Roberta E.R. et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 168. № 5. P. 755–761.
7. Lenti M.V, Rugge M, Lahner E. et al. Autoimmune gastritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2020. Vol. 6. № 1. P. 56.
8. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: modern diagnostic principles // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11. № 11. P. 2113.
9. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 43–52.
10. Валитова Э.Р., Янова Т.И., Полякова В.В. и др. Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 62–70.
11. Lahner E, Spoletini M, Buzzetti R. et al. HLA-DRB1\*03 and DRB1\*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 12. P. 854–859.
12. Oksanen A.M., Haimila K.E., Rautelin H.I., Partanen J.A. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 3. P. 354–358.
13. Ungar B., Mathews J.D., Tait B.D., Cowling D.C. HLA-DR patterns in pernicious anaemia // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1981. Vol. 282. № 6266. P. 768–770.
14. Song H., Held M., Sandin S. et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. № 9. P. 1592–1600.
15. Вольнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // Детская гастроэнтерология. 2005. № 3. С. 33–37.
16. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H. et al. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2021. Vol. 54. № 3. P. 359–369.
17. Faller G., Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia // Virchows Arch. 2005. Vol. 446. № 1. P. 1–9.
18. D'Elis M.M., Appelmelk B.J., Amedei A. et al. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry // Trends Mol. Med. 2004. Vol. 10. № 7. P. 316–323.
19. Claey's D., Faller G., Appelmelk B.J. et al. The gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 340–347.
20. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A. et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis // Acta Biomed. 2018. Vol. 89. № 8-S. P. 88–92.
21. Kalkan C., Soykan I. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis // Geriatr. Gerontol. Int. 2017. Vol. 17. № 7. P. 1090–1095.
22. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective // Autoimmun. Rev. 2019. Vol. 18. № 3. P. 215–222.
23. Carabotti M., Lahner E., Esposito G. et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study // Medicine. 2017. Vol. 96. № 1. P. e5784.
24. Miceli E., Lenti M.V., Padula D. et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 7. P. 812–814.
25. Tenca A., Massironi S., Pugliese D. et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring // Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 28. № 2. P. 274–280.
26. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y. et al. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 12. P. 1343–1352.
27. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 166. № 4. P. 496–513.
28. Hershko C., Ronson A., Souroujon M. et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion // Blood. 2006. Vol. 107. № 4. P. 1673–1679.
29. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 4. P. 563–572.
30. Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D. et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia // Haematologica. 2005. Vol. 90. № 5. P. 585–595.
31. Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 459–462.
32. Rusak E., Chobot A., Krzywicka A., Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance // Adv. Med. Sci. 2016. Vol. 61. № 2. P. 175–179.

33. Lahner E., Norman G.L., Severi C. *et al.* Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 8. P. 2071–2079.
34. Bizzaro N., Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 565–568.
35. Antico A., Tampoia M., Villalta D. *et al.* Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. P. 520970.
36. Lombardo L., Leto R., Molinaro G. *et al.* Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 9. P. 1327–1332.
37. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. *et al.* Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. № 9. P. 1036–1041.
38. McNicholl A.G., Forné M., Barrio J. *et al.* Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 26. № 9. P. 941–948.
39. Baudin E., Bidart J.M., Bachelot A. *et al.* Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. Suppl. 2. P. 79–82.
40. Zhang C., Huang Y., Long J. *et al.* Serum chromogranin A for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its association with tumour expression // *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17. № 2. P. 1497–1504.
41. Wang Y.H., Yang Q.C., Lin Y. *et al.* Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm // *Medicine.* 2014. Vol. 93. № 27. P. e247.
42. Tian T., Gao J., Li N. *et al.* Circulating chromogranin, A as a marker for monitoring clinical response in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 5. P. e0154679.
43. Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G. *et al.* Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 3. P. 443–448.
44. Massironi S., Fraquelli M., Paggi S. *et al.* Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Dig. Liver Dis.* 2009. Vol. 41. № 1. P. 31–35.
45. Kato M., Uedo N., Toth E. *et al.* Differences in image-enhanced endoscopic findings between *Helicobacter pylori*-associated and autoimmune gastritis // *Endosc. Int. Open.* 2021. Vol. 9. № 1. P. E22–E30.
46. Stolte M., Baumann K., Bethke B. *et al.* Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands // *Z. Gastroenterol.* 1992. Vol. 30. № 10. P. 729–735.
47. Itsuno M., Watanabe H., Iwafuchi M. *et al.* Multiple carcinoids and endocrine cell micronests in type A gastritis. Their morphology, histogenesis, and natural history // *Cancer.* 1989. Vol. 63. № 5. P. 881–890.
48. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2019.
49. Zullo A., Hassan C., Romiti A. *et al.* Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 30–36.
50. Vannella L., Lahner E., Osborn J. *et al.* Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 1042–1050.

### Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles

M.A. Livzan, PhD, Prof.<sup>1</sup>, O.V. Gaus, PhD<sup>1</sup>, S.I. Mozgovoj, PhD<sup>1</sup>, N.A. Bodunova, PhD<sup>2</sup>, T.I. Yanova<sup>2</sup>, V.V. Polyakova<sup>2</sup>, Y.V. Embutnieks, PhD<sup>2</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University

<sup>2</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

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

*This publication summarizes and systematizes the data available in the literature on chronic autoimmune gastritis (CAG) in order to increase the awareness of specialists about the modern possibilities of diagnosing the disease, including in the early stages. Possible variants of the disease clinical manifestation include gastrointestinal, hematological (primarily, the formation of iron deficiency and B<sub>12</sub>-deficiency anemia), as well as neurological. Patients with CAG are characterized by comorbidity with other autoimmune diseases. Presented the data on the most informative serological markers of the diagnosis of CAG, as well as laboratory tests to detect micronutrient deficiency, information about characteristic changes in the gastric mucosa and the prognosis of the disease. The diagnosis of CAG should be based on a multidisciplinary approach that combines a thorough analysis of patient complaints with a mandatory assessment of nutritional status, the results of serological, endoscopic and histological methods of research.*

**Key words:** chronic autoimmune gastritis, atrophic gastritis, nutritional status, vitamin B<sub>12</sub> deficiency, megaloblastic anemia, neuroendocrine tumors, gastric adenocarcinoma

# Вопросы вакцинопрофилактики инфекции SARS-CoV-2 при хронических заболеваниях печени

Е.В. Винницкая, д.м.н., А.Н. Иванов, Ю.Г. Сандлер, к.м.н.

Адрес для переписки: Антон Николаевич Иванов, gastro.dr.ivanov@gmail.com

Для цитирования: Винницкая Е.В., Иванов А.Н., Сандлер Ю.Г. Вопросы вакцинопрофилактики инфекции SARS-CoV-2 при хронических заболеваниях печени // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-74-78

*Вакцинопрофилактика инфекции SARS-CoV-2 является очевидной и значимой составляющей борьбы с пандемией COVID-19. Особенно важна вакцинация групп пациентов, имеющих ослабленный иммунологический ответ на вакцину, таких как пациенты с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Вследствие постоянно обновляющихся данных врачи общей практики могут упускать из профессионального поля зрения особенности иммунизации пациентов с ХЗП.*

*Цель – осветить современные представления по вопросам иммунизации пациентов с ХЗП различной этиологии, рассмотреть возможные риски вакцинации, обозначить перспективы дальнейших исследований в этой области.*

*Заключение. Всем больным ХЗП, независимо от этиологии и стадии заболевания, рекомендована вакцинация от COVID-19, которая снижает риск декомпенсации как основного, так и сопутствующих хронических заболеваний, наступления неблагоприятных исходов и приводит к формированию коллективного иммунитета населения.*

**Ключевые слова:** *вакцинопрофилактика, вакцины, COVID-19, SARS-CoV-2, хронические заболевания печени*

За время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, благодаря вакцинопрофилактике инфекции SARS-CoV-2 начал формироваться коллективный иммунитет населения. Разработка вакцин против COVID-19 велась намного быстрее, чем разработка любой другой имеющейся вакцины. Менее чем через год ученым удалось разработать вакцины, которые были одобрены для использования во многих странах для защиты населения от SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19. По данным, официально передающимся в ВОЗ, в мире насчитывается 3 432 834 530 человек, прошедших полную вакцинацию, что составляет 44,1% населения Земли [1]. Современные возможности генетики, вирусологии и вакцинологии позволяют создавать достаточно безопасные для человека вакцины, а также исключать потенциально опасные для человека реакции на ранних стадиях их доклинических и клинических исследований. Однако даже при таком подходе нельзя произвести вакцину, которая была бы полностью безопасна для всех групп насе-

ления, в особенности для пациентов, имеющих хронические заболевания различных систем и органов. Таким гражданам может быть выдан медицинский отвод, показания к которому всегда прописаны в инструкции к самой вакцине. Показания к медицинскому отводу должны строго определяться врачом в каждом отдельном случае, а также регулироваться нормативно-правовой базой министерства здравоохранения отдельной страны. В данном обзоре рассмотрены особенности течения COVID-19 у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), значение иммунопрофилактики, наличие возможных показаний к медицинскому отводу для пациентов, имеющих различные ХЗП.

По данным проведенных исследований, пациенты с ХЗП, в особенности в сочетании с другими хроническими заболеваниями, более других пациентов подвержены риску декомпенсации основного заболевания и неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции. Т. Herta и соавт. обобщают патофизиологические механизмы повреждения печени при



инфицировании SARS-CoV-2: это и прямые цитопатические эффекты вируса на гепато- и холангиоциты, гипоксическое поражение печени и иммунная дисрегуляция ввиду гиперпродукции провоспалительных цитокинов и цитокинового шторма, а также лекарственно-индуцированное поражение печени при лечении COVID-19 [2]. По данным зарубежных авторов, у пациентов даже с компенсированным циррозом печени (ЦП) ввиду выраженной цитопении, наличия синдрома цитолиза и холестаза при COVID-19 существенно выше вероятность наступления декомпенсации ЦП [3–5]. Всемирная гастроэнтерологическая организация рекомендует строгое наблюдение за такими пациентами в продолжающийся период пандемии, в том числе и ввиду особо опасного развития острого-на-хроническое повреждения печени (acute-on-chronic liver failure, ACLF) [3, 6]. В исследовании T. Marjot статистически подтверждается превалирование показателя смертности от COVID-19 у пациентов с ЦП по сравнению с пациентами, госпитализированными с различной бактериальной инфекцией (34 против 17%;  $p = 0,03$ ) [7]. Более того, имеются сообщения о манифестации аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП) на фоне перенесенного COVID-19 [8, 9].

При рассмотрении вопроса о необходимости иммунопрофилактики COVID-19 у пациентов с ХЗП необходимо отметить вакцины, существующие на рынке иммунобиологических лекарственных препаратов. По состоянию на 11 ноября 2021 г. в мире насчитываются 24 зарегистрированные вакцины [10]. Все они делятся на четыре основных типа: РНК-вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, инактивированные вакцины, субъединичные вакцины [11].

РНК-вакцины: матричные, модифицированные, инкапсулированные в липосомы – во время эпидемии COVID-19 были первыми, получившими лицензию за рубежом. Основными достоинствами являются: возможность быстрого и широкомасштабного производства; изменение специфичности, которая важна для скорой адаптации вакцины под различные штаммы SARS-CoV-2; высокая антигенность; исключен мутагенез РНК; при производстве не используются куриные эмбрионы или клеточные культуры [12]. Недостатки данных вакцин можно считать ассоциацию с локальным и системным воспалением ввиду индукции интерферона первого типа [13], увеличение проницаемости сосудов за счет снижения плотности эндотелия [14] и способность модулировать такое состояние системы гемостаза, при котором образуются тромбы [15]. К преимуществам рекомбинантных аденовирусных векторных вакцин относятся легкость проникновения вирусного вектора-основы в клетки и естественность, то есть накопление непосредственно в клетках иммунизированного хозяина большого количества иммуногенных белков [16]. К числу известных недостатков векторных вакцин относят потенциальную способность самих векторов быть антигенами, иммунодоминантными и реактогенными [12, 16].

В Российской Федерации для вакцинации против COVID-19 у взрослых лиц зарегистрированы следующие вакцины:

- комбинированная векторная вакцина (Гам-КОВИД-Вак, Спутник V) и как ее вариант Спутник Лайт на основе нереплицирующего аденовирусного вектора со встроенным в него фрагментом S-белка SARS-CoV-2;
- вакцина на основе пептидных антигенов (ЭпиВак-Корона);
- вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная (КовиВак).

Основными задачами каждой вакцины являются формирование устойчивого иммунитета к вирусному агенту, быстрое развитие иммунного ответа и долговременное действие. Нужно отметить преимущество двухкомпонентных вакцин над однокомпонентными. Примером может быть вакцина Гам-КОВИД-Вак, которая состоит из двух аденовирусных векторов, содержащих ген S-белка SARS-CoV-2. Поочередное введение с разницей в три недели позволяет поддержать иммунную память и обойти возможный ранее сформировавшийся иммунитет к первому введенному вирусному вектору [12], следовательно, продлить эффективное действие вакцины.

Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендует осуществлять вакцинацию и ревакцинацию против COVID-19 любой вакциной, зарегистрированной в установленном порядке, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата [17].

Данные о влиянии вакцин против COVID-19 у пациентов с ХЗП пока еще немногочисленны. Очевидно, что невозможно получить долгосрочные данные за такой небольшой срок. Кроме того, этические и практические барьеры не позволяют следить за группой плацебо в течение длительного времени без проведения активной иммунизации и, таким образом, делают невозможным получение данных рандомизированных контролируемых исследований. Более полная информация о действии вакцин и длительности защиты в настоящее время изучается. Однако ввиду более высокого риска связанной с COVID-19 смертности у пациентов с ХЗП Американская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендуют проводить вакцинацию пациентам с ХЗП и факторами риска тяжелой формы COVID-19, в том числе с ЦП, печеночной недостаточностью, гепатобилиарным раком, пациентам с трансплантацией печени [18, 19].

Пациенты, страдающие ХЗП, имеют хорошо известную недостаточность врожденного и адаптивного иммунитета – иммунную дисфункцию, которая предрасполагает к инфекционным осложнениям [20]. Ряд метаанализов показал повышенный риск тяжелой инфекции COVID-19, декомпенсации и смертности у пациентов с ХЗП [21, 22]. Наличие

ЦП является независимым предиктором смертности при COVID-19, а крупные регистры сообщают о летальности до 38,0%, при декомпенсированном циррозе – до 70,0% [23, 24].

У пациентов с ХЗП недостаточность врожденной и адаптивной иммунной систем и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания почек) предрасполагают к ослабленному иммунологическому ответу на вакцинацию, как это выявлено, к примеру, при вакцинации от гепатита В [25]. Поэтому не до конца ясно, будет ли достаточно напряженным иммунный ответ и насколько длительно он будет сохраняться после вакцинации. Важно также определить влияние степени тяжести ХЗП на иммунный ответ. В таблице представлены основные исследования, которые проводятся в настоящее время по вопросам влияния вакцинации против SARS-CoV-2 на ХЗП (таблица).

Анализ результатов исследований, посвященных выявлению возможного влияния вакцин против COVID-19 на пациентов с ХЗП, позволяет установить особенности проведения вакцинации у данной категории пациентов, возможные показания к медицинскому отводу.

Для пациентов с ЦП как на стадии компенсации, так и декомпенсации показания для медицинского отвода от вакцинации против SARS-CoV-2 отсутствуют [18, 19].

Пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С, получающие противовирусную терапию препара-

тами прямого противовирусного действия, также не имеют противопоказаний к вакцинации, кроме того, они не должны прерывать терапию во время вакцинации от COVID-19 [18].

Согласно рекомендациям AASLD, пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) следует рассматривать в качестве кандидатов для вакцинации. Не рекомендуется прерывать местно-регионарную или системную терапию ГЦК с целью вакцинации [18]. Более того, пациентам с ГЦК следует отдавать приоритет при вакцинировании [19]. Критически важна вакцинация пациентов с АИЗП, но под контролем их реакции на вакцину, которая может быть ослаблена иммуносупрессивной терапией (ИСТ) [7, 18, 19]. Не рекомендуется отказываться от ИСТ до или после вакцинации против COVID-19 в целях повышения вероятности эффективности вакцины.

Для категории пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени и в посттрансплантационном периоде, особенно важна профилактика инфекций, и прежде всего вакцинопрофилактика. Предтрансплантационную вакцинацию рекомендуется проводить во всех возможных случаях, сроками минимум за две недели до трансплантации [18, 19]. Если вакцинация не была проведена до трансплантации, например, в ситуации экстренной трансплантации, а также когда требуется ревакцинация, оптимальные сроки вакцинации реципиентов не установлены, но рекомендуется проводить ее через 1–3–6 месяцев

*Исследования, проводимые с целью выявления возможного влияния вакцин против COVID-19 на ХЗП, продолжающиеся в настоящее время*

Название исследования	Цель исследования	Исследуемые состояния	Методы и участники
Оценка долгосрочного COVID-19 и иммуногенности вакцины у пациентов с ХЗП (EvaLongCovid) [26]	Последствия инфекции COVID-19, вакцинации (разовая доза, две дозы) и отсутствия вакцинации, а также защитные уровни антител у пациентов с ХЗП и у реципиентов после трансплантации	Хроническая печеночная недостаточность; цирроз печени; портальная гипертензия; болезнь трансплантата печени	Диагностический тест: серологическое исследование COVID-19. Когорта – 300 участников
Вакцины от COVID-19 для пациентов с ХЗП [27]	Выявить частоту побочных эффектов после вакцинации против COVID-19; обнаружить динамику и определить титры антител anti-SARS-CoV-2	ХЗП	Биологический: вакцины против COVID-19. Когорта – 300 участников
Эффективность и безопасность вакцинации против COVID-19 для пациентов с ХЗП (CHES2101) [28]	Выявление побочных реакций после вакцинации, коэффициент серологической конверсии, титр антител IgM и IgG после вакцинации; безопасность вакцин для пациентов с ХЗП	Реакция на вакцину COVID-19 у пациентов с ХЗП	Не указаны. Когорта – 1000 участников
Ответ на вакцину против COVID-19 у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [29]	Оценка иммунного ответа после вакцинации от COVID у пациентов, страдающих аутоиммунным гепатитом и принимающих иммуносупрессоры; у пациентов с трансплантацией печени, принимающих иммуносупрессоры	Аутоиммунный гепатит; трансплантация печени; осложнения	Не указаны. Когорта – 1600 участников
Ответ на вакцину COVID-19 у пациентов с ХЗП исходя из уровня антител [30]	Оценить иммунный ответ на вакцинацию у пациентов с ХЗП (титр антител IgG к COVID-19 после четырех недель и одного года после вакцинации)	ХЗП	Биологический: вакцины BNT162b2; Corona Vac; AZD1222. Когорта – 900 участников

после трансплантации, пока дозы иммуносупрессивных препаратов не будут снижены до поддерживающего уровня [19, 31]. Пациентам с продолжающимся острым отторжением рекомендуется пройти вакцинацию после того, как отторжение будет разрешено.

У пациентов с ХЗП на стадии ЦП, печеночной недостаточности, а также находящихся на ИСТ, могут использоваться вакцины на основе м-РНК, реплицирующие векторные, а также инактивированные, рекомбинантные; рекомендуется избегать или применять с осторожностью живые аттенуированные вакцины. Во всех случаях необходим контроль уровня антител после вакцинации, при необходимости возможна ревакцинация, но не менее чем через 28 дней после последнего введения и только после консультации лечащего врача [18].

В российской практике вакцинопрофилактики, с учетом утвержденных 2 июля 2021 г. временных методических рекомендаций «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19», описаны только следующие показания к выдаче постоянного медицинского отвода: тяжелые аллергические реакции в анамнезе, гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины, реакция или

поствакцинальное осложнение на предыдущее введение вакцины, иммунодефицит (первичный). Для вакцины КовиВак действует постоянный медотвод у пациентов старше 60 лет [32].

Согласно последним рекомендациям ВОЗ от 26 октября 2021 г., пациенты с ХЗП не относятся к категории лиц с ослабленным иммунитетом, которые нуждаются в определенном наблюдении [33].

В заключение необходимо отметить, что часть пациентов с ХЗП (на стадии ЦП, с сопутствующей патологией, находящихся на ИСТ) подвержены высоким рискам и частоте развития осложнений, а следовательно, имеют худшую выживаемость и высокую смертность [34]. Иммунизация не только снижает риск развития декомпенсации основного заболевания, тяжесть COVID-19, но и играет решающую роль в инициации и повышении коллективного иммунитета. Все существующие вакцины в РФ не имеют противопоказаний к применению у пациентов с ХЗП. Однако остается важным контроль иммунного ответа у таких пациентов, выявление возможного долгосрочного влияния вакцин на заболевания печени, проведение как ретро-, так и проспективных исследований, цели и задачи которых также приведены в данном обзоре. ●

## Литература

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 11.2021.
2. Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver – lessons learned // *Liver Int.* 2021. Vol. 41. Suppl. 1. P. 1–8.
3. Hamid S., Alvares da Silva M.R., Burak K.W. et al. WGO Guidance for the care of patients with COVID-19 and liver disease // *J. Clin. Gastroenterol.* 2021. Vol. 55. № 1. P. 1–11.
4. Kushner T., Cafardi J. Chronic liver disease and COVID-19: alcohol use disorder/alcohol-associated liver disease, nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, autoimmune liver disease, and compensated cirrhosis // *Clin. Liver Dis.* 2020. Vol. 15. № 5. P. 195–199.
5. Qi X., Liu Y., Wang J. et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study // *Gut.* 2021. Vol. 70. № 2. P. 433–436.
6. Strnad P., Tacke F., Koch A., Trautwein C. Liver-guardian, modifier and target of sepsis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 14. № 1. P. 55–66.
7. Marjot T., Buescher G., Sebode M. et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* 2021. Vol. 74. № 6. P. 1335–1343.
8. Montón Rodríguez C., Navarro Cortés P., Lluch Garcia P., Mínguez Pérez M. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19 // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2021. Online ahead of print.
9. Rajendiran G., Cowman B., Erickson K. et al. Autoimmune hepatitis associated with COVID-19 infection – a diagnostic and therapeutic dilemma // *S. D. Med.* 2020. Vol. 73. № 11. P. 528–532.
10. World Health Organization. Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Guidance Document. 11 November 2021.
11. Онищенко Г., Сизикова Т., Лебедев В., Борисевич С.В. Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021. Т. 21. № 3. С. 158–166.
12. Харченко Е.П. Вакцины против Covid-19: сравнения, ограничения, спад пандемии и перспектива ОРВИ // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020. Т. 20. № 1. С. 4–19.
13. Alberer M., Gnad-Vogt U., von Sonnenburg F. et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first in human phase 1 clinical trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10101. P. 1511–1520.
14. Fischer S., Gerriets T., Wessels C. et al. Extracellular RNA mediates endothelial-cell permeability via vascular endothelial growth factor // *Blood.* 2007. Vol. 110. № 7. P. 2457–2465.
15. Kannemeier C., Shibamiya A., Nakazawa F. et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. № 15. P. 6338–6393.
16. Харченко Е.П. Вакцины против Covid-19: сравнительная оценка рисков аденовирусных векторов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2020. Т. 19. № 5. С. 4–17.



17. Камкин Е.Г. Показания к применению вакцин Гам-КОВИД-Вак, КовиВак: профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых в возрасте 18–60 лет. 29 июля 2021 г. <https://clck.ru/XK6gh>.
18. Fix O.K., Blumberg E.A., Chang K.M. et al. AASLD COVID-19 Vaccine Working Group. American Association for the Study of Liver Diseases Expert Panel Consensus Statement: Vaccines to Prevent Coronavirus Disease 2019 Infection in Patients With Liver Disease // *Hepatology*. 2021. Vol. 74. № 2. P. 1049–1064.
19. Cornberg M., Buti M., Eberhardt C.S. et al. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients // *J. Hepatol*. 2021. Vol. 74. № 4. P. 944–951.
20. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance // *J. Hepatol*. 2014. Vol. 61. № 6. P. 1385–1396.
21. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis // *Trop. Med. Infect. Dis*. 2020. Vol. 5. № 2. P. 80.
22. Del Zompo F., De Siena M., Ianiro G. et al. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2020. Vol. 24. № 24. P. 13072–13088.
23. Hashemi N., Viveiros K., Redd W.D. et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: a multicentre United States experience // *Liver Int*. 2020. Vol. 40. № 10. P. 2515–2521.
24. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A. et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study // *J. Hepatol*. 2021. Vol. 74. № 3. P. 567–577.
25. Shouval D. Hepatitis B vaccines // *J. Hepatol*. 2003. Vol. 39. № 1. P. 70–76.
26. Madhumita Premkumar et al. Comprehensive assessment of intermediate and long-term sequelae of COVID-19 infection and immunological correlates of protection induced by COVID-19 vaccines in patients with liver disease: a prospective cohort study. 11.2021. Identifier: NCT05107271. Available at ClinicalTrials.gov: <https://clck.ru/ZAJht>.
27. Fu-Sheng Wang et al. Safety and immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver disease: a multi-center prospective study. 08.2021. Identifier: NCT05017805. Available at ClinicalTrials.gov: <https://clck.ru/ZAKfy>.
28. Jitao Wang et al. Effectiveness and safety of the COVID-19 vaccination for patients with liver disease (CHES2101): a multicenter cohort study. 04.2021. Identifier: NCT04883177. Available at ClinicalTrials.gov: <https://clck.ru/ZALRx>.
29. Guro Løvik Goll. A Norwegian study of vaccine response to COVID-19 vaccines in patients using immunosuppressive medication within rheumatology and gastroenterology: the Nor-vac Study. 03.2021. Identifier: NCT04798625. Available at ClinicalTrials.gov: <https://clck.ru/ZAMrS>.
30. George Lau. A prospective study comparing the antibody response of subjects with chronic liver disease to mRNA, inactivated virus and adenovirus vector COVID-19 vaccines. 02.2021. Identifier: NCT04775069. Available at ClinicalTrials.gov: <https://clck.ru/ZANiH>.
31. Danziger-Isakov L., Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice // *Clin. Transplant*. 2019. Vol. 33. № 9. P. e13563.
32. Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, утв. 2 июля 2021 г. С. 29–31.
33. Agenda, Policy & Strategy, Immunization, Vaccines and Biologicals, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, WHO Headquarters (HQ). Interim recommendations for an extended primary series with an additional vaccine dose for COVID-19 vaccination in immunocompromised persons. 2021 October 5. Available at: <https://clck.ru/ZCWDu>
34. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Бордин Д.С. Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 15. С. 18–23.

### Issues of Vaccination of SARS-CoV-2 Infection in Chronic Liver Diseases

E.V. Vinnitskaya, PhD, A.N. Ivanov, Yu.G. Sandler, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Anton N. Ivanov, [gastro.dr.ivanov@gmail.com](mailto:gastro.dr.ivanov@gmail.com)

*Vaccination of SARS-CoV-2 infection is an obvious and significant component of the fight against the COVID-19 pandemic. Vaccination of groups of patients with the weakened immunological response to the vaccine, such as patients with chronic liver diseases (CLD), is especially important. Due to constantly updated data, general practitioners may lose sight of the features of immunization of patients with CLD from the professional field of view. **The purpose** is to highlight current ideas on the immunization of patients with CLD of various etiologies, to consider possible risks of vaccination, to identify prospects for further research in this area.*

**Conclusion.** All patients with CLD, regardless of the etiology and stage of the disease, are recommended to be vaccinated against COVID-19, which reduces the risk of decompensation of both the main and concomitant chronic diseases, the onset of adverse outcomes and leads to the formation of collective immunity of the population.

**Key words:** vaccine prophylaxis, vaccines, COVID-19, SARS-CoV-2, chronic liver diseases

29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

[CHELOVEKILEKARSTVO.RU](http://CHELOVEKILEKARSTVO.RU)

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

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



# Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО

В.И. Мордасова, Д.В. Копылова, к.м.н., Г.В. Добросоцких

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

Для цитирования: Мордасова В.И., Копылова Д.В., Добросоцких Г.В. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом, не ответивших на лечение анти-ФНО // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 80–86.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-80-86

Одной из важнейших проблем современной медицины является поиск эффективных методов лечения пациентов с язвенным колитом (ЯК). Включение в клиническую практику биологических препаратов способствует улучшению лечения умеренного и тяжелого ЯК, однако от 10 до 20% пациентов утрачивают ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат. Применение ингибиторов янус-киназ – нового класса таргетных синтетических препаратов для лечения активного язвенного колита позволяет получить быстрый клинический ответ при переходе с ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). Выраженная клиническая эффективность обычно наблюдается через 2–8 недель после начала лечения.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с язвенным колитом, не ответившей на лечение препаратом анти-ФНО. Отражены современные подходы к диагностике язвенного колита и тактике лечения, а также терапевтические возможности по преодолению вторичной неэффективности ингибиторов ФНО с помощью применения ингибиторов янус-киназ.

**Ключевые слова:** язвенный колит, голимумаб, тофацитиниб, Яквинус

**Я**звенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1].

Как и болезнь Крона, ЯК является современной проблемой гастроэнтерологии. Это связано в первую очередь с отсутствием точной этиологии, существованием нескольких теорий развития заболевания, отсутствием однозначных критериев диагностики. Факторы, способствующие формированию воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, многочисленны: генетическая предрасположенность, иммунные нарушения, сбой в функционировании кишечной микрофлоры [2], кишечная проницаемость, состояние гомеостаза и протективных свойств слизистой оболочки толстой кишки [3].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК составляет от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность достигает 505 на 100 тыс. человек. Данные о распространенности ЯК в Российской Федерации ограничены. Распространенность ЯК выше в северных широтах и в западных регионах. Забо-

леваемость и распространенность ЯК в Азии ниже, однако в настоящее время наблюдается тенденция к их увеличению. Европеоиды страдают заболеванием чаще, чем представители негроидной и монголоидной рас. Первый пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, второй – в возрасте 60–70 лет с приблизительно одинаковой частотой у мужчин и женщин [1].

Для клинической картины ЯК характерны [2]:

- хроническая диарея длительностью более шести недель (дифференциальный диагноз с инфекционной диареей);
- примесь слизи (у 50% больных) или крови (40%) в стуле;
- боль в животе (у 70% больных);
- частая продолжительная боль в правой подвздошной области;
- необъяснимая анемия;
- интоксикация;
- необъяснимая лихорадка;
- снижение массы тела (у 60% больных).





К наиболее частым внекишечным проявлениям, которые встречаются у 5–20% пациентов с ЯК, относятся поражение суставов (моно- и полиартриты крупных суставов, артралгии, артропатии мелких суставов, сакроилеит), поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), поражение глаз (увеит, иридоциклит, эписклерит). При наличии внекишечных проявлений необходима консультация специалистов: врача-ревматолога, врача-дерматовенеролога, врача-офтальмолога; а при наличии беременности обязательна консультация врача акушера-гинеколога [4].

Золотой стандарт диагностики ЯК отсутствует, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, анализа клинических симптомов заболевания, данных толстокишечной эндоскопии и гистологического исследования. Кроме указанных исследований, согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита от 2020 г. МЗ РФ [1], рекомендованы следующие обследования: магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с контрастированием кишечника, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, ирригоскопия с двойным контрастированием. В последние годы в клинической практике широко используются ультразвуковые методы исследования: трансабдоминальное ультразвуковое исследование толстой кишки, трансабдоминальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала. Дополнительными методами исследования при наличии показаний могут быть видеокапсульная эндоскопия, одно- или двухбаллонная энтероскопия [1]. Кроме вышеуказанных обязательных методов диагностики, в настоящее время широко используются и неинвазивные лабораторные методы, в частности определение фекального кальпротектина, который играет вспомогательную роль в выявлении заболевания и применяется с целью динамического наблюдения за течением ЯК и как метод контроля за эффективностью лечения.

Лечебная тактика при ЯК включает в себя назначение лекарственных препаратов, диетические ограничения, психосоциальную поддержку.

Основными целями лечения являются:

- быстрое купирование острых атак ЯК;
- достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов (ГК) в течение 12 недель после начала терапии);
- предупреждение и устранение осложнений;
- своевременное назначение хирургического лечения при отсутствии терапевтического эффекта от проводимого лечения или при прогрессировании процесса, а также при развитии опасных для жизни пациента осложнений.

При составлении плана лечения ЯК необходимо учитывать:

- протяженность поражения толстой кишки;
- тяжесть текущей атаки;
- наличие внекишечных проявлений;
- наличие гормональной зависимости или резистентности;
- наличие и характер осложнений.

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с ЯК, условно подразделяют на несколько групп:

- 1) средства для индукции ремиссии: 5-аминосалициловая кислота (месалазин), системные ГК (преднизолон и метилпреднизолон), топические ГК (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), антибиотики, биологические генно-инженерные лекарственные средства – моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α) (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) и моноклональные антитела к интегрину альфа-4-бета-7 (ведолизумаб), действующие селективно только в желудочно-кишечном тракте. С 2018 г., кроме таргетных биологических препаратов, для индукции ремиссии при среднетяжелом и тяжелом ЯК также применяется таргетный синтетический препарат – ингибитор янус-киназ (тофацитиниб) [1];
- 2) средства для поддержания ремиссии (противорцидивные средства): 5-аминосалициловая кислота, иммуносупрессоры, биологические генно-инженерные лекарственные средства или ингибитор янус-киназ [1];
- 3) вспомогательные лекарственные средства: препараты железа для коррекции анемии, препараты для инфузионной терапии с целью коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др. [2].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) к базисным препаратам относятся препараты 5-аминосалициловой кислоты и иммуносупрессоры. Базисные препараты, применяемые для лечения ВЗК, оказывают противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, но они могут ингибировать как патологические, так и защитные реакции организма. В настоящее время доказано, что основой развития воспаления при ВЗК является дисбаланс между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами. При этом ключевую роль отводят ФНО-α [5, 6].

К препаратам, которые являются антителами к этому провоспалительному цитокину, относятся инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол. В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых атак ЯК применяется ведолизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с интегрин-альфа-4-бета-7 – белком клеточной мембраны, ответственным за миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника. Включение в клиническую практику биологических препаратов, безусловно, приводит



к улучшению лечения умеренного и тяжелого ЯК, однако от 10 до 20% пациентов утрачивают ответ в течение года, что приводит к необходимости оптимизации дозы или перехода на другой препарат [7]. Это послужило мощным стимулом к изучению новых подходов к фармакотерапии ЯК.

В течение последнего десятилетия была разработана новая группа селективных иммуносупрессоров, применяемых при различных аутоиммунных заболеваниях. Они представляют собой низкомолекулярные химически синтезированные препараты, ингибирующие внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (JAK). Углубление знаний об иммунопатогенезе иммуновоспалительных заболеваний (ИМЗ) и роли JAK в регуляции иммунного ответа и воспаления стимулировало разработку новых ингибиторов JAK и расширение показаний для их назначения при ревматических и неревматических ИМЗ. Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства ингибиторов JAK на молекулярном уровне связаны с одновременной модуляцией эффектов широкого спектра важных провоспалительных цитокинов, а не только отдельных цитокинов, что характерно для большинства генно-инженерных биологических препаратов.

Первым ингибитором янус-киназ является тофацитиниб, который был одобрен для лечения ревматоидного артрита в 2012 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США), а в 2017 г. – Европейским агентством по лекарственным средствам. С 2018 г. показания для тофацитиниба были расширены: он также зарегистрирован для назначения при псориатическом артрите и ЯК в РФ, ЕС, США и других странах мира. Тофацитиниб (Яквинус) в первую очередь ингибирует JAK3 и JAK1 и в меньшей степени – JAK2 и TYK2. Он избирательно и обратимо связывается с участком связывания аденозинтрифосфата в янус-киназе. Этот механизм блокирует передачу сигнала от рецепторов клеток к их ядру для многих важных интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 и IL-21) и интерферонов I и II типов, тем самым модулируя воспалительные и иммунные реакции [8, 9]. Несмотря на то что препарат принимается внутрь, клинический ответ регистрируется уже в течение первой недели применения. Выраженная клиническая эффективность обычно наблюдается через 2–8 недель после начала лечения.

## Клиническое наблюдение

Пациентка К., 50 лет, инвалид третьей группы. Впервые обратилась за медицинской помощью в кабинет ВЗК Областного гастроэнтерологического центра (ОГЭЦ) БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» в августе 2015 г. с жалобами на жидкий стул до шести раз в сутки со слизью и прожилками крови, боли в средних и нижних отделах живота в основном в ночное время, в связи с чем у пациентки нарушился сон и, как следствие, наблюдалась слабость, снижение работоспособности. Из

анамнеза: за последние шесть месяцев за пределы РФ не выезжала, антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты не принимала, вредных привычек не имеет, семейный анамнез не отягощен. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом и колопроктологом. При объективном осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, тургор удовлетворительный. Питания удовлетворительного (рост 164 см, вес 65 кг). Костно-мышечная система без особенностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны органов кровообращения и органов дыхания патологии не выявлено. Осмотр органов пищеварения: язык влажный, слегка обложен белым налетом. Живот правильной формы, участвует в дыхании, аускультативно – перистальтика удовлетворительная, при пальпации отмечалась болезненность по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не увеличены. Пациентке назначено общеклиническое, биохимическое, ультразвуковое и эндоскопическое исследования согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита [1]. В результате исследования было выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 22 мм/ч, уровня С-реактивного белка – 12,4 мг/л, фекального кальпротектина – 120 мкг/г. Ультразвуковое исследование толстой кишки: слепая кишка, восходящая ободочная, поперечно-ободочная кишка – стенка утолщена до 2 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сохранена. Нисходящая ободочная кишка: стенка утолщена до 3 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сглажена, высота гаустр – до 1 мм. Сигмовидная кишка: стенка утолщена до 3,5 мм, структура сохранена, прослеживается, гаустрация сглажена, высота гаустр – до 1 мм. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений стенки нисходящей ободочной и сигмовидной кишки воспалительного генеза (рис. 1). Толстокишечная эндоскопия: выраженный колит, вероятно ЯК. Сфинктерит. Патолого-гистологическое заключение: хронический неспецифический высокоактивный эрозивный колит-проктит, без признаков опухолевого роста. В результате проведенного комплексного обследования, консультаций гастроэнтеролога и колопроктолога был поставлен диагноз: язвенный колит, впервые выявленный, левостороннее поражение, активность по Truelove and Witts 1–2 (рис. 2).



Рис. 1. УЗ-признаки обострения ЯК: утолщение стенок



Рис. 2. Эндоскопия (колоноскопия). Эрозии и язвенные дефекты, фибриновые наложения



Пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение. Назначена комбинированная базисная терапия: месалазин (Салофальк) 3 г/сут и пена (Салофальк) 2 г/сут. Через две недели состояние пациентки улучшилось: уменьшилась частота стула до двух раз в сутки без примесей слизи и крови; снизились показатели уровня С-реактивного белка до 7,8 мг/л, фекального кальпротектина до 76 мкг/г, СОЭ до 17 мм/ч. Пациентка выписана из стационара для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Было рекомендовано продолжить прием комбинированной терапии в течение восьми недель с последующей консультацией в кабинете ВЗК Областного гастроэнтерологического центра для оценки результатов лечения. Однако в указанные сроки пациентка на прием не явилась.

В июне 2016 г. самочувствие пациентки ухудшилось: частота стула увеличилась до 10 раз в сутки, в кале появились слизь и прожилки крови, боли в животе, боли в суставах. Пациентка обратилась за медицинской помощью в ОГЭЦ. Было выяснено, что пациентка отметила улучшение самочувствия после восьминедельного курса лечения и далее самостоятельно прекратила прием препаратов. В связи с наличием рецидива ЯК пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для проведения комплексного обследования. В лабораторных исследованиях было выявлено: лейкоцитоз –  $12,52 \times 10^9/\text{л}$ ; анемия – уровень гемоглобина 96 г/л; увеличение СОЭ – 48 мм/ч, С-реактивного белка – 32,4 мг/л, фекального кальпротектина – до 243 мкг/г. Результаты ультразвукового, эндоскопического и патоморфологического исследований подтвердили наличие ЯК: левостороннее поражение, среднетяжелое течение. Пациентке назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут, антибактериальная терапия, азатиоприн 100 мг/сут, месалазин 3 г/сут, пена Салофальк 2 г/сут. Через 10 дней отмечена положительная динамика: уменьшились клинические проявления, улучшились лабораторные показатели: число лейкоцитов в пределах нормальных значений, уровень гемоглобина – 115 г/л, СОЭ – 24 мм/ч, С-реактивный белок – 12,2 мг/л, фекальный кальпротектин – 105 мкг/г. Пациентка выписана для продолжения лечения в амбулаторных условиях, был предложен график посещения гастроэнтеролога и колопроктолога кабинета ВЗК ОГЭЦ. Но в связи с несоблюдением графика посещения специалистов ОГЭЦ пациенткой, а также самостоятельной отменой преднизолона через два месяца симптомы заболевания рецидивировали. При ухудшении состояния пациентка принимала преднизолон разово. В связи с нестабильным течением ЯК, которое проявлялось частыми рецидивами в виде увеличения частоты стула, повышением температуры, неинтенсивными болями в животе и суставах, пациентке потребовалась неоднократная (август 2017 г.; ноябрь 2017 г.; июль

2018 г.) госпитализация в гастроэнтерологическое отделение Воронежской областной клинической больницы № 1. В 2019 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии пациентка была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) колопроктологии им. А.Н. Рыжих, где находилась на стационарном лечении с 08.04.2019 по 26.04.2019. По результатам колоноскопии от 12.04.2019: эндоскопическая картина ЯК, тотальная форма, минимальная активность в сигмовидной и прямой кишке. УЗИ от 10.04.2019: УЗ-признаки ЯК, левостороннее поражение, незначительная активность воспалительного процесса в сигмовидной и прямой кишке. Пневматизированная, расширенная в правых отделах ободочная кишка. Диффузные изменения паренхимы печени. Деформация желчного пузыря. УЗ-признаки хронического панкреатита. Миома матки. Кистозно измененный левый яичник. УЗ-признаки спаечного процесса в полости малого таза. КТ-энтерография от 24.04.2019: КТ-картина более характерна для ЯК, левостороннее поражение, с активностью процесса в прямой кишке. Киста левого яичника. В связи с наличием гормональной зависимости пациентке по жизненным показаниям было рекомендовано проведение биологической терапии препаратом голиумаб (Симпони). В НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих проведен курс индукционной терапии. Рекомендована поддерживающая терапия по месту жительства: введение каждые четыре недели по 50 мг п/к. По окончании индукционного курса состояние пациентки улучшилось, лабораторные показатели воспаления – в пределах нормальных значений. В октябре 2019 г. на фоне проводимой терапии препаратом голиумаб (Симпони) (после шести введений) состояние пациентки снова ухудшилось: увеличилась частота стула до 15 раз с кровью, отмечалось повышение температуры и боли в суставах. Пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Воронежской областной клинической больницы № 1. Обострение ЯК сопровождалось повышением уровня лейкоцитов ( $11,1 \times 10^9/\text{л}$ ), увеличением СОЭ – 25 мм/ч, повышением уровня С-реактивного белка до 76 мг/л, фекального кальпротектина – до 345 мкг/г. Назначена терапия: преднизолон в дозе 60 мг/сут, антибактериальная терапия, азатиоприн 100 мг/сут. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, рекомендовано продолжить прием преднизолона, азатиоприна и введение препарата голиумаб. После окончания терапии преднизолоном у пациентки вновь наблюдался рецидив заболевания, который проявлялся в увеличении частоты стула до шести-семи раз в сутки с кровью, болью в животе, ложными позывами. Пациентка повторно была направлена в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих, где находилась на лечении с 12.02.2020 по 18.02.2020. При выписке рекомендовано продолжить терапию препаратом голиумаб





Таблица 1. Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей активности ЯК на фоне терапии препаратом голimumаб (основано на критериях Truelove и Witts с добавлением показателей)

Признак/показатель	Значение до лечения	Значение после проведенного индукционного курса	Значение через шесть месяцев от начала лечения
Частота стула в сутки	6	2	15
Примеси слизи и крови	Есть	Нет	Есть
Температура	38 °С	Норма	37,8 °С
Лейкоциты	$11,0 \times 10^9$	Норма	$11,3 \times 10^9$
Гемоглобин	95 г/л	Норма	Норма
Тромбоциты	$456 \times 10^9$	Норма	$409 \times 10^9$
СОЭ	32 мм/ч	Норма	25 мм/ч
С-реактивный белок	18,4 ед/л	Норма	76,8 ед/л
Фибриноген	4,8 г/л	Норма	4,7 г/л
Фекальный кальпротектин	248 мкг/г	Норма	345 мкг/г

(Симпони). Продолжение лечения не обеспечило ремиссии: частота стула пять-шесть раз в сутки с примесью слизи и крови, ложные позывы к дефекации четыре-пять раз в сутки, снижение веса за 1,5 месяца на 4 кг, боли в суставах. Проведено эндоскопическое исследование толстой кишки: сигмовидная кишка – слизистая гиперемирована, отечная, с налетом фибрина, контактно легко ранима. Сосудистый рисунок отсутствует. Подобная эндоскопическая картина прослеживалась и в прямой кишке. Морфологическое исследование слизистой прямой и сигмовидной кишки: кусочки слизистой толстой кишки с изъязвлением, грануляциями, деформированными криптами, эпителий с укрупненными ядрами, интраэпителиальными нейтрофилами, крипт-абсцессы, в строме диффузная лимфоплазмодитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, нейтрофилов, полиповидный кусочек с удлиненными, деформированными криптами. Заключение: морфологическая картина соответствует ЯК высокой активности, с изъязвлением, псевдополипом, грануляциями.

В связи с отсутствием ремиссии ЯК в октябре 2020 г. проведена консультация в системе видеоконференцсвязи со специалистами НМИЦ колопроктологии. С учетом неоднократных рецидивов ЯК рекомендован перевод пациентки на терапию таргетным синтетическим препаратом тофацитиниб (Яквинус). В декабре 2020 г. пациентке начат индукционный курс тофацитинибом: 20 мг/сут в течение восьми недель. Переносимость индукционного курса новым препаратом была хорошей. Через две недели от начала терапии тофацитинибом состояние улучшилось: уменьшилась частота стула до четырех раз в сутки без слизи и крови, отсутствовали ложные позывы, значительно уменьшилась частота и интенсивность болей в животе. По окончании индукционного курса пациентка жалоб не предъявляла: частота стула один-два раза в сутки без слизи и крови, отсутствовали тенезмы и боли, пациентка прибавила в весе. Контрольное УЗИ: нормальная стенка толстой кишки, без признаков воспаления (рис. 3). Результаты контрольной колоноскопии показали отсутствие признаков воспаления (рис. 4).

Таблица 2. Динамика клинических проявлений и лабораторных показателей активности ЯК на фоне терапии препаратом тофацитиниб (основано на критериях Truelove и Witts с добавлением показателей)

Признак/показатель	Значение до лечения	Значение после проведенного индукционного курса	Значение через шесть месяцев от начала лечения
Частота стула в сутки	12	1–2	1–2
Примеси слизи и крови	Есть	Нет	Нет
Температура	37,5 °С	Норма	Норма
Лейкоциты	$12,0 \times 10^9$	Норма	Норма
Гемоглобин	105 г/л	Норма	Норма
Тромбоциты	$423 \times 10^9$	Норма	Норма
СОЭ	35 мм/ч	Норма	Норма
С-реактивный белок	48,4 ед/л	Норма	Норма
Фибриноген	4,9 г/л	Норма	Норма
Фекальный кальпротектин	348 мкг/г	Норма	Норма



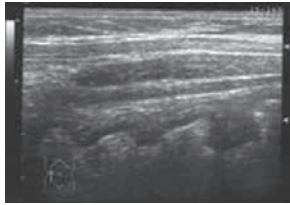


Рис. 3. УЗИ толстой кишки. Стенка кишки нормальной толщины, гаустрация присутствует

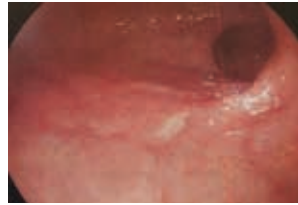


Рис. 4. Эндоскопия (колоноскопия). ЯК минимальной степени активности

Пациентка продолжила прием тофацитиниба (Яквинуса) в дозе 10 мг/сут. В течение последующих четырех месяцев состояние пациентки расценивалось как стабильно удовлетворительное. Пациентка постоянно находилась под наблюдением гастроэнтеролога областного гастроэнтерологического центра Воронежской областной клинической больницы № 1. Проводили мониторинг

течения ЯК (динамика основных клинических проявлений), данных лабораторных показателей активности патологического процесса в толстой кишке (табл. 2).

### Заключение

Применение препарата нового класса селективных иммуносупрессоров – ингибиторов янус-киназ является высокоэффективным новым подходом к лечению иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, в том числе и ЯК. Тофацитиниб (Яквинус) обладает быстрым фармакологическим действием при пероральном применении. Представленный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность тофацитиниба в индукционной и поддерживающей терапии пациентки с ЯК, не ответившей на лечение базисными и генно-инженерным препаратами. Лечение тофацитинибом (Яквинусом) характеризовалось хорошей переносимостью. ☺

### Литература

1. Язвенный колит. Клинические рекомендации. Утверждены МЗ РФ в 2020 г.
2. Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М.: Прима Принт, 2017. 180 с.
3. Румянцев В.Г. Язвенный колит. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 424 с.
4. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Триада, 2002. 128 с.
5. Targan S. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF-a therapy // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 14. Suppl. C. P. 13.
6. Van Deventer S. Tumor necrosis factor and Crohn's disease // Gut. 1997. Vol. 40. № 4. P. 443–448.
7. Ford A.C., Sandborn W.J., Khan K.J. et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 644–659.
8. Шапина М.В., Халиф И.Л. Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы) // Колопроктология. 2018. № 3 (65). С. 94–102.
9. Banerjee S., Biehl A., Gadina M. et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects // Drugs. 2017. Vol. 77. № 5. P. 521–546.

### Management of Patients with Ulcerative Colitis Who Did Not Respond to Anti-TNF Treatment

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

Voronezh Regional Clinical Hospital № 1

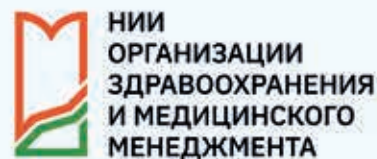
Contact person: Valentina I. Mordasova, mordasova1976@inbox.ru

*Effective methods of treating UC patients is one of the most important problems. The inclusion of biological drugs in clinical practice leads to an improvement in the treatment of moderate and severe UC, but from 10 to 20% of patients lose their response within a year, which leads to the need to optimize the dose or switch to another drug. The use of janus kinase inhibitors – a new class of targeted synthetic drugs for the treatment of active ulcerative colitis – allows for a rapid clinical response when switching from TNF-α inhibitors. Pronounced clinical efficacy is usually observed 2-8 weeks after the start of treatment.*

*A clinical case of a patient with ulcerative colitis who did not respond to treatment with anti-TNF is presented. Modern approaches to the diagnosis of ulcerative colitis and treatment tactics are reflected, as well as therapeutic possibilities for overcoming the secondary inefficiency of TNF inhibitors by using janus kinase inhibitors.*

**Key words:** ulcerative colitis, golimumab, tofacitinib, Jaquinus





# МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ВЕСЕННИЙ СЕЗОН

7-8  
АПРЕЛЯ  
2022



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

Москва, ул. Б. Якиманка, д. 24,  
гостиница «Президент-Отель»





<sup>1</sup> Тверской областной  
клинический  
онкологический  
диспансер

<sup>2</sup> ООО «Парацельс»

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

<sup>4</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>5</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Внутрипеченочная холангиокарцинома на фоне множественного холангиолитиаза как плохо диагностируемая проблема в клинической практике

А.А. Сутягин<sup>1</sup>, С.В. Щелоченков, к.м.н.<sup>2</sup>, Т.Д. Щелоченкова, к.м.н.<sup>3</sup>,  
О.Н. Гуськова, к.м.н.<sup>3</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>3, 4, 5</sup>

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

Для цитирования: Сутягин А.А., Щелоченков С.В., Щелоченкова Т.Д. и др. Внутрипеченочная холангиокарцинома на фоне множественного холангиолитиаза как плохо диагностируемая проблема в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 88–93.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-88-93

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВПХ) является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, на долю которого приходится 10–15% всех первичных опухолей печени. Среди факторов риска ВПХ в странах Европы и России основное значение имеют заболевания, сопровождающиеся образованием конкрементов во внутрипеченочных желчных протоках, к числу которых относят болезнь Кароли (БК). В статье представлено клиническое наблюдение ВПХ, развившейся на фоне БК, проведен обзор литературы.

**Ключевые слова:** внутрипеченочная холангиокарцинома, холангиолитиаз, желчнокаменная болезнь, болезнь Кароли, холангит, урсодезоксихолевая кислота

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) является распространенным заболеванием органов пищеварения по всему миру, с частотой встречаемости в разных странах от 10 до 15%, в России – 3–12%, с существенными возрастными и гендерными различиями [1]. ЖКБ протекает преимущественно в виде острого или хронического холецистита. Холангиолитиаз является редким проявлением ЖКБ, характеризующимся наличием конкрементов в долевых и сегментарных желчных протоках. В европейских странах и в России встречается достаточно редко (не превышает 1%) и в подавляющем большинстве случаев (95–97%) является вторичным – связан с миграцией конкрементов из желчного пузыря [2]. В странах Восточной Азии частота холангиолитиаза достигает 45% вследствие хронического холестаза, вызванного трематодами *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*. Первичное образование конкрементов во внутрипеченочных желчных протоках связано с общими нарушениями пигментного обмена и замедлением оттока желчи вследствие паразитарной инвазии (*C. sinensis*), стриктур внутрипеченочных протоков, склерозирующего холангита и холангиоэктазии при болезни Кароли [3].

Холангиоцеллюлярный рак, или холангиокарцинома (ХК), по частоте развития является второй после гепатоцеллюлярного рака первичной злокачественной опухолью печени. Около 50–70% от всех ХК развивается в области ворот печени, 20–30% – в дистальных отделах общего желчного протока и 5–15% – внутрипеченочно [4]. В настоящее время установлена этиопатогенетическая связь внутрипеченочной холангиокарциномы (ВПХ) с холангиолитиазом: частота холангиоцеллюлярного рака достигает 85 случаев на 100 тыс. населения в азиатских странах, в то же время в Европе она не превышает один случай на 100 тыс. населения [5]. Развитие аденокарциномы из эпителия желчных протоков – многоступенчатый процесс, включающий гиперплазию эпителия, дисплазию, аденокарциному *in situ* и инвазивную аденокарциному. Первичная ВПХ развивается из холангиоцитов каналов Геринга, гепатоцитов, междольковых желчных протоков, стволовых клеток печени, незрелых и зрелых междольковых холангиоцитов [6]. В канцерогенезе ВПХ ведущую роль играют хронический рецидивирующий холангит и пролиферация перибиллиарных желез. По морфологическому критерию ВПХ наиболее часто представлена тубулярной аденокарциномой.



мой, более редкие варианты могут иметь плоскоклеточную, аденосквамозную, перстневидноклеточную дифференцировку и др. [7, 8].

### Диагностика и лечение холангиолитиаза и холангиокарциномы

Холангиолитиаз и ВПХ выявляются преимущественно с помощью визуализирующих методов диагностики и часто являются случайной находкой при полном отсутствии клинических проявлений заболевания. В случаях клинически манифестного холангиолитиаза у пациентов наблюдаются гипертермия, немотивированная утомляемость, болевой синдром в правом верхнем квадранте живота, развитие желтухи. При лабораторном обследовании могут выявляться нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов, холестатический и цитолитический синдромы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) позволяют визуализировать дилатацию желчных протоков, наличие внутривнутрипротоковых конкрементов и образований печени, а также паренхиматозные изменения. Магнитно-резонансная холангиоангиография позволяет получить достоверное изображение внутри- и внепеченочных желчных протоков, оценить наличие стриктур, а также выявить изменения перидуктальных тканей и паренхимы печени [9]. Позитронно-эмиссионная томография может быть полезна в диагностике ВПХ, но чувствительность метода варьирует в зависимости от морфологической структуры опухоли, при узловом типе ВПХ чувствительность может достигать 85%, тогда как при инфильтративном – не более 18% [10]. Биомаркер СА 19-9 при наличии ВПХ может быть как в пределах референтных значений, так и повышенным, при этом высокие значения СА 19-9 встречаются и при некоторых неопухолевых заболеваниях, например бактериальном холангите [11]. К инвазивным методам диагностики относятся ретроградная и чреспеченочная холангиография и холангиоскопия.

Стратегия лечения холангиолитиаза в целом основана на достижении максимально полного удаления конкрементов желчных протоков и профилактики холангита и развития билиарных стриктур, предупреждении прогрессирования заболевания с переходом в цирроз либо развития ХК. К нехирургическим методам относят методы эндоскопического и чрескожного удаления конкрементов, литотрипсию, а к хирургическим – резекцию печени и гепатэктомию. Развитие билиарных стриктур во время лечения всегда требует внимательного скрининга в отношении ХК. В сравнительном исследовании Н.И. Kim и соавт. (2015) установили, что ВПХ должна быть заподозрена у пациентов с длительным анамнезом холангиолитиаза (более 10 лет), снижением на этом фоне массы тела, высокими уровнями щелочной фосфатазы, ракового эмбрионального антигена (РЭА), СА 19-9, наличи-

ем конкрементов в протоках обеих долей печени и/или выявлением билиарных стриктур [9].

В случае выявленной ВПХ на первой-второй стадиях хирургическое лечение должно рассматриваться как основное. Операция остается единственным радикальным методом, способным излечить пациента с опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения – достижение R0-резекции, что ассоциируется с наилучшими отдаленными результатами (пятилетняя выживаемость – 20–43%, медиана выживаемости – 27–36 месяцев). При ВПХ рутинно не выполняется трансплантация печени из-за часто возникающего раннего рецидива опухоли, однако опыт отдельных центров трансплантации показывает хорошие результаты у небольших групп пациентов. В среднем не более 15% пациентов подлежат радикальному лечению на момент выявления заболевания. При более поздних стадиях ВПХ возможными вариантами лечения являются системная химиотерапия (ХТ), химиолучевая терапия (ХЛТ), а также методы локального контроля опухоли, такие как абляция, эмболизация, локорегионарная химиотерапия и фотодинамическая терапия. При погранично-резектабельном процессе начало лечения возможно с системной ХТ с повторной оценкой резектабельности после 4–6 курсов и принятием решения о хирургическом лечении, однако надо учитывать, что существующая системная химиотерапия приводит к уменьшению размеров первичной опухоли и переходу в резектабельное состояние в достаточно редких случаях. При однозначной нерезектабельности локализованного поражения (после завершения системной ХТ первой линии (гемцитабин + цисплатин или гемцитабин + оксалиплатин) может проводиться ХЛТ со фторпиримидинами либо самостоятельная стереотаксическая лучевая терапия. Эффект локального контроля над опухолью может достигаться при подключении локорегионарных методов лечения – трансартериальной химио(радио)эмболизации опухоли, радиочастотной или микроволновой абляции. Комбинация гемцитабина с цисплатином определена стандартной схемой лечения в первой линии терапии нерезектабельного, рецидивирующего или метастатического рака желчевыводящих путей с медианой продолжительности 11,7 месяца по сравнению с 8,1 месяца при применении гемцитабина в монорежиме. В качестве терапии второй линии могут применяться также фторпиримидины в монорежиме, комбинация оксалиплатина с капецитабином или иринотеканом с фторурацилом. При длительном периоде (более 6 месяцев) без прогрессирования после эффективной первой линии лечения возможно повторное использование гемцитабина с препаратом платины. Для пациентов, у которых по данным молекулярно-генетического исследования выявляется MSI-H/dMMR, есть вероятность получения эффекта от применения пембролизумаба [12].



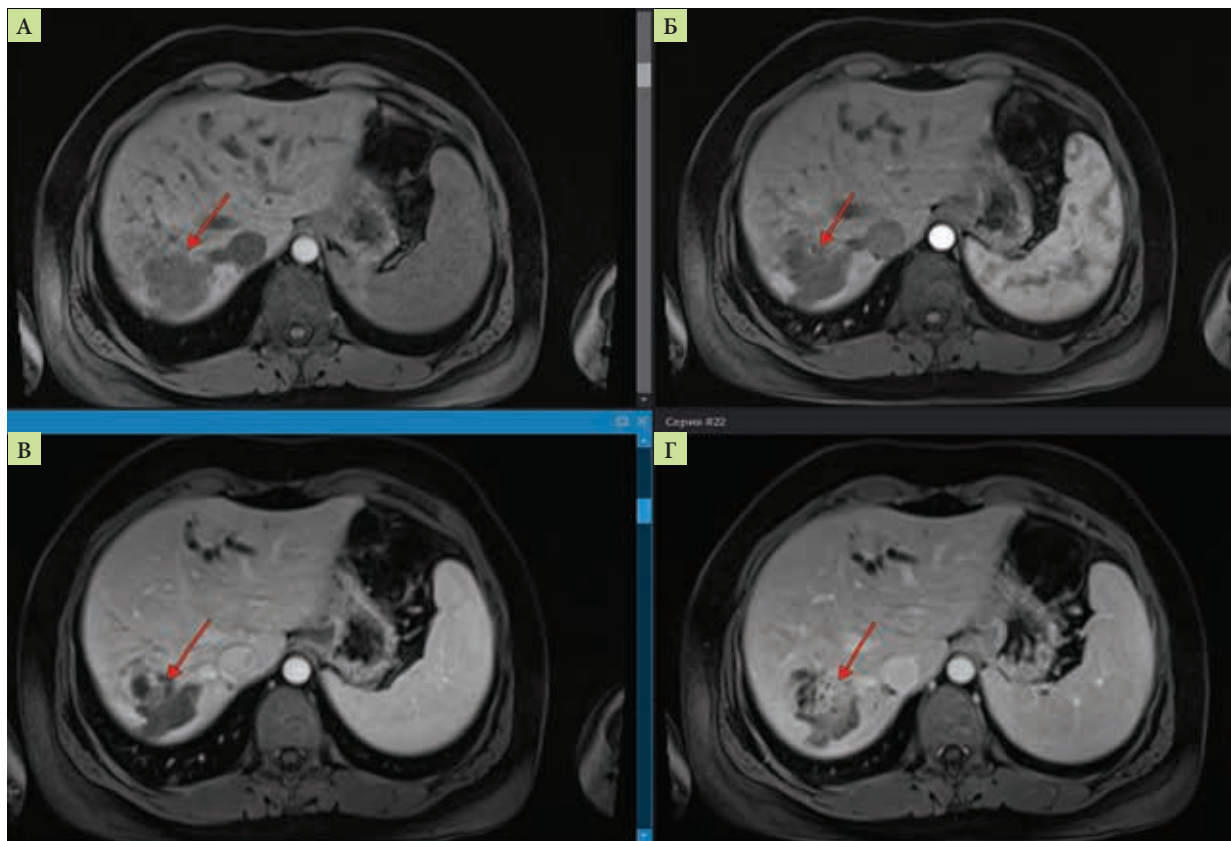


Рис. 1. МРТ брюшной полости, фазы контрастирования (аксиальная плоскость): А – преконтраст; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза; Г – отсроченная фаза

### Холангиокарцинома и болезнь Кароли

Болезнь Кароли (БК) – это генетически детерминированное заболевание, характеризующееся сегментарной неструктивной фиброзно-кистозной дилатацией внутрипеченочных желчных протоков с частым формированием внутрипеченочных конкрементов. Синдром Кароли (СК) – это сочетание дилатации внутрипеченочных желчных протоков и врожденного фиброза печени [13]. В основе заболевания – внутриутробная аномалия развития желчных протоков с их мешотчатым расширением, которая приводит к развитию хронического очагового воспаления, повторяющимся эпизодам холангита, образованию желчных конкрементов и в ряде случаев (до 14% больных) злокачественной трансформации [14]. Клиническая картина складывается из проявлений холестаза, гепатомегалии, рецидивирующей лихорадки, абдоминальной боли, обусловленных периодическими эпизодами билиарной обструкции внутрипеченочными конкрементами и холангитом, у части больных выявляются абсцессы печени. В большинстве случаев патологические изменения внутрипеченочных желчных протоков при БК или СК обнаруживают при УЗИ и МСКТ. Для верификации диагноза используют методы холангиографии: магнитно-резонансная, ретроградная или транспеченочная [15]. Установлено, что среди больных БК или СК риск развития ВПХ увеличивается в 100 раз по сравнению со здоровыми людьми [16]. Точные механизмы формиро-

вания ВПХ при БК и СК не установлены, существует несколько теорий: канцерогенный эффект воздействия желчных кислот на желчные протоки, обусловленный стойким стазом желчи [8]; постоянное повреждение протоков конкрементами, рецидивирующий холангит [10] и клеточная предрасположенность к неопластическим изменениям кистозно измененных внутрипеченочных желчевыводящих путей [14]. Предполагается, что злокачественные новообразования при БК или СК более вероятны у пожилых пациентов из-за большой продолжительности заболевания и прогрессирующей билиарной обструкции [17]. По другим данным, злокачественная трансформация не зависит от продолжительности заболевания, так как описаны случаи развития ВПХ от двух месяцев до двух десятилетий с момента появления симптомов БК и СК. По-видимому, существуют подтипы заболевания с более выраженными генетическими поломками и повышенным потенциалом развития ВПХ [18]. По некоторым данным, ВПХ, развившаяся на фоне БК или СК, характеризуется более агрессивным течением и худшим ответом на лечение по сравнению с когортой больных ХК, не ассоциированной с БК и СК [19, 20].

### Клиническое наблюдение

Женщина 32 лет с жалобами на боли в правом подреберье и иктеричность склер по направлению гастроэнтеролога обратилась на прием к онкологу



в июне 2020 г. При амбулаторном УЗИ выявлено узловое образование в паренхиме седьмого сегмента печени размерами около 3,5 см, холангиоэктазия в правой доле печени, гиперэхогенные включения с акустической тенью в проекции желчных протоков левой доли печени без заметной их дилатации. Из анамнеза известно: наследственность отягощена по ЖКБ, у пациентки с 12 лет установлен диагноз ЖКБ: хронический калькулезный холецистит. В 2013 г. в связи с холедохолитиазом по экстренным показаниям выполнено оперативное вмешательство в объеме эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией и последующей лапароскопической холецистэктомией. В дальнейшем наблюдалась у гастроэнтеролога, получала курсовое лечение препаратами урсодезокси-холевой кислоты. Ежегодно на УЗИ регистрировалось наличие в проекции долевых и сегментарных желчных протоков эхопозитивных включений, расцениваемых как пневмобилия после перенесенного оперативного лечения и кальцинаты печени. При первичном амбулаторном обследовании установлено повышение уровня СА 19-9 до 453 Ме/мл, повышение уровня трансаминаз до пяти норм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением (на постконтрастных томограммах) выявлено объемное образование полицентрической формы в правой доле печени (SVII) размерами около 4,8 × 5,3 × 4,0 см, характеризующееся неомогенным медленным накоплением контраста солидным компонентом, продолжающимся в отсроченной фазе, за счет большого количества фиброза в зоне образования. Псевдо-контрастирование по контуру было обусловлено гипоперфузией в бассейне воротной вены, за счет чего паренхима кровоснабжалась из печеночной артерии (рис. 1).

Внутрипеченочные желчные протоки печени, преимущественно левой доли, расширены, скучены и деформированы. В просвете желчных протоков обеих долей печени (преимущественно в левом печеночном) отмечены множественные дефекты контрастирования размерами от 0,2 до 0,6 см (рис. 2, 3).

Пациентке выполнена трепанобиопсия солидной опухолевой массы правой доли печени под ультразвуковой навигацией. Гистологическое заключение: картина опухоли соответствует умеренно дифференцированной аденокарциноме панкреатобилиарной зоны. В связи с нарастанием билиарной гипертензии и явлений холестаза выполнена чрескожная холангиография с установкой наружновнутреннего транспапиллярного билиарного дренажа. При холангиографии отмечено наличие в протоках правой и левой долей печени дефектов контрастирования, подозрительных на конкременты, до 3–4 мм в диаметре, билиарных опухолевых стриктур протяженностью до 20–30 мм в зоне слияния переднего и заднего секторальных протоков правой доли печени и протяженного поражения протоков седьмого

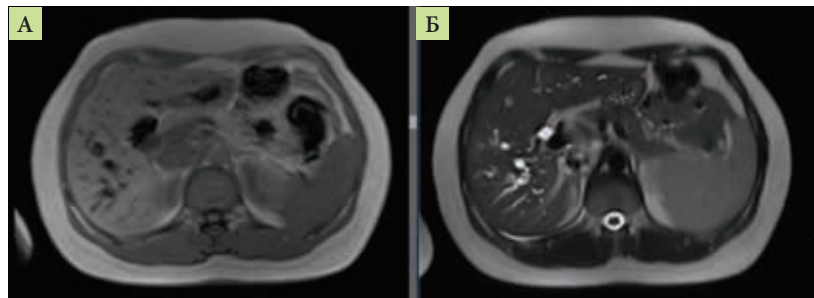


Рис. 2. МРТ брюшной полости (аксиальная плоскость): А – T1-взвешенное изображение; В – T2-взвешенное изображение

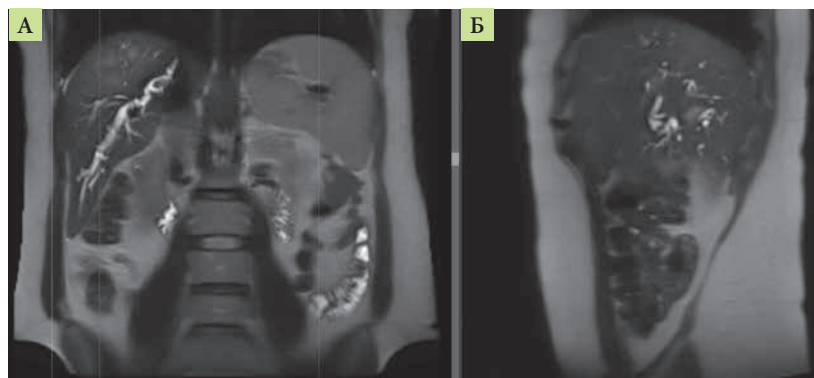


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография брюшной полости, T2-взвешенные изображения: А – фронтальная плоскость; В – сагиттальная плоскость. Определяется расширение внутрипеченочных желчных протоков печени с наличием мелких гипоинтенсивных включений в протоках



Рис. 4. Чрескатетерная фистулохолангиограмма после установки саморасширяющихся стентов в области конfluence

сегмента печени. Просвет внепеченочных желчных протоков свободен от конкрементов, не расширен, эвакуация контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку не нарушена (рис. 4).





Рис. 5. Множественные конкременты размером 3–5 мм, извлеченные из желчных протоков при удалении холангиостом

Таким образом, на основании данных МРТ и холангиографии установлен диагноз: «С22.1 Холангиокарцинома внутрипеченочных желчных протоков сT2N0M0 второй стадии, смешанный масс-образующий и внутрипротоковый папиллярный тип опухоли, состояние после наружно-внутреннего билиарного дренирования. Болезнь Кароли: множественные кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков, холангиолитиаз». В связи с погранично резектабельным процессом назначено шесть курсов ХТ по схеме гемцитабин/цисплатин с интервалом 21 день с октября 2020 по февраль 2021 г. ХТ пациентка перенесла с явлениями гематологической токсичности до третьей степени, тошнотой до второй степени. Замена холангиостомических дренажей выполнена в октябре 2020 и январе 2021 г. в связи с развитием холангита. При удалении холангиостом из желчных протоков извлечены конкременты минеральной плотности серого цвета размером от 3 до 5 мм (рис. 5).

По данным МСКТ от июня 2021 г. выявлено увеличение размеров первичной опухоли с распространением на седьмой и восьмой сегменты пе-

чени (7,8 × 6,4 см), появление асцита и очаговых изменений на брюшине, расцененных как признаки карциноматоза. Оценка степени печеночной дисфункции по MELD – 23 балла. Рост уровня онкомаркеров: СА 19-9 – 1890 Ме/мл, альфа-фетопротеин – 15,6 ед/мл, РЭА – 0,5 нг/мл. Для оценки возможности проведения таргетной терапии проведено молекулярно-генетическое исследование биоптатов: PD-L1, KRAS, ERBB3, ARID1A – отрицательный статус. В связи с прогрессированием заболевания и плохим соматическим статусом проведение дальнейшей химиотерапии признано невозможным. С паллиативной целью проведено удаление холангиостом и стентирование желчных протоков правой и левой долей печени нитиноловыми непокрытыми стентами.

В связи с резистентным асцитом и персистирующей печеночной недостаточностью в дальнейшем получала симптоматическое лечение. Срок жизни от момента установления диагноза ВПХ составил 14 месяцев и два месяца после установки стентов.

### Заключение

Представлена история болезни пациентки 32 лет с развившейся ВПХ на фоне БК, множественного холангиолитиаза. Несмотря на раннюю клиническую манифестацию (в 12 лет) и тяжелое течение ЖКБ в виде острого калькулезного холецистита, осложненного холангиолитиазом, после хирургического лечения пациентке не было выполнено дообследование, которое позволило бы установить диагноз БК. В течение последующих семи лет после лапароскопической холецистэктомии пациентке неоднократно проводили УЗИ органов брюшной полости, при котором визуальные изменения интерпретировали как пневмобилию и кальцинаты печени. Диагноз БК был установлен только на поздней стадии ВПХ, характеризовавшейся агрессивным течением и отсутствием ответа на стандартную ХТ, а также типом опухоли, при котором невозможна таргетная терапия. Как показывает представленное клиническое наблюдение, исключительно важно своевременно диагностировать БК и проводить систематический скрининг осложнений заболевания, включая наиболее тяжелое – развитие злокачественных новообразований, поскольку в течение 20 лет частота ВПХ при БК достигает 20%, то есть развивается у каждого пятого пациента [14]. ●

### Литература

1. *Erpecum K.S.G., van Laarhoven C.J., Portincasa P.* Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике // *Journal of Hepatology*. Русское издание. 2016. Т. 2. № 1. С. 87–114.
2. *Бражникова Н.А., Цхай В.Ф., Мерзликун Н.В. и др.* Внутрипеченочный литиаз // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2014. Т. 173. № 1. С. 39–43.
3. *Dilek O.N., Atasever A., Acar N. et al.* Hepatolithiasis: clinical series, review and current management strategy // *Turk. J. Surg.* 2020. Vol. 36. № 4. P. 382–392.
4. *Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М., Шабанов М.А. и др.* Внутрипеченочная холангиокарцинома // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. № 1. С. 52–63.





5. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: current knowledge and new developments // Gut Liver. 2017. Vol. 11. № 1. P. 13–26.
6. Чжао А.В. Холангиоцеллюлярная карцинома. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
7. Aishima S., Kubo Y., Tanaka Y., Oda Y. Histological features of precancerous and early cancerous lesions of biliary tract carcinoma // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2014. Vol. 21. № 7. P. 448–452.
8. Zen Y., Sasaki M., Fujii T. et al. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct – an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis // J. Hepatol. 2006. Vol. 44. № 2. P. 350–358.
9. Kim H.J., Kim J.S., Joo M.K. et al. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: a review // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 48. P. 13418–13431.
10. Yao X., Huang X., Yang C. et al. A novel approach to assessing differentiation degree and lymph node metastasis of extrahepatic cholangiocarcinoma: prediction using a radiomics-based particle swarm optimization and support vector machine model // JMIR Med. Inform. 2020. Vol. 8. № 10. P. e23578.
11. Jo J.H., Chung M.J., Park J.Y. et al. High serum CA19-9 levels are associated with an increased risk of cholangiocarcinoma in patients with intrahepatic duct stones: a case-control study // Surg. Endosc. 2013. № 27. № 11. P. 4210–4216.
12. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10. № 3s2. С. 470–486.
13. Никитин И.Г., Карабиненко А.А., Никитин А.Э. и др. Болезнь Кароли (клиническое наблюдение) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 6. С. 77–83.
14. Fahrner R., Dennler S.G., Inderbitzin D. Risk of malignancy in Caroli disease and syndrome: a systematic review // World J. Gastroenterol. 2020. № 26. № 31. P. 4718–4728.
15. Torre A. Caroli syndrome complicated with intrahepatic cholangiocarcinoma // Ann. Clin. Med. Case Rep. 2021. Vol. 7. № 2. P. 1–5.
16. Tzoufi M., Rogalidou M., Drimtzia E. et al. Caroli's disease: description of a case with a benign clinical course // Ann. Gastroenterol. 2011. Vol. 24. № 2. P. 129–133.
17. Moslim M.A., Gunasekaran G., Vogt D. et al. Surgical management of Caroli's disease: single center experience and review of the literature // J. Gastrointest. Surg. 2015. Vol. 19. № 11. P. 2019–2027.
18. Correia P.C., Morgado B. Caroli's disease as a cause of chronic epigastric abdominal pain: two case reports and a brief review of the literature // Cureus. 2017. Vol. 9. № 9. P. e1701.
19. Han J.H., Kim D.G., Na G.H. et al. Evaluation of prognostic factors on recurrence after curative resections for hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 45. P. 17132–17140.
20. Kluger M.D., Salceda J.A., Laurent A. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in 313 Western patients: tumor biology and underlying liver rather than tumor size drive prognosis // J. Hepatol. 2015. Vol. 62. № 5. P. 1131–1140.

### Intrahepatic Cholangiocarcinoma on the Background of Multiple Cholangiolithiasis as a Poorly Diagnosed Problem in Clinical Practice

A.A. Sutyagin<sup>1</sup>, S.V. Shchelochenkova, PhD<sup>2</sup>, T.D. Shchelochenkova, PhD<sup>3</sup>, O.N. Guskova, PhD<sup>3</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

<sup>2</sup> LLC "Paracelsus"

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

<sup>4</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>5</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

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

*Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICH) is one of the most aggressive malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, which accounts for 10–15% of all primary liver tumors. Among the risk factors for ICH in Europe and Russia, diseases accompanied by the formation of concretions in the intrahepatic bile ducts, which include Caroli's disease (KD), are of primary importance. The article presents a clinical observation of HPV that developed against the background of KD, a literature review is conducted.*

**Key words:** intrahepatic cholangiocarcinoma, cholangiolithiasis, cholelithiasis, Caroli's disease, cholangitis, ursodeoxycholic acid



# Ингибиторы протонной помпы в сложных клинических ситуациях

В середине ноября 2021 г. в гибридном формате состоялась осенняя сессия Московской школы гастроэнтерологов (далее – Школа). В приветственном слове модераторы Школы – академик РАН И.В. Маев и профессор Д.С. Бордин подчеркнули общетерапевтическую направленность и мультидисциплинарность запланированных для обсуждения вопросов. В рамках Школы был организован симпозиум компании «Кадила Фармасьютикалз» «Ингибиторы протонной помпы в сложных клинических ситуациях», в ходе которого обсуждена тема кардиологической безопасности препаратов этой группы и даны рекомендации по ведению пациентов с состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением с точки зрения хирурга и гастроэнтеролога.



Профессор  
Майкл Ф. Ваэзи  
(Michael F. Vaezi)

С первым сообщением «Ингибиторы протонной помпы. Аспекты кардиологической безопасности» выступил известный американский гастроэнтеролог Майкл Ф. ВАЭЗИ (Michael F. Vaezi), профессор медицины и отоларингологии, заместитель директора департамента гастроэнтерологии, гепатологии и питания Центра клинических исследований и патологии пищевода медицинского центра университета Вандербильта, член Американской ассоциации гастроэнтерологов (Нэшвилл, Теннесси, США).

В начале своего выступления профессор М.Ф. Ваэзи подчеркнул важность темы кардиологической безопасности ИПП – широко применяемых в клинической практике препаратов. В этой связи для прояснения многих вопросов профессор неоднократно обращался к доступной в настоящее время доказательной базе.

## Ингибиторы протонной помпы: аспекты кардиологической безопасности

М.Ф. Ваэзи представил характеристику ИПП, фокусируясь на постулате о том, что разные ИПП отличаются по фармакокинетическим (ФК) и фармакодинамическим (ФД) параметрам, особенностям метаболизма, силе кислотоподавляющего эффекта, потенциалу межлекарственного взаимодействия. Разнообразие ИПП дает возможность врачу персонализировать терапию, применяя тот или иной препарат с учетом целей терапии, сопутствующей патологии и фармакотерапии. Первым представителем ИПП является разработанный в конце 80-х гг. омепразол, который показал существенное преимущество в лечении кислото-зависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в сравнении с ингибиторами  $H_2$ -рецепторов.

Эффективность длительного применения ИПП оказалась выше даже в сравнении с хирургическим лечением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (эндоскопической фундопликацией), что было подтверждено в пятилетнем сравнительном исследовании. Лучшие результаты были получены у пациентов, получавших эзомепразол, в сравнении с паци-

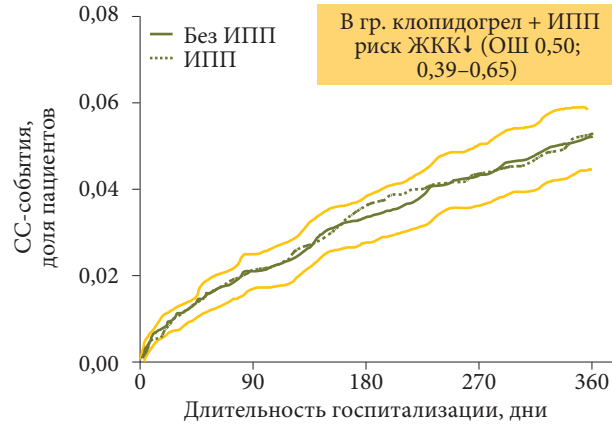
ентами, перенесшими эндоскопическую фундопликацию. Эффективность ИПП сохранялась на протяжении всего пятилетнего периода исследования без необходимости повышения дозы у большинства пациентов.

Далее профессор М.Ф. Ваэзи остановился на вопросах кардиологической безопасности ИПП, по которым в течение последних десятилетий ведется активная полемика в литературе и на научных площадках. Особенно остро проблемы безопасности применения ИПП стоят в аспекте возможной связи препаратов этой группы с сердечно-сосудистыми (СС) событиями. Все началось с публикации исследования, проведенного на популяции больных с острым коронарным синдромом, которые получали лечение ИПП. Результаты показали, что ИПП ассоциированы с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом и тромбозами стентов, ишемическим инсультом, желудочковой аритмией по типу пируэт и СС-смертью. В отличие от пациентов клиницисты понимают, что ассоциации можно объяснить многими причинами, связанными не с «обвиненным» препаратом, а, например, с другими препаратами сопутствующей тера-



## Симпозиум фармацевтической компании «Кадила Фармасьютикалз»

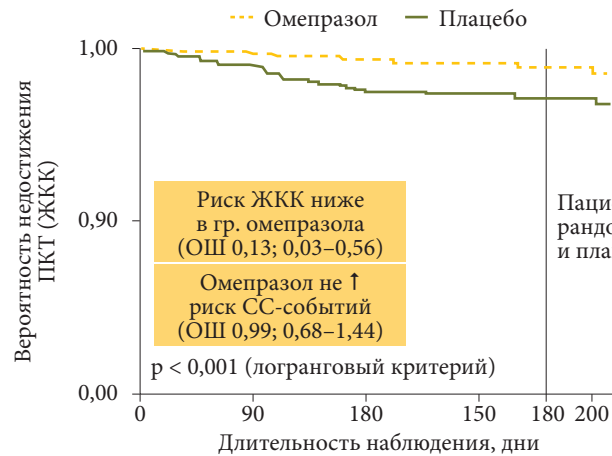
пии, которые пациенты принимают постоянно. К таким средствам относятся противотромбоцитарные препараты (ПТП), например клопидогрел. И действительно, снижение активности клопидогрела на фоне применения ИПП было доказано результатами фармакокинетических исследований и исследований межлекарственных взаимодействий ИПП с ПТП. Клопидогрел, представитель ПТП, не обладает анти-тромбоцитарным эффектом, этим действием наделен его метаболит, но для такой трансформации клопидогрел должен пройти метаболический путь в печени, взаимодействуя с изоформой цитохрома P450 – CYP2C19. Большинство ИПП, например омепразол, метаболизируются через этот же путь, что может снижать активность клопидогрела, так как его метаболизм нарушает ИПП, взаимодействующий с той же изоформой цитохрома P450. Но самое главное состоит в том, что ассоциации не являются эквивалентом причинно-следственной связи. Эти результаты явились основанием для вынесения FDA предупреждения, суть которого состояла в рекомендации избегать одновременного применения омепразола с клопидогрелом вследствие снижения уровня антиромботической активности метаболита клопидогрела. Информация, касающаяся межлекарственного взаимодействия клопидогрела с другими ИПП, на тот момент времени отсутствовала. В этой связи были проведены дополнительные исследования с целью определения риска серьезных СС-событий на когорте пациентов после чрескожного коронарного вмешательства, применявших клопидогрел совместно с ИПП (пантопразолом и омепразолом) и без ИПП. Результаты показали, что статистически значимых различий в частоте серьезных СС-событий не было в группах пациентов, применявших клопидогрел совместно с ИПП и без ИПП. Помимо этого, был выявлен еще очень важный эффект: у пациентов с СС-заболеваниями, получавших лечение ПТП и ацетилсалициловой кислотой (АСК), на фоне



Ретроспективное когортное КИ: клопидогрел + ИПП vs. клопидогрел. Различий риска СС-событий в сравниваемых группах не выявлено.

В зоне риска, n	ИПП	Без ИПП
ИПП	6802	3301
Без ИПП	3007	2313

Рис. 1. Риск сердечно-сосудистых событий у больных после чрескожного коронарного вмешательства, получавших терапию клопидогрелом



В зоне риска, n	Плацебо	Омепразол
Плацебо	1885	1455
Омепразол	1876	1500

Рис. 2. Исследование COGENT

применения ИПП отчетливо снижался риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) (отношение шансов (ОШ) 0,50; 0,39–0,65) (рис. 1). Затем было проведено рандомизированное плацебоконтролируемое исследование COGENT, в которое был включен 3761 пациент с СС-заболеваниями. Все пациенты получали клопидогрел + АСК и рандомизированно омепразол или плацебо. Первичная конечная точка (ПКТ) – частота ЖКК (рис. 2). Результаты подтвердили отсутствие влияния ИПП на частоту СС-собы-

тий (ОШ 0,99; 0,68–1,44). Омепразол продемонстрировал протективный эффект на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, который выразился в снижении частоты ЖКК. Далее был проведен метаанализ риска смерти на популяции пациентов, одновременно принимавших ИПП и ПТП. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), включенных в метаанализ, применяли омепразол, эзомепразол, лансопразол и пантопразол. Риски смерти и инфаркта миокарда у пациентов



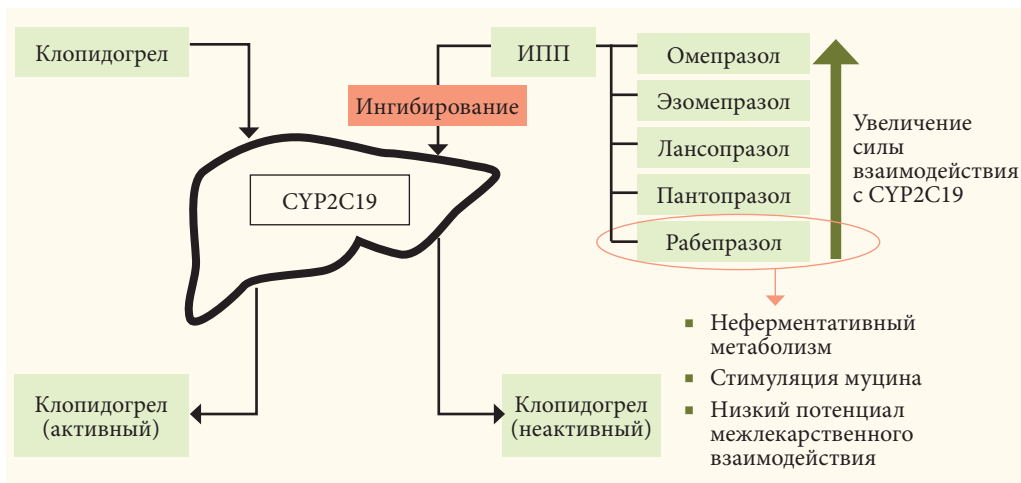


Рис. 3. Механизм инактивации клопидогрела ИПП при взаимодействии обоих ЛП с изоферментом CYP2C19

с СС-заболеваниями, получавших антитромбоцитарную терапию, были несущественно ассоциированы с применением ИПП; отношения рисков (ОР) составили 1,5 и 1,3 соответственно, тогда как снижение риска ЖКК было выраженным и статистически значимым.

Совсем недавно было проведено еще одно широкомасштабное РКИ COMPASS на популяции 17 598 пациентов со стабильной стенокардией, рандомизированных в группы пантопразола и плацебо, а также в группы ривароксабана и ривароксабана в сочетании с АСК и группу только АСК.

Результаты этого РКИ показали отсутствие повышения риска СС-событий, а также госпитализаций и смерти от всех причин за трехлетний период наблюдения.

Таким образом, последующие исследования не подтвердили обоснованность потенциальных проблем безопасности применения ИПП у пациентов, получающих терапию ПТП. При назначении ИПП важно понимать, что препараты этой группы отличаются по своим ФК- и ФД-характеристикам, обладают не только разными кислотоснижающими свойствами, но и разным потенциалом межлекарственных взаимодействий. Рабепразол, например, существенно отличается от других

ИПП, что подтверждает доказательная база препарата. В РКИ на группе пациентов, получавших АСК в низкой дозе, рабепразол не повышал риск СС-событий в течение 24–76 недель терапии; в сравнительном исследовании фармакодинамики рабепразола и фамотидина исследуемый ИПП не влиял на эффективность двойной антитромбоцитарной терапии; в метаанализе, включившем 21 РКИ, на популяции 37 310 пациентов было продемонстрировано, что такие ИПП, как омепразол, лансопразол, пантопразол и эзомепразол, повышали риск больших СС-событий (англ. major adverse cardiac events, МАСЕ), тогда как рабепразол не влиял на риск МАСЕ, что еще раз подтверждает различные ФК- и ФД-свойства разных ИПП. Рабепразол характеризуется наименьшим потенциалом печеночного метаболизма и взаимодействия с CYP2C19, этот ИПП повышает выработку муцина слизистой оболочкой желудка и обладает более низкой способностью к межлекарственным взаимодействиям в сравнении с другими ИПП (рис. 3).

Профессор М.Ф. Ваэзи рекомендует дифференцированно подходить к выбору ИПП. Пациентам, получающим ПТП, нужно назначать ИПП с самым низким потенциалом межлекарственного взаимодействия.

Далее профессор М.Ф. Ваэзи подчеркнул важность понимания различий ассоциации и причинно-следственной связи. Большая часть сообщений об ассоциациях препаратов с теми или иными нежелательными реакциями в наблюдательных исследованиях относятся к ложным сигналам, так как отражают ложные эпидемиологические данные, и на основании многих последующих исследований такие сигналы закрываются. Чтобы полученные данные были достоверными, ОР в когортных исследованиях должно быть более 2–3, а ОШ в исследованиях «случай – контроль» – более 3–4. Значения ОР и ОШ ниже указанных попадают в зону потенциальной систематической ошибки выборки. Таким образом, слабые ассоциации в большинстве случаев отражают погрешность и не доказывают причинно-следственную связь.

Чтобы безоговорочно можно было заявить, что А вызывает В, в эпидемиологических исследованиях должны быть соблюдены все критерии доказательства причинно-следственной связи.

Профессор М.Ф. Ваэзи представил рекомендации по применению ИПП Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) и Американского общества кардиологов (ACC) в содружестве с Американской ассоциацией больниц (АНА), суть которых состоит в следующем: ИПП рекомендуются больным по зарегистрированным показаниям и пациентам с высоким риском ЖКК, в особенности пациентам с СС-заболеваниями, которые принимают антикоагулянты и у которых есть высокий риск ЖКК.

В заключение профессор М.Ф. Ваэзи подвел общий итог по применению ИПП в клинической практике:

- пациенты должны применять ИПП согласно инструкции;
- ИПП должны применяться в минимальной эффективной дозе;
- выбор ИПП должен основываться на индивидуальном подходе к назначению терапии с учетом свойств ИПП.



## Симпозиум фармацевтической компании «Кадила Фармасьютикалз»

### Язвенные гастродуоденальные кровотечения: обсуждение национальных клинических рекомендаций

Свое сообщение д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, руководитель хирургической клиники ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии РФ Александр Андреевич ЩЕГОЛЕВ начал с обзора эпидемиологических данных Великобритании, Дании, США и России. Желудочно-кишечные кровотечения из верхних отделов ЖКТ (за исключением кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода) относятся к распространенной патологии во всем мире, оказывающей существенную нагрузку на общественное здравоохранение (количество госпитализаций в год составляет от 20 000 в Дании до 70 000 и 500 000 в Великобритании и США соответственно; летальность от ЖКК варьирует в пределах от 6–8,6% в Великобритании, России и США до 11% в Дании) и является одной из основных причин убыли населения. В России в последние два года отмечена тенденция снижения количества госпитализаций по поводу ЖКК, которая составила 6,5%, обращает на себя внимание высокая послеоперационная летальность (16,5%). Несколько уменьшилось количество больных с язвенными ЖКК в московских стационарах, эта динамика также отмечается в последние два года. Каждого шестого пациента в РФ оперируют по поводу язвенного кровотечения. Хирургическая активность за 20 лет резко снизилась: с 27 до 12%, общая летальность также заметно уменьшилась, составляя в московских стационарах менее 2%, послеоперационная летальность остается приблизительно стабильной. Основными причинами ЖКК профессор А.А. Щеголев назвал острые и хронические язвы желудка и ДПК, эрозивный гастрит, синдром Маллори – Вейсса и рак желудка.

В своем сообщении профессор представил консенсусные соглашения по клиническим рекомендациям по язвенным гастродуоденальным кровотечениям (ГДК), которые были достигнуты на пленуме правления Российского общества хирургов, состоявшемся в 2014 г. в Воронеже. В прошлом году рекомендации были обновлены в связи с появлением новых клинических данных. Существует четыре основных метода лечения ГДК – эндоскопический, медикаментозный, эндоваскулярный и хирургический гемостаз (рис. 4). Как правило, лечение ГДК начинают с проведения экстренной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с диагностической и лечебной целью. Это исследование желательнее провести в течение первых двух часов с момента госпитализации. Эндоскопический гемостаз выполняют при FI-A и FI-B ГДК, то есть при продолжающихся струйных либо просачивающихся кровотечениях. А при остановившихся ГДК FI-A и FI-B рекомендуется проводить эндоскопическую профилактику их возобновления. В настоящее время используют комбинированные методы эндоскопического гемостаза, например инъекционный метод в сочетании с эндоскопическим клипированием, диатермокоагуляцией или аргоноплазменной коагуляцией. Залог успеха в остановке кровотечения – комбинированный гемостаз. Наряду с рекомендациями по эндоскопическому гемостазу остаются нерешенные вопросы, например вопросы тайминга и кратности проведения ЭГДС, равно как и вопрос о целесообразности зондирования перед исследованием и повторного эндоскопического гемостаза при рецидиве ГДК. Зарубежные коллеги считают, что ЭГДС надо выполнять в течение ближайших 24 часов, называя этот подход «early endoscopy» – ранняя эндоскопия. У крайне тяжелых больных, находящихся в состоянии геморрагического шока, проведение ЭГДС рекомендуется в течение двух часов.



Д.м.н., профессор  
А.Н. Щеголев

Какова тактика при рецидиве кровотечения: целесообразен ли эндоскопический гемостаз или в приоритете хирургическое лечение? Или надо проводить эндоваскулярное вмешательство? На сегодняшний день большинство экспертов склоняются к выбору эндоскопического гемостаза, так как, согласно эпидемиологическим данным, при использовании этого метода надежного гемостаза удается добиться примерно у 76% пациентов с рецидивом кровотечения. Для остановки кровотечения также используются порошки и спреи, пленкообразующие препараты и полисахаридные комплексы. Общей точки зрения относительно эффективности этих препаратов тоже нет, хотя в США TC-325 широко применяют в клинической практике, но вследствие высокой стоимости данного препарата его доступность для применения в реальной клинической практике на сегодняшний день ограничена.



Рис. 4. Виды гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях



- Омепразол
- Лансопразол
- Пантопразол
- Рабепразол
- Эзомепразол

Рис. 5. Ингибиторы протонной помпы

Медикаментозный гемостаз – вторая обязательная составляющая комбинированного гемостаза язвенного кровотечения. Ингибиторы протонной помпы – основа медикаментозной терапии ГДК. ИПП и их классический представитель, выпускаемый в формах для парентерального и перорального введения, отражены на рис. 5.

Все эти препараты, как оригинальные, так и брендированные дженерики, высокоэффективны в снижении кислотности желудочного сока, но отличаются по срокам наступления эффекта, кратности введения, особенностям межлекарственного взаимодействия. Рабочая группа консенсусного соглашения рекомендует применять ИПП сразу при поступлении в стационар, еще до ЭГДС, поскольку эти лекарственные препараты снижают необходимость эндоскопической остановки ЖКК, так как в большинстве случаев остановки кровотечения удастся добиться еще до ЭГДС. При введении ИПП стабилизируется pH желудочного содержимого, целевой уровень – не ниже 5,5. Снижение кислотности содержимого в просвете желудка способствует заживлению язвенного дефекта и препятствует рецидиву кровотечения. Сначала ИПП рекомендуется вводить болюсно в дозе 80 мг с последующим переходом на внутривенное капельное введение со скоростью 8 мг/ч посредством инфузomата в течение 78 часов. С момента перевода пациента на пероральный прием жидкостей рекомендуется эрадикация *Helicobacter pylori* (Hр).

Применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов при ГДК, в том числе при рецидивах

кровотечений, не рекомендуется. А вот синтетические аналоги соматостатина показаны больным с язвенными кровотечениями, особенно пациентам с рецидивами ГДК, связанными с пенистрирующими язвами, когда в процесс вовлекается поджелудочная железа.

В последнее время в литературе обсуждается вопрос, можно ли при язвенных кровотечениях применять ИПП в стандартных, а не в высоких дозах, в том числе в/м и даже ИПП в твердых лекарственных формах, без ущерба для эффективности. Ясности по этим вопросам ни в отечественных, ни в международных рекомендациях пока нет.

Профессор А.А. Щеголев поделился результатами собственного сравнительного исследования рабепразола в трех режимах: 80 мг болюсно с последующим введением в течение 72 часов со скоростью 8 мг/ч посредством инфузomата – стандартная схема (группа I); в обычном режиме в/в введения по 20 мг три раза в сутки в течение 72 часов с последующим приемом внутрь в дозе 20 мг два раза в сутки (группа II) и в режиме введения однократной дозы 20 мг/сут в течение 72 часов с последующим приемом внутрь по 20 мг два раза в сутки (группа III). В первой и второй группах были получены одинаковые результаты: смертельных исходов и рецидивов кровотечения не было, а вот в третьей группе у одного пациента (5%) развилось кровотечение.

Выводы:

- назначение ИПП с целью подавления желудочной кислотопродукции является эффективным методом лечения больных с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии;
- применение ИПП в различных дозировках в исследуемых группах позволило существенно снизить риск рецидивов кровотечения и летальных исходов;
- использование ИПП в сниженных дозировках также является эффективным методом лечения больных язвенными гастродуоденальными кровотечениями.

Впервые успешная эмболизация *a. gastrica sinistra* у пациента с ГДК

была описана в 1972 г. На сегодняшний день вопрос об эндоваскулярном гемостазе рассматривается в тех случаях, когда неэффективны медикаментозный гемостаз и повторные попытки эндоскопического гемостаза многократно рецидивирующих ГДК. В таких ситуациях перед клиницистом встает вопрос: оперировать больного или попытаться провести эмболизацию? В обновленном руководстве (2021) транскатетерная эмболизация артерий желудка и ДПК рекомендуется как альтернатива хирургическому лечению при неоднократно рецидивирующих язвенных ГДК, резистентных к эндоскопическому и медикаментозному гемостазу. Эта рекомендация была разработана на основании результатов метаанализа (2019), включившего 1077 пациентов с ГДК, 650 из которых были подвергнуты хирургическому вмешательству, а 427 пациентам была выполнена эндоваскулярная эмболизация. Различий в показателях летальности не было. Частота рецидивов кровотечения и соответственно частота повторных вмешательств были выше в группе пациентов после трансартериальной эмболизации (ТАЭ), зато частота осложнений ТАЭ была меньше в сравнении с хирургическим гемостазом. В настоящее время остается нерешенным вопрос так называемой превентивной эндоваскулярной эмболизации. С целью получения ответа на этот вопрос был проведен метаанализ на популяции из 565 пациентов, поступивших в стационар по поводу ГДК, 310 больных проводили эндоскопический гемостаз (ЭГ) в сочетании с ТАЭ, а 255 пациентам – только ЭГ. В группе комбинированного гемостаза летальность оказалась меньше более чем в два раза (16,2 vs 7,5%). С технической точки зрения ТАЭ была успешна у 90,5% пациентов. Различий в частоте повторных вмешательств и длительности пребывания в стационаре не отмечено. Профессор А.А. Щеголев провел собственное исследование превентивной ТАЭ при язвенном ГДК на группе из 96 пациентов с риском кровотечения F1ab и F2ab. В результате технический успех был достигнут





## Симпозиум фармацевтической компании «Кадила Фармасьютикалз»

у 93 (98,9%) пациентов, и лишь у одного больного развился рецидив. Особое внимание профессор А.А. Щеголев уделил вопросам хирургического гемостаза. По его мнению, к вопросу о принятии решения о хирургическом вмешательстве надо возвращаться вовремя, чтобы не допустить ухудшения состояния пациента до критического, при котором он становится плохим кандидатом для выполнения операции. Если у пациента высокий риск рецидива кровотечения, какую тактику выбрать – оперировать, проводить эмболизацию или консервативное лечение? На сегодняшний день допустимы все три варианта, которые изложены в российских национальных рекомендациях. Ряд вопросов, касающихся хирургического гемостаза, остаются нерешенными, например, нет четких критериев угрозы рецидива кровотечения, остается открытым вопрос стратификации больных с язвенным

ГДК. Наши зарубежные коллеги, преимущественно американцы, используют три шкалы: Glasgow-Blatchford, Rockall, AIMS65. В России эти классификации не получили распространения в связи с тем, что посредством этих шкал можно ответить только на один вопрос: можно ли лечить пациента амбулаторно, высок ли риск летального исхода или нет. В России повсеместно приняты и используются классификация Forrest и определение степени тяжести кровопотери по Горбашко. Также можно использовать шкалу тяжести кровопотери Американской коллегии хирургов (ACS) (рис. 6). Открытыми остаются вопросы, касающиеся ранней выписки пациентов и лечения больных язвенным ГДК в амбулаторных условиях. Зарубежные руководства допускают лечение больных с язвенным ГДК в амбулаторных условиях, если риск кровотечения оценивается 0–1 баллом

### Стратификация больных ЯГДК: нерешенные вопросы

- Шкала Glasgow-Blatchford
- Шкала Rockall
- Шкала AIMS65
- Классификация Forrest
- Степень тяжести кровопотери (А.И. Горбашко)
- Шкала тяжести кровопотери ACS

Рис. 6. Инструменты стратификации риска у больных язвенным ГДК

по шкале Glasgow-Blatchford. В российских рекомендациях пока этот вопрос остается открытым. Предположительно больные с кровотечениями F2c и F3 должны получать консервативную терапию и могут лечиться амбулаторно. Вопрос ранней выписки пациентов также пока находится на этапе обсуждения. Возможно, в ближайшее время накопленные клинические данные позволят сделать определенные выводы по открытым на сегодняшний день вопросам.

### Алгоритм ведения больного после кровотечения из верхних отделов ЖКТ гастроэнтерологом

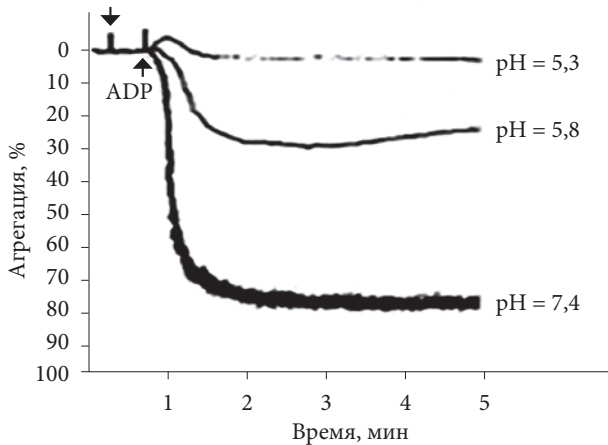
В начале презентации д.м.н., профессор кафедры пропедевтики лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, председатель комитета по образованию Гастроэнтерологической ассоциации, директор Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Российской гастроэнтерологической ассоциации, лауреат премии Правительства РФ в области медицины и медицинской техники Елена Константиновна БАРАНСКАЯ подчеркнула, что вопросы ведения больного после состоявшегося ЖКК гастроэнтерологом необычайно важны, так как распространенность и смертность от кровотечений из верхних отделов ЖКТ нарастают, эта патология является одной из основных причин смертности населения. Каждые шесть минут в мире развивается ЖКК, и это происходит несмотря на то, что достигнуты большие успехи в применении ИПП, эрадикации Нр-инфекции, снижении частоты обострений язвенной болезни и ее осложнений, внедре-

ны эффективные методы медикаментозного гемостаза парентеральными ИПП, отработаны способы остановки кровотечений. В некоторых странах врач-гастроэнтеролог владеет эндоскопическими методами, в России эндоскопические вмешательства выполняет специально подготовленный врач, а не гастроэнтеролог. Исходя из этого, проблема ведения пациента с состоявшимся кровотечением требует междисциплинарного подхода и помимо гастроэнтеролога, эндоскописта и хирурга для достижения успеха в лечении таких пациентов должны принимать участие и терапевты, и врачи ОИТ. Успех лечения зависит от сплоченности врачей разных специализаций. Помимо классических источников ЖКК, к которым относятся язвы, эрозии, варикозно расширенные вены пищевода, профессор Е.К. Баранская выделила новую причину ЖКК – лекарственную болезнь желудка (ЛБЖ), в корне изменившую свою суть. Теперь ЛБЖ выступает в качестве отдельной нозологической единицы, которая определяется группой неспецифиче-



Д.м.н., профессор Е.К. Баранская

ских синдромов, имеющих клиническую картину, сходную с системными аутоиммунными заболеваниями. Эти иммунопатологические реакции возникают вследствие длительного применения ЛП и/или при чрезмерном превышении терапевтических доз или при приеме вне показаний, а также при полипрагмазии в результате межлекарственного взаимодействия. ЛБЖ носит характер хронической болезни, которая может рецидивировать после отмены ЛП, чем частично можно объяснить рецидивирующие ЖКК, которые имеют морфологическую подоснову в виде тотальной лимфоцитарной инфильтрации. В наши дни



Влияние pH плазмы на агрегацию тромбоцитов. Буфер или HCl добавляли в точке А; указанный pH определяли в конце каждого 5-минутного эксперимента.

Рис. 7. Постоянство уровня pH не ниже 6 при сочетании болюсного и капельного введения ИПП

Специальный метод изготовления таблеток по технологии DUALTECH (Дуалтек)

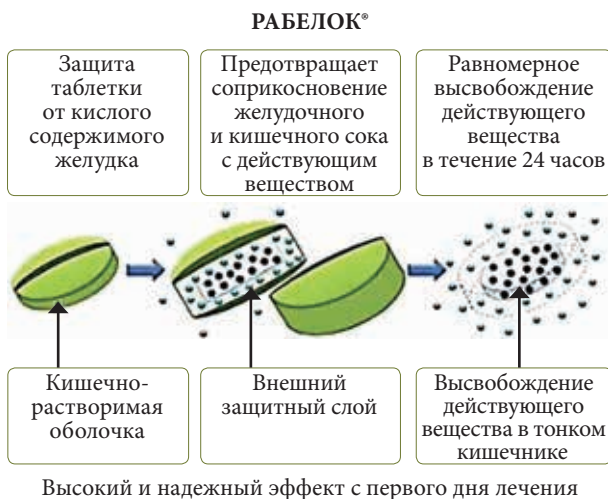


Рис. 8. Особенности строения твердой лекарственной формы препарата Рабелок®

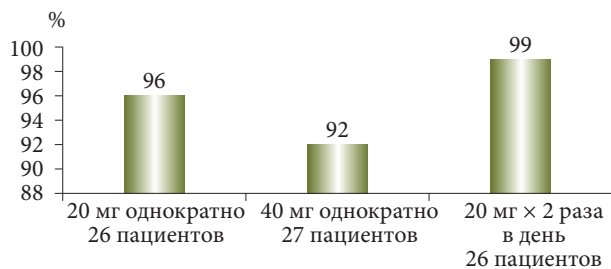


Рис. 9. Эффективность пятидневного курса лечения язвенного ЖКК в/в рабепразолом. Результаты рандомизированного двойного слепого исследования

врачи сталкиваются с другим видом ЛБЖ, а именно с SARS-CoV-2-ассоциированной ЛБЖ, для которой характерен высокий риск ЖКК вследствие прямого цитотоксического действия вируса на слизистую оболочку в сочетании с генерализованным внутрисосудистым свертыванием и усиленным тромбообразованием в сосудах мелкого калибра подслизистого слоя желудка. По этой причине больным назначают антикоагулянты (короткие гепарины), например ривароксабан, а также глюкокортикостероиды, НПВП. И как следствие, патогенез CoV-2 и ее лечение в совокупности приводят к тяжелой ЛБЖ. Исследования показали, что на фоне терапии CoV-2 частота осложнений со стороны желудка повышается. Профессор Е.К. Баранская представила интересный клинический случай успешно леченного ЖКК у пациентки 79 лет, поступившей в клинику с ковидной инфекцией в крайне тяжелом состоянии, с высокой лихорадкой и выраженной гиперкоагуляцией. ЖКК у нее развилось на фоне антикоагулянтной терапии и проявилось меленой и быстро развивающейся анемией. Кровотечение удалось успешно купировать парентеральным введением препарата Рабелок, классического представителя ИПП второго поколения. Рецидива ЖКК не было, но в дальнейшем состоявшееся ЖКК послужило пусковым толчком к бурному развитию вирусной инфекции и тотальной пневмонии, что привело к летальному исходу. Применение новых пероральных антикоагулянтов занимает первое место в списке рисков ЖКК.

Профессор Е.К. Баранская разъяснила патогенетическое обоснование применения ИПП в фармакотерапии ЖКК, почему быстрое и мощное угнетение продукции соляной кислоты и поддержание pH не ниже 6 являются условием остановки кровотечения. Согласно результатам исследований *in vitro*, проведенных еще в 70-е гг. учеными W. Green и M.M. Kaplan, нарушения тромбообразования происходят при повышенной кислотности, соляная кислота ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызывает их дезаг-

грегацию, ускоряет тромболитизис при участии кислотостимулированного пепсина. С другой стороны, было обнаружено, что ингибирование кислоты облегчает образование тромбов, угнетает фибринолиз. Только такие антисекреторные ЛП, как ИПП, способны удерживать pH желудочной среды не ниже 6, и для достижения постоянства такого уровня pH терапии ИПП при ЖКК начинают с болюса с последующим непрерывным внутривенным капельным введением препарата для поддержания достигнутого результата (рис. 7).

Рабелок – классический представитель рабепразола, который был разработан с помощью особой инновационной технологии DUALTECH. Активное вещество (рабепразол) защищено от воздействия кислой среды желудка, находится в инактивированной форме до момента всасывания и равномерно высвобождается в тонкой кишке в течение 24 часов, а Рабелок в форме лиофилизата для приготовления раствора для в/в введения начинает свое действие мгновенно, как только попадает в системный кровоток, что позволяет быстро достичь редукции симптомов, предупредить рецидивы кровотечений, достичь целевых значений pH. Применение ИПП гарантирует снижение объема кровопотери, времени кровотечения, частоты ранних рецидивов, а также гемотрансфузий, повторных эндоскопических манипуляций, количества хирургических вмешательств и снижение летальности (рис. 8 и 9). Рабелок в лекарственной форме для парентерального введения применяют не только в терапии и профилактике ЖКК, но и в таких клинических ситуациях, когда невозможен пассаж по ЖКТ или пациент находится без сознания, при осложненной ЛБЖ, гиперсекреторных синдромах, торпидном течении язвенной болезни желудка и ДПК, геморрагическом гастрите, с целью профилактики рефлюкса кислого желудочного содержимого в дыхательные пути, при риске развития аспирационной пневмонии у лежачих пациентов. Профессор Е.К. Баранская представила еще одно клиническое наблю-



- Быстрое купирование симптомов
- Быстрое рубцевание
- Предупреждает рецидив кровотечения после эндоскопического гемостаза



**20 мг 1-3 раза  
в день, 72 часа**

затем



**По 1 таблетке (20 мг) х  
1-2 раза в день от 2 до 8 нед.**

- Профилактика рецидива кровотечения легкого и среднетяжелого течения после эндоскопического гемостаза
- Острая язва желудка (двенадцатиперстной кишки) с кровотечением или тяжелым эрозивным поражением



**20 мг – 1 раз в день,  
3-5 дней**

затем



**По 1 таблетке (20 мг)  
х 1-2 раза в день от 2 до 8 нед.**

- НПВС-ассоциированные и аспириновые гастродуоденальные язвы
- ГЭРБ с рефрактерными, многочисленными эрозиями и язвами
- Стресс-индуцированные эрозии и язвы
- Хронический панкреатит, стадия обострения



**По 1 таблетке (20 мг)  
х 1-2 раза в день от 2 до 8 нед.**

- Эрозивная ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит
- Язвенная болезнь, хронический панкреатит в стадии обострения
- Эрадикация *H. pylori*





Рис. 10. Ступенчатый алгоритм перевода пациента с парентерального применения ИПП на прием внутрь

**Амбулаторно после кровотечения!!!**  
Участковый терапевт  
Гастроэнтеролог

- 1) **Исключить постгеморрагическую анемию**
  - контроль клинического анализа крови
  - контроль сывороточного Fe
  - препараты Fe
- 2) **Возобновить прием низких доз АСК, если было показано**
- 3) **Продолжить лечение**  
Рабелок 20 мг два раза в день – 1-3 месяца
- 4) **Эндоскопический контроль через 3 месяца, особенно необходим при кровотечениях из язв желудка, как одна из мер канцеропревенции желудка**
- 5) **Диагностика, эрадикация (квартротерапия), контроль эффективности эрадикации инфекции *H. pylori***

**Анемия!!!**  
**ССЗ!!!**  
**Рак желудка!!!**

**Рабелок 20 мг × 2 + АМО 1000 мг × 2 + МЕТ 250 мг × 2 × 2 + Вix 120 мг × 2 × 2**  
Эффективность 96,3%

Рис. 11. Амбулаторное наблюдение больного с состоявшимся кровотечением

дние пациента 39 лет с тяжелым ревматоидическим заболеванием (анкилозирующим спондилоартритом), по поводу которого больному приходилось применять высокие дозы стероидных препаратов, НПВП и адалимумаб. Лекарственная терапия осложнилась тремя эпизодами рецидивирующего кровотечения. Эндоскопически была диагностирована болезнь Крона (язвенные дефекты выявлены в желудке, ДПК и в куполе слепой кишки). Назначенное лечение включало антицитоклиновые препараты, ИПП (Рабелок в/в болюсно в дозе 80 мг с последующим капельным введением по схеме), НПВП были отменены. На фоне уже начатой терапии ИПП у больного развилось

ЖКК, которое удалось остановить методом эндоскопического клипирования. Комбинированный гемостаз оказался эффективным, и уже в отделении гастроэнтерологии больной продолжил лечение препаратом Рабелок в таблетках в течение месяца. Была достигнута ремиссия болезни Крона и анкилозирующего спондилоартрита, на что указывало не только заживление язвы желудка, но и нормализация С-реактивного белка (маркера системного воспаления). При повторной контрольной ЭГДС выявлена только постязвенная деформация нижней трети тела желудка. Профессор Е.К. Баранская пояснила ступенчатый алгоритм перевода па-

циента с парентерального применения ИПП на прием внутрь (рис. 10), заострив внимание на особенностях применения ИПП в условиях амбулаторного наблюдения (рис. 11).

При подтверждении хеликобактерной инфекции рекомендуется назначить эрадикационную квадротерапию и в течение как минимум 1-3 месяцев пациент должен продолжать применение назначенного ИПП (Рабелок). Контрольную ЭГДС следует провести через три месяца. Важно не забывать о контроле «красных флажков», к которым профессор Е.К. Баранская отнесла анемию, СС-заболевания и рак желудка.

Для эффективной профилактики ЖКК профессор Е.К. Баранская рекомендует проводить обучение пациентов, в особенности больных с факторами риска. Стандартный объем знаний пациента включает: понимание необходимости эрадикации *H. pylori*; исключение НПВП; умение правильно измерять и оценивать артериальное давление, пульс и стул, а также умение использовать экспресс-тесты на кровь в кале; знание признаков, указывающих на необходимость срочного вызова врача скорой помощи (кровяная рвота, мелена, низкое артериальное давление, частый пульс, слабость); соблюдение постельного режима и отказ от приема лекарственных средств до приезда врача в случае появления признаков ЖКК.

Профессор Д.С. Бордин поблагодарил выступивших профессоров за их яркие и содержательные сообщения. Вопросы сердечно-сосудистой безопасности применения ИПП и рекомендации по ведению пациентов с ЖКК с точки зрения хирурга и гастроэнтеролога имеют большое практическое значение. Пациенты с ССЗ должны применять ИПП для снижения риска кровотечения, обусловленного антикоагулянтной терапией. В ведении пациентов с ЖКК участвуют врачи разных специализаций. Междисциплинарный подход на госпитальном и амбулаторном этапе может обеспечить достижение наилучших практических результатов в терапии этой сложной категории больных. ●



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

**NOP2030.RU**

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии





**9-10 июня 2022 г.**

Москва, ул. Б. Якиманка, 24,  
гостиница «Президент-Отель»

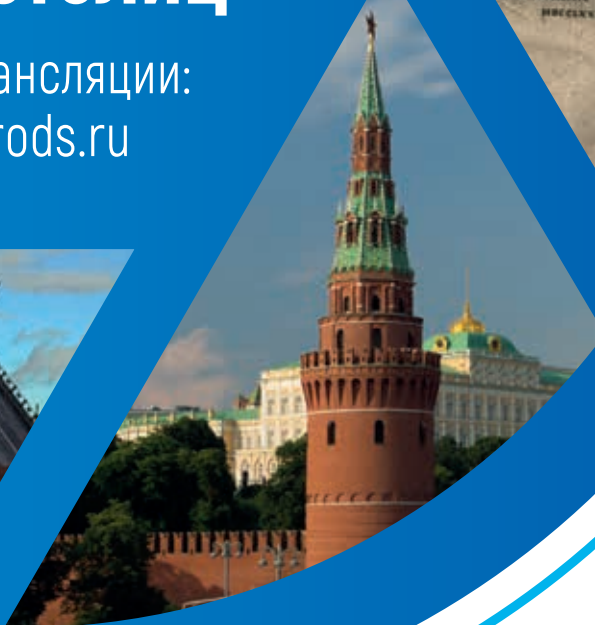
Научно-практическая  
конференция  
с международным участием

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ ДВУХ СТОЛИЦ

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



PETRO PRIMO  
CATHARINA SECUNDA  
RUSSICISSIMI



Реклама



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



V Междисциплинарная научная  
конференция Московского региона

8–9 февраля 2022 г.  
Москва

# Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО  
Участие бесплатное*



**Место проведения:**

Москва, Новый Арбат, 36

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



**GASTROMEDFORUM**

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



Реклама



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

# Ребамипид-С3

ГАСТРОПРОТЕКТОР  
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

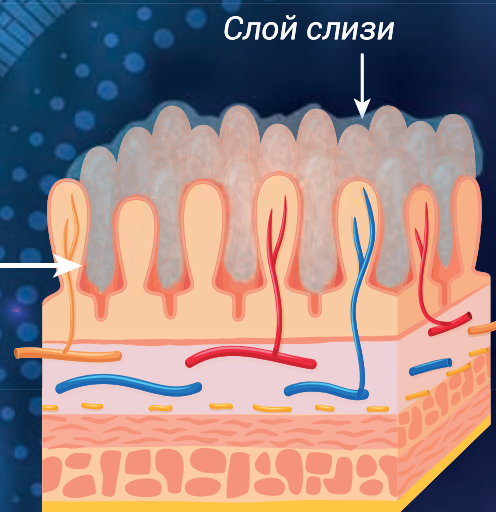
ЛП-006193

Способствует улучшению  
кровоснабжения  
слизистой желудка\*

Может усиливать  
пролиферацию  
и обмен эпителиальных  
клеток желудка\*



Эпителиальные  
клетки



Оказывает гастропротекторное  
действие при воздействии  
НПВП\*\* на слизистую\*

Способен защищать слизистую  
желудка от поражения бактериями\*

\* Из инструкции по медицинскому применению препарата Ребамипид-С3

\*\* НПВП - Нестероидные противовоспалительные препараты

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания.

Северная  
**ЗВЕЗДА**  
**25** ЛЕТ