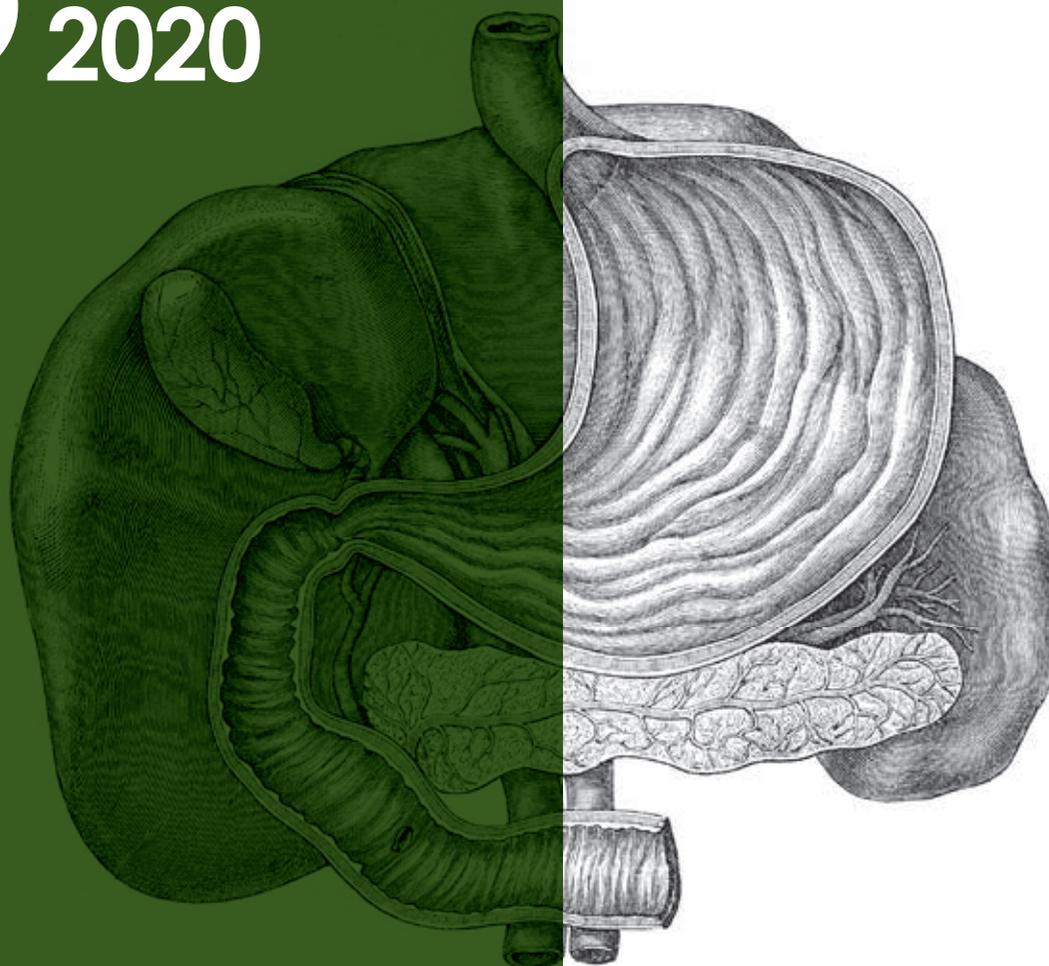


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **15** ТОМ 16
2020



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №2

Профессор И.Г. БАКУЛИН
о мерах по улучшению
качества диагностики
и лечения пациентов
с заболеваниями печени

6

Инфекция COVID-19
и ее влияние на органы
пищеварения

12

Место пробиотиков
в антихеликобактерной
терапии

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

панкреатин® **Пангрол®**

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

Eurand Minitabs® Tehnology¹



Клинически доказано³:

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

* внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000.

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности» Журнал «Гастроэнтерология» 2014; с. 49-54.

3. Медицинский алфавит № 15 / 2015, том № 2,32-36 Практическая гастроэнтерология О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, А.Е. Евсиков «Опыт лечения больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (вследствие хронического панкреатита или её резекции) полиферментным препаратом Пангрол® 25 000».

Сокращённая информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Швахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС0001292, Пангрол® 25000 № ЛС0001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU-Pan_03_2018_Modul Утверждено 01.2019.

000 «Берлин-Хеми/А, Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 105Ц «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Эффективная фармакотерапия. 2020. Том 16. № 15. 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)

Effective Pharmacotherapy. 2020. Volume 16. Issue 15. 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)

Редакционная коллегия

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

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. СМИРНОВА, 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,
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. ИЛЬИНА, 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. СМИРНОВА, 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,
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. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. 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. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 20 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Print run of 20 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.

The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор И.Г. БАКУЛИН: «Без эндоскопического, ультразвукового, МРТ- и КТ-сопровождения гастроэнтеролог не может в полной мере обеспечить эффективный лечебно-диагностический процесс» 6
- Первый сезон Московской школы гастроэнтеролога завершен 10

COVID-19

- Д.С. БОРДИН, М.А. КИРЮКОВА, М.И. ШЕНГЕЛИЯ, С.В. КОЛБАСНИКОВ
Инфекция COVID-19 и органы пищеварения 12
- Ю.Г. САНДЛЕР, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Д.С. БОРДИН
Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19 18

Клинические исследования

- Т.М. РЕШЕТНЯК, И.А. ДОРОШКЕВИЧ, Ф.А. ЧЕЛЬДИЕВА, Е.Л. НАСОНОВ, А.М. ЛИЛА, И.В. МАЕВ, В.И. РЕШЕТНЯК
Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori* 24
- А.И. ПАВЛОВ, В.Э. БАКИРОВА, А.В. ХОВАНОВ, А.К. ХАВАНШАНОВ, Ж.В. ФАДИНА, А.Б. ШАМЕС
Оценка корреляции выраженности портальной гипертензии и концентрации кишечного эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени 34

Клиническая эффективность

- Е.Ю. ПЛОТНИКОВА, Ю.В. ЗАХАРОВА
Место пробиотиков в антихеликобактерной терапии 40
- О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, Т.В. ШКУРКО, А.А. ЛИЩИНСКАЯ, Н.Г. САМСОНОВА, М.Ю. ЗВЯГЛОВА, И.А. ЛИ, А.И. ПАРФЕНОВ
Эффективность устекинумаба при болезни Крона после терапии блокаторами ФНО-альфа и ингибитором интегрина альфа-4-бета-7. Клиническое наблюдение 48
- М.В. ШАПИНА, С.С. БЕЛОУС
Устекинумаб при болезни Крона с перианальными проявлениями и псориазоподобными изменениями кожи, индуцированными анти-ФНО терапией 54

Лекции для врачей

- Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, М.А. КИРЮКОВА, Е.А. ДУБЦОВА, Д.С. БОРДИН
Клинические рекомендации ACG-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении 60
- М.Ф. ОСИПЕНКО, М.А. ЛИВЗАН, Е.А. БИКБУЛАТОВА, А.Б. ЛОГИНОВА
Взгляд гастроэнтеролога, или Несколько практических комментариев к Лионскому консенсусу по ГЭРБ 74
- В.В. СКВОРЦОВ, А.Н. ГОРБАЧ
Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения 80
- Л.Д. ФИРСОВА
Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации в практике гастроэнтеролога 86

Обзор

- Ж.С. ТАРАСОВА, Д.С. БОРДИН, Д.В. КИЛЕЙНИКОВ, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ
Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога 92
- О.В. ГАУС, М.А. ЛИВЗАН
Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника 102
- Т.Г. ШАПОВАЛОВА, И.В. КОЗЛОВА, А.Ю. РЯБОВА, Е.Е. АРХАНГЕЛЬСКАЯ, М.М. ШАШИНА, М.А. БУРДЖУЛИАНИ, М.А. ЗАНКИН, Л.И. ЛЕКАРЕВА, Е.А. САВИНА
Саркоидоз органов пищеварения: диагностические и терапевтические аспекты 112

Клиническая практика

- Д.В. ПЛОТКИН, М.Н. РЕШЕТНИКОВ, А.А. ПРЯДКИН, А.В. НИКАНОРОВ, Ю.Р. ЗЮЗЯ, М.В. СИНИЦЫН
Саркоидоз брюшины и органов дыхания: редкое клиническое наблюдение 118

Contents

People. Events. Dates

- Professor I.G. BAKULIN: 'Without Endoscopic and Ultrasound MRI and CT Scan Support a Gastroenterologist Cannot Fully Provide Effective Medical-Diagnostic Process' 6
- The First Season of Moscow Gastroenterologist's School Has Been Finished 10

COVID-19

- D.S. BORDIN, M.A. KIRIUKOVA, M.I. SHENGELIA, S.V. KOLBASNIKOV
COVID-19 and Gastrointestinal Tract 12
- Yu.G. SANDLER, Ye.V. VINNITSKAYA, T.Yu. KHAYMENOVA, D.S. BORDIN
Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19 18

Clinical Studies

- T.M. RESHETNYAK, I.A. DOROSHKEVICH, F.A. CHELDIYeva, Ye.L. NASONOV, A.M. LILA, I.V. MAYEV, V.I. RESHETNYAK
Damage to the Gastric Mucosa in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part II: Importance of Drugs and *Helicobacter pylori* 24
- A.I. PAVLOV, V.E. BAKIROVA, A.V. KHOVANOV, A.K. KHAVANSHANOV, Zh.V. FADINA, A.B. SHAMES
Estimation of Correlation of Expression of Portal Hypertension and Concentration of Intestinal Endotoxin in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease 34

Clinical Efficacy

- Ye.Yu. PLOTNIKOVA, Yu.V. ZAKHAROVA
Place of Probiotics in Anti-*Helicobacter* Therapy 40
- O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, T.V. SHKURKO, A.A. LISHCHINSKAYA, N.G. SAMSONOVA, M.Yu. ZVYAGLOVA, I.A. LI, A.I. PARFYONOV
Effectiveness of Ustekinumab in Crohn's Disease after Therapy with TNF-alpha Blockers and Integrin Alpha-4-Beta-7 Inhibitor. Clinical Observation 48
- M.V. SHAPINA, S.S. BELOUS
Ustekinumab for Crohn's Disease with Perianal Manifestations and Psoriasis-Like Skin Changes Induced by Anti-TNF Therapy 54

Clinical Lectures

- Yu.A. KUCHERYAVY, M.A. KIRYUKOVA, Ye.A. DUBTSOVA, D.S. BORDIN
ACG-2020 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Overview of Key Provisions in Practice 60
- M.F. OSIPENKO, M.A. LIVZAN, Ye.A. BIKBULATOVA, A.B. LOGINOVA
A Gastroenterologist's Point of View or a Number of Practical Comments on the Lyon Consensus on GERD 74
- V.V. SKVORTSOV, A.N. GORBACH
Sepsis-Induced Liver Dysfunction: Current Diagnosis and Treatment Strategies 80
- L.D. FIRSOVA
Reaction to Severe Stress and Adaptation Disorders in a Gastroenterologist's Practice 86

Review

- Zh.S. TARASOVA, D.S. BORDIN, D.V. KILEYNIKOV, Yu.A. KUCHERYAVY
Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View 92
- O.V. GAUS, M.A. LIVZAN
Fundamental Basis for the Formation of Abdominal Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome 102
- T.G. SHAPOVALOVA, I.V. KOZLOVA, A.Yu. RYABOVA, Ye.Ye. ARKHANGELSKAYA, M.M. SHASHINA, M.A. BURDJULIANI, M.A. ZANKIN, L.I. LEKAREVA, Ye.A. SAVINA
Sarcoidosis of the Digestive System: Diagnostic and Therapeutic Aspects 112

Clinical Practice

- D.V. PLOTKIN, M.N. RESHETNIKOV, A.A. PRYADKIN, A.V. NIKANOROV, Yu.R. ZYUZYA, M.V. SINITSYN
Peritoneal and Respiratory Sarcoidosis: a Rare Clinical Observation 118

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ, ПОХМЕЛЬЕ, АЛЛЕРГИИ

*по данным розничного аудита DSM Group, 2018. РФ

Энтеросгель® Паста для приема внутрь, 225 г.
Per. № P N003719/02



Горячая линия

+ 7 495 646 14 33

www.enterosgel.ru

г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2
ООО «ТНК СИЛМА»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Профессор И.Г. БАКУЛИН: «Без эндоскопического, ультразвукового, МРТ- и КТ-сопровождения гастроэнтеролог не может в полной мере обеспечить эффективный лечебно-диагностический процесс»



О мерах по улучшению качества диагностики и лечения пациентов с болезнями органов пищеварения и хроническими заболеваниями печени, а также целях и задачах Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», его вкладе в научно-исследовательскую деятельность в сфере медицинских и образовательных инноваций рассказывает декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, президент межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов „Северо-Запад“», профессор, д.м.н. Игорь Геннадьевич БАКУЛИН.



Актуальное интервью

– Игорь Геннадьевич, вы являетесь президентом Общества гастроэнтерологов и гепатологов (ОГИГ) «Северо-Запад». Расскажите, какие цели ставит перед собой ОГИГ?

– Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» – межрегиональная общественная организация, которая была создана в 2017 г. при поддержке руководства Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Основные цели ОГИГ:

- ✓ содействие развитию научной и образовательной деятельности в области медицины, внедрение инноваций в области диагностики, лечения и профилактики заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта;
- ✓ организация и проведение научных и научно-практических конференций для информационной поддержки гастроэнтерологов и гепатологов;
- ✓ содействие повышению качества медицинской и социальной помощи больным с заболеваниями органов пищеварения;
- ✓ участие в научно-исследовательской деятельности в сфере медицинских и образовательных инноваций.

– Каков вклад ОГИГ в научно-исследовательскую деятельность в сфере медицинских и образовательных инноваций?

– Участие ОГИГ в научно-исследовательской деятельности предполагает прежде всего поддержку молодых ученых: студентов, ординаторов, аспирантов. В планы общества входят создание стипендиального фонда для наиболее активных и талантливых исследователей и реализация проекта грантовой поддержки для исследователей и коллективов в области гастроэнтерологии.

– Каковы перспективы развития ОГИГ?

– На наш взгляд, развитие ОГИГ связано с двумя направлениями – «Гастроэнтерология» по группам «Кислотозависимые заболевания», «Хронические заболевания печени», «Воспалительные заболевания кишечника» и др. и междисциплинарное сотрудничество. Конечно, приоритетными являются интересы первичного звена здравоохранения (терапия, общая врачебная практика), сотрудничество с экспертами смежных областей медицины (в частности, эндоскопия, лучевая диагностика).

– Какие, с вашей точки зрения, направления в гастроэнтерологии и гепатологии требуют углубленных научных исследований?

– Приоритетными направлениями в медицине считаются те, которые помогают увеличить продолжительность жизни населения. В гастроэнтерологии это в первую очередь направления, позволяющие прогнозировать и предупреждать онкологические заболевания органов пищеварения. Безусловно, ведется поиск эффективных фармакоагентов для лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний, например гастроэнтеропатии, ассоциированной с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП-гастропатия), неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, в мире активно развиваются направления персонализированной медицины, основанные на генетических исследованиях и позволяющие прогнозировать предрасположенность к хроническим заболеваниям, например аутоиммунной патологии (воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания печени и др.), онкопатологии.

– Какие редкие и орфанные заболевания печени встречаются в клинической практике врача-гепатолога?

– К орфанным заболеваниям печени относятся прежде всего болезнь Вильсона – Коновалова и гемохроматоз. Последнее время мы проводим регулярные междисциплинарные встречи с гематологами по поводу болезни Гоше.

– Какие меры на современном этапе необходимо предпринять для улучшения качества диагностики и лечения российских пациентов с заболеваниями печени?

– Патология печени должна быть в центре внимания, поскольку в 50% случаев становится причиной смерти среди пациентов с заболеваниями органов пищеварения. В настоящее время в клинической практике активно используются неинвазивные методы оценки фиброза и стеатоза (фиброэластометрия, фибротесты), расчетные методы (онлайн-калькуляторы). Доступность и возможность проведения фиброэластометрии и фибротестов в системе обязательного медицинского страхования, а также применение калькуляторов специалистами первичного звена позволят диагностировать заболевания печени на раннем этапе. Особую группу неинвазивных методов составляют дыхательные тесты, которые также заняли свою нишу в гепатологии. Так, с помощью ¹³C-метацетинового дыхательного теста можно оценить функциональный резерв печени при различных заболеваниях печени. Надеемся, что в ближайшее время он также будет одобрен для использования в отечественной клинической практике.

– Расскажите, пожалуйста, о новейших методах лечения пациентов с заболеваниями



Актуальное интервью

печени, в частности хроническими вирусными гепатитами.

– Успех противовирусного лечения хронического гепатита С стал для всех привычным. Действительно, сегодня это один из немногих примеров излечения от хронического заболевания. Говоря о преимуществах современной терапии, следует отметить, что эффективность в незапущенных случаях составляет 100%, длительность терапии – 8–12 недель, побочные эффекты отсутствуют. К сожалению, в отношении хронического гепатита В или D пока эффективного лечения нет.

– Обоснованно ли массовое назначение гепатопротекторов пациентам с заболеваниями печени? В каких случаях эффективны эти препараты?

– Все препараты, которые используются в клинической практике, должны, с одной стороны, иметь доказательную базу, с другой – назначаться в соответствии с инструкцией, одобренной регуляторными органами. К сожалению, на практике второе положение часто не подкрепляется первым. Наглядный пример – массовое назначение гепатопротекторов. Наконец, на эффективность лекарственной терапии можно рассчитывать, только если оба принципа учтены.

– Существуют ли эффективные методы профилактики заболеваний печени?

– Без сомнения, методы профилактики обострений или декомпенсации хронических заболеваний печени существуют. В то же время поиск новых эффективных профилактических мероприятий не прекращается. Одним из перспективных направлений представляется изучение роли микробиоты кишечника в патогенезе различных заболеваний не только органов пищеварения, но и других органов и систем.

– Можно ли рассматривать диету как один из способов профилактики заболеваний печени?

– В ряде случаев, например при «жирной печени» или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), безусловно. Как известно, НАЖБП может приводить к фиброзу, циррозу и даже раку печени. Снижение веса на 10% при этом заболевании позволяет избавиться от стеатоза и стеатогепатита в 100 и 90% случаев соответственно, а от фиброза печени – в 80%. Тем не менее, согласно статистике, таким снижением веса может похвастаться один из десяти пациентов – готовность следовать подобным рекомендациям крайне низка. Надо также помнить, что основная рекомендация при всех хронических заболеваниях печени – исключение алкоголя.

– На какие факторы следует воздействовать в целях снижения заболеваемости распространенными заболеваниями печени в нашей стране?

– Диетические рекомендации по рациональному питанию позволяют снизить заболеваемость НАЖБП, «правильное» потребление алкоголя – алкоголь-ассоциированные заболевания печени. Повышение доступности противовирусных препаратов помогает избавиться от хронических заболеваний печени, ассоциированных с хроническим гепатитом С. Вакцинация против вируса гепатита В направлена на предупреждение заболеваемости хроническим гепатитом В и D. Кроме того, рациональное применение лекарственной терапии или биологически активных добавок (БАД), исключение полипрагматии способны минимизировать бремя лекарственно- и БАД-индуцированных поражений печени. Указанные факторы можно считать модифицируемыми.

Что касается других заболеваний печени, этиология которых мало понятна (например, аутоиммунных), изучение и поиск патогенетических и триггерных факторов продолжается. Минимизировав их влияние, можно также добиться снижения заболеваемости.

– Какие практические меры на современном этапе необходимо предпринять в целях улучшения медицинской помощи пациентам гастроэнтерологического профиля?

– На мой взгляд, необходимо четко придерживаться маршрутизации пациентов для амбулаторного и стационарного этапа. В большинстве случаев лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения возможно в амбулаторно-поликлинических условиях. Пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника и заболеваниями печени среднетяжелого и тяжелого течения показаны госпитализация и активная терапия в условиях стационара. Широкое внедрение и правильное ведение регистров больных гастроэнтерологического профиля с наиболее распространенной патологией, организация обучения терапевтов и врачей общей практики, увеличение количества специалистов-гастроэнтерологов на амбулаторном этапе позволят оптимизировать и проанализировать эффективность и безопасность диагностических и терапевтических подходов в рутинной клинической практике, а самое главное – оценить исходы заболевания. Важно также постоянно обновлять уровень оснащенности диагностических отделений. Без эндоскопического, ультразвукового, МРТ- и КТ-сопровождения гастроэнтеролог не может в полной мере обеспечить эффективный лечебно-диагностический процесс. ●

Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России
Всероссийское общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Гос. НИИ ОЧБ ФМБА России



22-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2020 IN PRAESENTIA»

23-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ

9–10 НОЯБРЯ 2020 ГОДА



Конгресс-центр «Московский»
отеля Holiday Inn «Московские Ворота»

Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

www.gastroforum.ru



Первый сезон Московской школы гастроэнтеролога завершен

Московская школа гастроэнтеролога, в которой приняли участие гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, педиатры и врачи клинической и лабораторной диагностики, состоялась 24 апреля 2020 г. в онлайн-формате. Такой формат позволил создать уникальную площадку для обмена профессиональной информацией. К онлайн-конференции присоединились свыше 1500 врачей из разных городов России: Санкт-Петербурга, Калининграда, Нижнего Новгорода, Казани, Иркутска, Екатеринбурга, Краснодара и др.

Московская школа гастроэнтеролога представляет собой постоянный образовательный проект для практикующих специалистов столичного региона, направленный на повышение квалификации врачей, качества оказываемой медицинской помощи и достижение ключевых целей национального проекта «Здравоохранение».

Организаторами мероприятия являются Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова и Ассоциация врачей общей практики Московской области.

Доклады в рамках конференции представили эксперты Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Кемеровской государственной медицинской академии.

С приветственным словом к участникам конференции обратился профессор, д.м.н., академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректор по учебной работе Игорь Вениаминович МАЕВ. Он отметил, что в связи с эпидемиологической ситуацией организационный коми-

тет принял решение провести мероприятие в онлайн-формате. Таким образом, границы школы вышли за пределы Московского региона. Игорь Вениаминович подчеркнул актуальность теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, в частности связанных с профилактикой, диагностикой и лечением заболеваний желудка, поджелудочной железы, печени и кишечника. По мнению профессора И.В. Маева, лекции, запланированные в рамках мероприятия, призваны помочь врачам приобрести новые знания в области гастроэнтерологии.

Профессор, д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова Дмитрий Станиславович БОРДИН в своем обращении к участникам конференции подчеркнул, что, несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию, связанную с коронавирусом, гастроэнтерологические больные по-прежнему нуждаются в специализированной помощи. Врачи должны проводить своевременную диагностику и назначать адекватное лечение. Непрерывное повышение квалификации врачей – необ-

ходимое условие для улучшения медицинской помощи пациентам гастроэнтерологического профиля. Поэтому встречи специалистов будут проводиться в новом онлайн-формате.

В ходе мероприятия прозвучали доклады ведущих российских экспертов, посвященные вопросам эзофагопротекции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), цитопротекции и канцеропревенции, желчнокаменной болезни и коррекции билиарных дисфункций. Специалисты проанализировали роль кишечной микробиоты в развитии и прогрессировании фиброза печени, тактику ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника, мультидисциплинарный подход к лечению больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и представили данные о скрытых рисках коморбидных пациентов с НАЖБП. Особое место в программе мероприятия было отведено лекциям о тактике ведения больных в особых клинических случаях и докладам, обобщавшим российский и мировой клинический опыт.

Как отметил профессор Д.С. Бордин, сохранение микроскопических изменений слизистой оболочки пищевода – одна из причин неэффективности терапии у больных ГЭРБ. В докладе «Эзофагопротекция при лечении ГЭРБ: мифы или реальность?» он



Здравоохранение сегодня



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

продемонстрировал преимущества комбинированной терапии с добавлением к ингибиторам протонной помпы эзофагопротекторов, способствующих усилению защиты слизистой оболочки пищевода и заживлению ее пораженных участков.

Вторая лекция Дмитрия Станиславовича была посвящена канцеропревенции и цитопротекции. Он подчеркнул, что рак желудка находится на пятом месте в мире по распространенности и третьем месте по смертности, причем пятилетняя выживаемость при данной локализации рака не превышает 20%. Основным этиологическим фактором развития рака желудка является *Helicobacter pylori*. «Хеликобактерная инфекция – потенциальный канцероген. Ее следует выявлять и лечить до развития атрофии, оптимально в возрасте 20–30 лет. Тем самым помимо профилактики рака можно обеспечить профилактику и других болезней желудка», – констатировал докладчик.

Рассматривая желчнокаменную болезнь в аспекте междисциплинарной проблемы, профессор Д.С. Бордин представил тактику ведения пациентов с разными стадиями заболевания. Он подчеркнул, что на первой стадии (биларный сладж) больных курируют врачи первичного звена. Предкаменная



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин

стадия – состояние, на которое должны обращать внимание терапевты и гастроэнтерологи. На этой стадии наиболее эффективно медикаментозное воздействие.

Профессор И.В. Маев рассказал о скрытых рисках коморбидного пациента с НАЖБП. Он отметил, что в структуре заболеваний гепатологического профиля на долю НАЖБП приходится свыше 55%. Затронув тему различных направлений фармакотерапии заболевания, профессор И.В. Маев подробно остановился на препаратах урсодезоксихолиевой кислоты. По его словам, НАЖБП чрезвычайно распространенное заболевание, негативно влияющее на здоровье населения. В клинической практике необходимо выявлять пациентов с НАЖБП, входящих в группу риска, и назначать им комплексное лечение. Одним из высокоэффективных компонентов лечения НАЖБП считается урсодезоксихолиевая кислота.

Особый интерес участников конференции вызвал спонсорский симпозиум компании «Такеда» «Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в практике терапевта». Эксперты обсудили последовательность выбора биологического препарата для лечения язвенного колита, роль



Д.м.н. О.В. Князев

и возможности эндоскопии и хирургии при ВЗК. В рамках симпозиума заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н., Олег Владимирович КНЯЗЕВ рассказал, на какой срок безопасно отложить лечение пациентов с ВЗК во время пандемии, и представил различные тактики ведения таких больных при наличии симптомов коронавируса.

Весенний сезон школы гастроэнтеролога завершен. Сегодня можно констатировать, что профессиональный диалог между участниками и признанными экспертами в области гастроэнтерологии состоялся. Слушатели смогли задать специалистам вопросы в чате. За время трансляции прошло несколько сессий вопросов-ответов. Лекции и дискуссии помогли практикующим специалистам приобрести и систематизировать полученные знания. Подтверждение тому – благодарные отзывы участников.

Следующий сезон Московской школы гастроэнтеролога запланирован на 12–13 ноября 2020 г. Приглашаем врачей столицы и других городов стать постоянными участниками проекта. ☺

Подробности на официальном сайте mgastroschool.ru



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

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

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Инфекция COVID-19 и органы пищеварения

Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, М.А. Кирюкова¹, М.И. Шенгелия¹,
С.В. Колбасников, д.м.н., проф.³

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

Для цитирования: Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Шенгелия М.И., Колбасников С.В. Инфекция COVID-19 и органы пищеварения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 12–16.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-12-16

В 2020 г. система здравоохранения всего мира столкнулась с инфекцией, вызываемой ранее неизвестным вирусом SARS-CoV-2. Среди множества публикаций, посвященных клинической картине инфекции и ее лечению, стали появляться работы о гастроинтестинальных проявлениях COVID-19. В данном обзоре приведены данные о желудочно-кишечных симптомах на фоне новой коронавирусной инфекции, их возможных причинах и клиническом значении. Показано влияние заболеваний желудка на течение COVID-19, а также характер изменений поджелудочной железы на фоне инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, гастроинтестинальные симптомы, желудок, поджелудочная железа

В декабре 2019 г. в г. Ухань (Китай) была зарегистрирована вспышка заболеваемости новым коронавирусом, впоследствии названным SARS-CoV-2 [1]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 (COroNaVIrus Disease, 2019) пандемией [2]. На момент написания статьи число заболевших в мире превысило 4,5 млн, в России – 280 000 [3]. Вирусы семейства *Coronaviridae* обычно становятся причиной простудных заболеваний, однако инфекции SARS-CoV-2 наряду с SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающими тяжелый острый респираторный и ближнево-сточный респираторный синдром, характеризуются более тяжелыми проявлениями, в частности двусторонним воспалением легких и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. С ежедневно возрастающим количеством публикаций, посвященных респираторной симптоматике и лечению легочных проявлений новой коронавирусной инфекции, стали накапливаться данные о наличии у больных жалоб гастроинтестинального характера. При этом в ряде публикаций

описаны случаи манифестации заболевания только желудочно-кишечными симптомами [4–7]. В других работах сообщается о наличии жалоб на снижение аппетита, тошноту и диарею, опережающих на 1–5 дней появление одышки и лихорадки [8–10]. Гастроинтестинальные симптомы могут объясняться особенностями взаимодействия вириона с клетками организма человека. Показано, что рецептором с доказанным аффинитетом для проникновения в клетку SARS-CoV-2, аналогично SARS-CoV, среди прочих является ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа (АПФ2) [11–14]. Результаты исследований свидетельствуют об экспрессии АПФ2 не только альвеолоцитами 2-го типа и респираторным эпителием, что объясняет типичную клиническую картину, но и другими клетками, в том числе миокардиоцитами, клетками проксимального канальца нефрона, уротелием мочевого пузыря, клетками слизистой оболочки полости рта и эпителием языка, кератиноцитами пищевода, холангиоцитами и гепатоцитами, бес- и каемчатыми энтероцитами тонкой кишки, а также эндо- и эк-

зокринными клетками поджелудочной железы (ПЖ) [15–20].

Высокая экспрессия рецепторов АПФ2 в клетках пищеварительного тракта может приводить к возникновению характерных симптомов. По данным трех метаанализов, их общая частота составила менее 10, 15 и 17,6% [21–23]. Среди жалоб, в частности, сообщалось об изменении или потере вкусовой чувствительности, снижении аппетита, тошноте, рвоте, боли в животе и диарее. Распространенность изменения вкуса, по данным анализа пяти исследований, достигла 49,8% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 8,2–91,5; $I^2 = 99,6\%$). Такая высокая частота, вероятно, связана с возможностью прямого влияния вируса на экспрессирующие АПФ2 клетки полости рта [20, 24]. Согласно одним данным, общая распространенность снижения аппетита составила 26,8% (95% ДИ 16,2–40,8) [23], согласно другим – 21% (9–44) (95% ДИ 1–79; $I^2 = 98\%$) [22]. По данным метаанализов, тошнота и рвота отмечались у 7,8, 10,2 и 7% пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 [21–23]. При этом в исследованиях, проведенных в Китае и за его пределами, частота этих явлений отличалась – 5,2 (95% ДИ 4,4–5,9) и 14,9% (95% ДИ 13,3–16,6) соответственно. Боль в животе наблюдалась у 3 (2–5) (95% ДИ 1–4; $I^2 = 31\%$) [22] и 9,2% (95% ДИ 5,7–14,5) [23] больных COVID-19.

Главными ограничениями в обзорных статьях авторы называли высокую неоднородность данных в выборках и низкое качество опубликованных исследований [21, 22]. И если первое можно объяснить тем, что исследователи впервые столкнулись с пандемией новой инфекции и общепринятым



рекомендаций и эталонов проведения исследований пока не разработано, то второе, вероятно, связано с предвзятостью и менее тщательной редакторской оценкой представляемых для публикации данных ввиду беспрецедентной популярности и актуальности темы [25]. Появились данные об обнаружении вируса в слюне больных. Z. Khurshid и соавт. в систематическом обзоре десяти исследований высказали предположение об использовании слюны как возможного субстрата для определения вируса или вирусной нагрузки. Метод неинвазивен, при первичном исследовании вирусная нагрузка в слюне коррелировала с результатами анализа назофарингеальных мазков (НФМ). Однако впоследствии результаты НФМ становились отрицательными, а в слюне вирус определялся до 20 дней от начала заболевания [26]. Обсуждается роль кислотопродукции желудка в качестве фактора защиты от вируса, поступившего *per os*. При исследовании вируса SARS-CoV в 2004 г. было показано, что он инактивируется в среде с pH 1–3 при температуре 37 °C, но при повышении pH независимо от температуры жизнедеятельность вируса сохраняется [27]. Средний возраст больных инфекцией COVID-19 с положительным результатом респираторных проб и отрицательным результатом анализа кала на наличие SARS-CoV-2 составил 36 лет, в то время как средний возраст пациентов с положительным анализом кала на SARS-CoV-2 – 49 лет [19]. Исследователи предположили, что причиной такого распределения может быть повышение pH в желудке с возрастом на фоне увеличения частоты атрофического гастрита и кишечной метаплазии, обусловленных наличием инфекции *Helicobacter pylori* [28]. Это дает основания предполагать, что, чем выше уровень pH, тем ниже степень инактивации вируса и соответственно выше остаточная вирусная нагрузка. Выдвинута гипотеза о том, что прием ингибиторов протонной помпы или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов может также повышать риск распространения SARS-CoV-2 в пищеварительной трубке. Кроме свидетельств повышения печеночных маркеров в сыворотке крови больных COVID-19 обращают на себя внимание немногочисленные данные о вовлечении ПЖ. Рассматриваются

два механизма воздействия вируса на ПЖ: за счет прямого цитопатического эффекта вируса через АПФ2, экспрессируемого панкреатическими клетками, и непрямого повреждающего эффекта системной воспалительной реакции и иммуноопосредованного клеточного ответа, приводящего к вторичному повышению уровня ферментов [29]. F. Liu и соавт. отмечали, что АПФ2 экспрессируется как в экзокринных, так и островковых клетках ПЖ [18]. В клинической части авторы приводят данные, что на момент госпитализации повышение уровней и амилазы, и липазы зарегистрировано у 1,85% пациентов с легким течением COVID-19. Среди пациентов с тяжелым течением только амилаза повышалась у 17,9%, только липаза – у 16,4%. Исследователи сообщали о фокальном увеличении ПЖ или расширении панкреатического протока, по данным компьютерной томографии, у 7,4% больных с тяжелой формой COVID-19. За период госпитализации повышенный уровень амилазы зафиксирован у 12 (100%), липазы – у 11 (91,7%) больных с тяжелой формой инфекции (за верхнюю границу нормы исследователи принимали 135 и 78 ЕД/л для амилазы и липазы соответственно). Среди 13 пациентов с зарегистрированным повышением ферментов ПЖ у двух в анамнезе отмечался прием нестероидных противовоспалительных препаратов, у четырех во время госпитализации проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС), что могло быть причиной лекарственно-индуцированного панкреатита [30]. Известно, что из 13 больных с тяжелой формой COVID-19 и повышением панкреатических ферментов восемь были выписаны домой, пять умерли. В другое исследование вошло 52 пациента с подтвержденным SARS-CoV-2. У девяти (17%) отмечалось повышение ферментов ПЖ (уровни амилазы выше 90 ЕД/л, липазы выше 70 ЕД/л) [31]. На момент госпитализации у четырех из них было диагностировано тяжелое течение COVID-19, сопровождавшееся лимфоцитопенией (менее $1,1 \times 10^9/\text{л}$), повышением печеночных (аланинаминотрансфераза > 40 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза > 50 ЕД/л), миокардиальных (лактатдегидрогеназа > 243 ЕД/л, креатинфосфокиназа > 171 ед/л) ферментов и маркеров воспаления (С-реактивный

белок > 10 мг/л, скорость оседания эритроцитов > 15 мм/ч, интерлейкин 6 > 2,9 пг/мл). Семь из девяти пациентов получали лечение ГКС, одному проводилась искусственная вентиляция легких.

Между тем остается под вопросом, следует ли приведенные значения повышенных уровней амилазы и/или липазы рассматривать как свидетельство острого панкреатита, вызванного прямым воздействием SARS-CoV-2 [32]. Эту гипотезу можно было бы подтвердить при наличии по меньшей мере двух из трех признаков [33]: типичной абдоминальной боли, повышения амилазы и/или липазы > 3 норм и характерных данных компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или эндоскопического ультразвукового исследования. Но в одном из исследований не были указаны уровни панкреатических ферментов у отдельных пациентов и по данным визуализации признаков острого панкреатита не наблюдалось, а во втором максимальные значения амилазы и липазы едва превышали 1,5 нормы. Кроме того, обнаруженное у предшественника COVID-19 SARS-CoV-1 патогенное воздействие на эпителиальную выстилку протоков слюнных желез обезьян на ранних сроках заболевания [34] также может быть причиной повышения уровня амилазы в сыворотке крови заболевших [35]. Принимая во внимание данные об экспрессирующих АПФ2 клетках в кишечнике и гастроинтестинальной симптоматике у больных, выделяющих РНК вируса с калом, было бы резонно предположить развитие гастроэнтерита вследствие повышенной проницаемости кишечной стенки, что может облегчать реабсорбцию макромолекул, в том числе амилазы и липазы, и, таким образом, по крайней мере частично, являться причиной повышения уровней ферментов ПЖ [21, 30, 31].

В то же время описаны случаи развития острого панкреатита на фоне SARS-CoV-2 [32, 33]. Пока опубликовано всего три случая, однако обращает на себя внимание тяжесть течения коронавирусной инфекции у заболевших. Характеристики пациентов представлены в табл. 1 и 2 [36, 37].

В метаанализах и исследованиях показано, что желудочно-кишечные жалобы как изолированно, так и в сочетании с повышенными

уровнями панкреатических или печеночных ферментов чаще наблюдаются у пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 [23, 31, 36, 37]. У больных с гастроинтестинальными симптомами инфекция протекает тяжелее: часто имеют место температура выше 38,5 °С, общая слабость, одышка и головная боль [5]. У таких больных более высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОР 2,96; 95% ДИ 1,17–7,48; $p = 0,020$).

Но при этом у больных с уже существующими гастроэнтерологическими заболеваниями тяжелое течение новой коронавирусной инфекции встречается реже, чем у пациентов с впервые возникшими желудочно-кишечными симптомами [22]. В настоящий момент специфической терапии для лечения COVID-19 не существует. ВОЗ анонсировала международное многоцентровое исследование эффективности и безопасности пяти препаратов

Solidarity [38]. Это одобренные для лечения COVID-19 в рамках чрезвычайного распоряжения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) противомаларийные (хлорохин/гидроксихлорохин) и противовирусные (ремдесивир, лопинавир/ритонавир, фавипиравир) препараты [21]. При их применении возможны нежелательные явления, в том числе относящиеся

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Пациент 1 [36]	Пациент 2 [37]	Пациент 3 [37]
Пол	Женский	Женский	Женский
Возраст, лет	36	47	68
Симптомы (длительность)	Лихорадка, сухой кашель, нарастающая одышка, тошнота, рвота, диарея (8 дней)	Лихорадка, головная боль, боль в шее (7 дней) Боль в горле и одышка (2 дня)	Рвота, диарея, слабость, полидипсия
Боль в животе (длительность)	+ (2 дня)	-	Да
Данные лучевых методов исследования легких	Мультифокальные двусторонние очаги по типу матового стекла по данным МСКТ	Мультифокальные двусторонние очаги по типу матового стекла по данным рентгенографии	Диффузные интерстициальные затемнения по данным рентгенографии
Дыхательная недостаточность	+	+	+
Лечение дыхательной недостаточности	Высокопоточковая кислородная поддержка	ЭКМО, на 25-й день ИВЛ	На 2-й день ИВЛ
Почечная недостаточность	-	+ (на 2-й день)	+ (на 3-й день)
Лечение почечной недостаточности	-	CVVHD	CVVHD
Факторы риска ОП (злоупотребление алкоголем, курение, триглицеридемия)	-	-	-
Признаки ОП, по данным визуализации	- (КТ)	+ (УЗИ)	-
Тяжесть ОП	Тяжелый ОП + ОРДС (Атлантская классификация ОП)	Тяжелый (5 баллов по модифицированной шкале оценки тяжести острого панкреатита Глазго)	Тяжелый (5 баллов по модифицированной шкале оценки тяжести острого панкреатита Глазго)
Проводимая терапия	Голод, коррекция водно-электролитных нарушений, обезболивание, антибактериальная терапия	Коррекция водно-электролитных нарушений, антибактериальная терапия	Коррекция водно-электролитных нарушений, антибактериальная терапия
Состояние на момент описания случая	-	ОРИТ	ОРИТ

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография. ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация. ОП – острый панкреатит. ИВЛ – искусственная вентиляция легких. CVVHD – продленная вено-венозная гемодиализация. КТ – компьютерная томография. УЗИ – ультразвуковое исследование. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 2. Показатели при поступлении и в период госпитализации

Показатель	Пациент 1	Пациент 2		Пациент 3	
	при поступлении	при поступлении	в период госпитализации	при поступлении	в период госпитализации
Амилаза, ЕД/л	325	173	> 1500	85	934
Липаза, ЕД/л	627	-	-	-	-
Триглицериды, мг/дл	136	N	N	N	-
Максимальный уровень амилазы, день от госпитализации	-	1		6	
Нормализация уровня амилазы, день от госпитализации	-	21		22	

Примечание. N – норма.



Таблица 3. Нежелательные явления, относящиеся к желудочно-кишечному тракту, при медикаментозном лечении COVID-19

Группа препаратов	Препарат	Нежелательные явления
Противомаларийные	Хлорохин [39]	Тошнота, рвота, боль в животе, диарея (данных о частоте нежелательных явлений нет)
	Гидроксихлорохин [40]	
Противовирусные	Ремдесивир [40]	Нет данных
	Лопинавир/ритонавир [41]	Тошнота/рвота – 5–10% (у детей 20%) Боль в животе – 1–10% Диарея – 10–30% (описан дозозависимый эффект) Другие: дизгезия менее 2% у взрослых, 25% у детей, повышение сывороточных амилазы и/или липазы – 3–8%
	Фавипиравир [42, 43]	Тошнота/рвота – 5–15% Диарея – 5% Крайне мало данных

к желудочно-кишечному тракту (табл. 3) [39–43].

Наличие рецепторов-мишеней для SARS-CoV-2 наряду с дыхательной системой в органах пищеварения позволяет предположить существование альтернативного пути попадания вируса в организм и может объяснять гастроинтестинальные жалобы у больных COVID-19. Полученные к настояще-

му моменту данные свидетельствуют о возможности фекально-орального пути передачи вируса. Результаты исследований распространенности гастроинтестинальных жалоб при новой коронавирусной инфекции неоднородны. Гастроинтестинальные симптомы могут возникать на фоне применения препаратов, рекомендуемых для лечения инфекции COVID-19.

С учетом увеличения количества заболевших крайне важно обращать внимание на желудочно-кишечные симптомы. Необходим постоянный анализ поступающих данных о менее типичных проявлениях новой коронавирусной инфекции, поскольку в будущем они могут лечь в основу совершенствования диагностики, лечения и профилактики распространения COVID-19. ●

Литература

1. WHO Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China // www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china.
2. COVID-19 situation reports // www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
3. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
4. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. № 7. P. 116–117.
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 6. P. 1002–1009.
6. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115. № 5. P. 1.
7. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut.* 2020 [Epub ahead of print].
8. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
9. An P., Chen H., Jiang X., Su J. Clinical features of 2019 novel Coronavirus pneumonia presented gastrointestinal symptoms but without fever onset // *SSRN Electronic Journal.* 2020.
10. Buscarini E., Manfredi G., Brambilla G. et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients // *Gut.* 2020 [Epub ahead of print].
11. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. № 4. P. 562–569.
12. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature.* 2020. Vol. 579. № 7798. P. 270–273.
13. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV // *Viruses.* 2020. Vol. 12. № 2. P. 135.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N. et al. ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells // *bioRxiv. Prepr.* 2020.
15. Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 185–192.
16. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020.
17. Zhang H., Li H.-B., Lyu J.-R. et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 96. P. 19–24.
18. Liu F., Long X., Zhang B. et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 [Epub ahead of print].

19. Xiao F, Tang M, Zheng X. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158. № 6. P. 1831–1833.e3.
20. Xu H., Zhong L., Deng J. *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int. J. Oral. Sci.* 2020. Vol. 12. № 1.
21. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. *et al.* AGA Institute rapid review of the GI and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of International Data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 // *Gastroenterology*. 2020.
22. Mao R., Qiu Y., He J. *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19 : a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 1253. № 20.
23. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2020.
24. Aziz M., Perisetti A., Lee-Smith W.M. *et al.* Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: a systematic review and metaanalysis // *Gastroenterology*. 2020.
25. Hot stuff bias – Catalog of Bias // catalogofbias.org/biases/hot-stuff-bias/
26. Khurshid Z., Zohaib S., Joshi C. *et al.* Saliva as a non-invasive sample for the detection of SARS-CoV-2: a systematic review // *medRxiv*. online Prepr. 2020.
27. Darnell M.E.R., Subbarao K., Feinstone S.M., Taylor D.R. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV // *J. Virol. Methods*. 2004. Vol. 121. № 1. P. 85–91.
28. Chen X.Y., van der Hulst R.W., Shi Y. *et al.* Comparison of precancerous conditions: atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis among Chinese and Dutch patients // *J. Clin. Pathol.* 2001. Vol. 54. № 5. P. 367–370.
29. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R. *et al.* Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 // *J. Clin. Virol.* 2020. Vol. 128. ID 104386.
30. Badalov N., Baradaran R., Iswara K. *et al.* Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 6. P. 648–661.e3.
31. Wang F., Wang H., Fan J. *et al.* Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia // *Gastroenterology*. 2020.
32. de-Madaria E., Siau K., Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! // *Gastroenterology*. 2020.
33. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. *et al.* Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013. Vol. 62. № 1. P. 102–111.
34. Liu L., Wei Q., Alvarez X. *et al.* Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques // *J. Virol.* 2011. Vol. 85. № 8. P. 4025–4030.
35. Apple F., Benson P., Preese L. *et al.* Lipase and pancreatic amylase activities in tissues and in patients with hyperamylasemia // *Am. J. Clin. Pathol.* 1991. Vol. 96. № 5. P. 610–614.
36. Aloysius M.M., Thatti A., Gupta A. *et al.* COVID-19 presenting as acute pancreatitis // *Pancreatology*. 2020.
37. Hadi A., Werge M., Kristiansen K.T. *et al.* Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members // *Pancreatology*. 2020.
38. Solidarity clinical trial for COVID-19 treatments // www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.
39. ARALEN® CHLOROQUINE PHOSPHATE, USP // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf. www.cdc.gov.
40. PLAQUENIL® HYDROXYCHLOROQUINE SULFATE, USP // www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf.
41. Cao B., Wang Y., Wen D. *et al.* A trial of lopinavir – ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 19. P. 1787–1799.
42. Cai Q., Huang D., Yu H. *et al.* COVID-19: abnormal liver function tests // *J. Hepatol.* 2020.
43. Chen C., Huang J., Cheng Z. *et al.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial // *medRxiv*. 2020.

COVID-19 and Gastrointestinal Tract

D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.^{1,2,3}, M.A. Kiriukova, MD¹, M.I. Shengelia, MD¹, S.V. Kolbasnikov, MD, PhD, Prof.³

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

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

³ Tver State Medical University

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

Healthcare systems worldwide faced a new infection caused by previously unknown virus SARS-CoV-2 in 2020. Among multiple papers on disease clinical appearance and treatment, articles on COVID-19 gastrointestinal manifestations emerged. The review highlights the data on gastrointestinal symptoms in coronavirus patients, their possible causes, and clinical significance. Influence of stomach diseases on the course of coronavirus and pancreatic changes occurring during the infection are provided.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal symptoms, stomach, pancreas



XII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире» 7–9 сентября 2020 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская» (Москва, площадь Европы, 2)

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии
- Демографическая и социально-экономическая оценка инфекционных болезней. Заболеваемость и смертность от инфекционных болезней
- Новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых
- Новые и возвращающиеся инфекции
- Диагностика инфекционных болезней: лабораторная, клиническая, эпидемиологическая
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Противовирусная и антибактериальная терапия
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Заболеваемость инфекционными болезнями медицинского персонала
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Роль общественных организаций и СМИ в борьбе с инфекционными болезнями

Регистрация участников

Для участия в работе конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.congress-infection.ru до 31 августа 2020 г. (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте).

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Оплаченные тезисы должны быть высланы через сайт www.congress-infection.ru не позднее 31 мая 2020 г. (правила оформления тезисов размещены на сайте)

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Реквизиты для оплаты публикации тезисов представлены на сайте www.congress-infection.ru. Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса.

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо до 1 августа 2020 г. прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы (оформление см. на сайте www.congress-infection.ru).

Выставка

В рамках работы конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

www.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Оплата регистрационного взноса и тезисов

Шамова Елена Тел./факс: (495) 139-8070; e-mail: infection@mm-agency.ru

Участие компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович Тел.: (925) 939-6397; e-mail: zsv@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна Тел.: (495) 517-7055; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Усенко Денис Валерьевич Тел.: (925) 518-4791; e-mail: congress@nnoi.ru

Участие в конкурсе молодых ученых

Тел./факс: (925) 518-4791; e-mail: konkurs@nnoi.ru

Технический организатор



Генеральный
информационный спонсор



www.phdynasty.ru

Реклама



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

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

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

Клинические аспекты повреждения печени при COVID-19

Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹, Т.Ю. Хайменова, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

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

Для цитирования: 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.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-18-23

SARS-CoV-2 – COVID-19 представляет серьезную угрозу для мирового общественного здравоохранения. В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и селезенки. Повреждение печени происходит в основном при тяжелом течении COVID-19. Сегодня не до конца понятно, относятся ли изменения лабораторных показателей печени у пациентов с COVID-19 к диагностированным ранее заболеваниям печени, или они отражают повреждение печени при COVID-19. В статье приведены работы, посвященные изучению поражений печени в период заболевания COVID-19 у пациентов без предшествующей патологии или с уже существующей патологией печени. Проанализированы и обобщены потенциальные механизмы поражения печени, обусловленного вирусом SARS-CoV-2, что расширяет наши знания о COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, заболевания печени, поражения печени

В настоящее время COVID-19 рассматривается как системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника. Тяжелые формы заболевания сопровождаются гипериммунным воспалением, дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитием эндотелиальной дисфункции и особых форм васкулопатий (тромботическая микроангиопатия и внутрисосудистая коагулопатия). Это состояние, по мнению ряда экспертов, следует именовать тромбовоспалительным процессом, или COVID-19-ассоциированной коагулопатией [1, 2]. Зарегистрированы три формы симптоматических проявлений и течения SARS-CoV-2 [3]:

- 1) легкая (без пневмонии или легкая пневмония) – 81% случаев;
 - 2) тяжелая (например, одышка, гипоксия или > 50% поражения легких при визуализации в течение 24–48 часов) – 14%;
 - 3) крайне тяжелая (с развитием острого респираторного синдрома, дыхательной недостаточности или полиорганной дисфункции) – 5%.
- Общий коэффициент летальности составил 2,3%; в некритических ситуациях летальные исходы не зафиксированы [4].
- К факторам риска развития тяжелого течения COVID-19 относятся преимуственно возраст (старше 65 лет) и коморбидные состояния [3]:
- сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертензия;

- сахарный диабет;
- хроническая болезнь легких;
- рак (в частности, гематологические злокачественные новообразования, рак легкого и метастазирование);
- хроническое заболевание почек;
- ожирение;
- курение;
- иммунодефицитные состояния;
- хронические заболевания печени [5].

Вероятно, у некоторых пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (болезнь Крона, язвенный колит) или печени (цирроз печени) могут наблюдаться повышенный риск возникновения COVID-19 и более тяжелые формы заболеваний [6].

Восприимчивость ЖКТ к инфекции SARS-CoV-2 может быть обусловлена наличием рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) в кишечнике. Как известно, АПФ2 является рецептором вируса SARS-CoV-2. Пищеварительные симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, могут быть вызваны прямой вирусной атакой, а также повреждением тканей и органов вследствие иммунного ответа [7]. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок. Понимание патогенеза заболеваний органов пищеварения, связанных с вирусом SARS-CoV-2, расширяется, но его влияние на существующие хронические заболевания ЖКТ остается неясным. Частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, по данным



различных исследований, варьируется от 14 до 53% [8]. Рассматривается несколько возможных механизмов повреждающего воздействия коронавирусной инфекции на печень [9–13].

Прямое воздействие SARS-CoV-2 на печень

Механизмы прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени) недостаточно изучены. В более ранних исследованиях, связанных с инфицированием коронавирусами рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV (2002–2003 г.) и MERS-CoV (2012 г.)), повреждение печени встречалось достаточно часто и ассоциировалось с тяжестью заболевания [14, 15].

Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку, которые широко распространены в клетках сердца, почек, кровеносных сосудов, особенно альвеолярных эпителиальных клетках, а также печени, поджелудочной железы, эпителия кишки, что обеспечивает системность повреждения [16].

Однако не до конца ясно, может ли повреждение печени вызываться непосредственно коронавирусом SARS-CoV-2. Предыдущие данные по секвенированию RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени SARS-CoV [17]. При этом низкая частота экспрессии АПФ2 наблюдается только в холангиоцитах, но не в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени.

Экспрессия АПФ2 в ткани печени в отношении нового коронавируса проанализирована на основании данных секвенирования РНК. Объективная оценка специфической экспрессии АПФ2 в здоровой ткани печени на основании данных RNA-seq двух независимых когорт позволила идентифицировать специфическую экспрессию АПФ2 на холангиоцитах и минималь-

но в гепатоцитах. Результаты показали, что вирус способен напрямую связываться через АПФ2 с холангиоцитами, но не обязательно с гепатоцитами [16]. Уровень экспрессии АПФ2 в клетках желчных протоков значительно выше, чем в гепатоцитах, но сопоставим с уровнем в альвеолярных клетках 2-го типа в легких, что делает печень потенциальной мишенью для вируса [16].

Исходя из этих данных, можно предположить, что нарушения в биохимических показателях печени у пациентов с COVID-19 связаны не с повреждением гепатоцитов, а с дисфункцией холангиоцитов и другими причинами, такими как лекарственная гепатотоксичность и системная воспалительная реакция, вызывающими повреждение печени.

Метод RNA-Seq также использовали для анализа экспрессии АПФ2 и факторов транскрипции, связанных с его экспрессией в тканях печени в различные периоды после гепатэктомии на мышинной модели острого повреждения печени с частичной гепатэктомией [18]. Экспериментальные результаты продемонстрировали, что повышенная регуляция экспрессии АПФ2 при остром повреждении печени может быть вызвана компенсаторной пролиферацией гепатоцитов. При этом, как правило, у пациентов с COVID-19 повышаются в основном уровни аминотрансфераз, но не щелочной фосфатазы [19].

При аутопсии пациентов с SARS-CoV методом ОТ-ПЦР геном SARS-CoV был обнаружен не только в легких, но также в паренхиматозных клетках, в том числе гепатоцитах, эндотелии сосудов различных органов. При биопсии печени у пациентов с атипичной пневмонией с SARS-CoV выявлены выраженные митозы, ацидофильные тела, клетки Купфера, баллоноподобные гепатоциты. Это позволило предположить, что SARS-CoV индуцирует апоптоз клеток печени и тем самым способствует ее повреждению [14].

Результаты посмертных биопсий у пациентов с COVID-19 показали умеренный микровезикулярный стеатоз, умеренную лобулярную и портальную активность. Это говорит о том, что повреждение могло быть вызвано инфекцией SARS-CoV-2, но не позволяет исключить и лекарственное поврежде-

ние печени, а также развитие гипоксических состояний. Результаты аутопсии печени включают гепатомегалию, дегенерацию гепатоцитов, очаговый некроз, нейтрофильную, лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, синусоидальную дилатацию, застой и микротромбозы. Однако гистологических признаков повреждения печени, приводящих к печеночной недостаточности, повреждений желчных протоков не наблюдалось [20–22].

Иммуноопосредованное повреждение печени

Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов, в контексте гипервоспалительного синдрома, характеризуемого цитокиновым штормом COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [23–25]. Нередко системные вирусные инфекции сопровождаются транзиторным повышением трансаминаз, что отражает общую иммунную активацию, гипериммунное воспаление на фоне циркулирующих цитокинов в отсутствие нарушения функции печени. Этот феномен называется *bystander hepatitis* [26].

Более высокая частота повреждений печени отмечается у тяжелых пациентов с инфекцией SARS-CoV2. Крайне тяжелый COVID-19 служит независимым фактором риска повреждения печени. В случаях COVID-19 с летальным исходом частота поражений печени может достигать 58,1–78% [20]. Цитокиновый шторм характеризуется синтезом значительного количества биомаркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, сывороточного ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера, интерлейкинов 1-бета, 6, 2, фактора некроза опухоли альфа, хемокинов, и сопровождается снижением содержания Т-лимфоцитов в крови [23, 27].

Недавние исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 может в первую очередь поражать Т-лимфоциты, особенно CD4+ и CD8+ Т-клетки, которые активно вовлекаются в патологический процесс COVID-19 [28]. Развитие лимфопении у тяжелых пациентов, потеря Т-клеток, играющих важную роль в подавлении сверхак-



тивных врожденных иммунных реакций во время вирусной инфекции SARS-CoV-2, усиливают воспалительные реакции. Примечательно, что, по результатам аутопсии, выявлено вторичное разрушение лимфоидных тканей у пациентов с COVID-19. Атрофия селезенки наблюдалась во всех зарегистрированных случаях со сниженным количеством лимфоцитов. В селезенке были обнаружены значительная дегенерация клеток, очаговый геморрагический некроз, пролиферация и фагоцитоз макрофагов. Отмечалась атрофия лимфатических узлов, сопровождавшаяся некрозом. Иммуногистохимическое исследование показало резкое снижение количества CD4 и CD8 Т-клеток в селезенке и лимфатических узлах [29].

Синдром системной воспалительной реакции и сепсис – явления не редкие при крайне тяжелом течении COVID-19. Известно, что сепсис определяется как нерегулируемый иммунный ответ на инфекцию, которая приводит к полиорганной дисфункции [30].

При сепсисе печень играет важную роль в иммунной защите и метаболической адаптации к воспалению. При этом печень служит мишенью для сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. Патофизиология связанных с сепсисом повреждений печени включает гипоксическое повреждение из-за ишемии и шока, холестаза из-за изменения метаболизма желчи, гепатоцеллюлярное повреждение из-за лекарственной токсичности [31]. Следовательно, сепсис у пациентов с COVID-19 может быть одной из причин поражения печени и существенно ухудшает прогноз COVID-19.

Тяжелая гипоксия (аноксия)

Отличительной чертой COVID-19 является дыхательная недостаточность. Поэтому гипоксический гепатит из-за аноксии часто встречается в тяжелых случаях. Тяжелая гипоксия, аноксия, гиповолемия считаются основной причиной ишемического/гипоксического повреждения печени в случаях COVID-19 с острой легочной недостаточностью и/или шоком. Данное повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменениями проницаемости митохондриальной

мембраны и обычно проявляется высоким цитолизом [32].

Кроме того, предполагают, что неструктурные белки SARS-CoV-2 видоизменяют структуру гемоглобина в эритроците, что приводит к нарушению транспорта кислорода, диссоциации железа, образованию порфирина, повышению уровня ферритина. Такое воздействие может привести к усилению воспалительных процессов в легких, развитию окислительно-стресса, гипоксемии, гипоксии, симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности [33].

Лекарственное повреждение печени

Наиболее частая причина развития повреждений печени при COVID-19 ассоциируется с лекарственно-индуцированными повреждениями печени, которые являются следствием применения этиотропного лечения инфекции SARS-CoV-2 и патогенетической терапии COVID-19 [19, 20].

В период пандемии в первоначальных клинических руководствах рекомендовались препараты для лечения SARS-Cov-2-инфекции, причем некоторые из них, в том числе лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин, азитромицин, умифеновир, фамипиравир, рекомбинантный интерферон бета-1b, обладают потенциальной гепатотоксичностью [26].

Гепатотоксичность гидроксихлорохина описана в единичных клинических наблюдениях при лечении больных системной красной волчанкой, поздней кожной порфирией, ревматоидным артритом, малярией. По данным регистра LiverTox, гидроксихлорохин относится к категории С и, вероятно, способен вызывать идиосинкразическое поражение печени [34].

Лопинавир/ритонавир – антитретовирусный препарат с известным и хорошо изученным межлекарственным взаимодействием с препаратами иммуносупрессивного действия. Его не следует назначать одновременно с ингибиторами mTOR (сиролимус, эверолимус). При одновременном использовании с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин, такролимус) необходимо тщательно контролировать концентрацию лопинавира/ритонавира. Имеются данные о при-

менении препарата у пациентов с циррозом печени. Риск гепатотоксичности низкий у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Не рекомендуется применение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. По данным регистра LiverTox, лопинавир – категория D, ритонавир – категория С [26, 34].

Вероятно, помимо прямой лекарственной гепатотоксичности следует отдельно выделить возможность развития идиосинкразического (иммуноопосредованного) повреждения печени, наиболее частой причиной которого являются антибиотики [35].

Следует помнить о межлекарственном взаимодействии у коморбидных пациентов и чаще пользоваться Ливерпульской базой данных по применению препаратов, которые могут использоваться при лечении COVID-19 [36].

Соответственно все пациенты, получающие этиотропную и патогенетическую терапию по поводу COVID-19, нуждаются в мониторинге печеночных показателей для предотвращения тяжелого лекарственного гепатита на этапе как стационарного лечения, так и последующего амбулаторного наблюдения.

Реактивация ранее существовавшего заболевания печени

С учетом высокого бремени ХЗП в мире: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в рамках метаболического синдрома (сахарный диабет, ожирение), цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов В, С – данные заболевания могут быть основными причинами повреждения печени у пациентов с COVID-19. Не исключено, что пациенты с ХЗП более восприимчивы к повреждению печени от SARS-CoV-2. Однако в настоящее время сведения о наличии прямого влияния ранее существовавшего заболевания печени на течение COVID-19 и наоборот ограничены. В ряде исследований у 2–11% пациентов с COVID-19 имели место ХЗП [8, 13]. Пациенты с ХЗП могут быть более уязвимы к тяжелым клиническим последствиям COVID-19, включая гипоксию и гипоксемию из-за тяжелой пневмонии или цитокинового шторма [28, 29, 37].

Следует отметить, что все пациенты с уже установленным циррозом



печени (ЦП) по любой причине декомпенсации подвержены высокому риску заболеваемости и смертности независимо от вирусной эпидемии. Пациенты с ЦП могут быть более восприимчивы к инфекциям из-за системного иммунодефицита, поэтому предотвращение инфицирования SARS-CoV-2 имеет первостепенное значение. Так, Y. Xiao и соавт. отмечали декомпенсацию ЦП у 17% больных COVID-19, не соблюдавших профилактические мероприятия [38].

До настоящего времени не получено однозначных данных относительно возникновения печеночной недостаточности у пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) или С (ХГС) на фоне SARS-CoV-2. Пациенты с атипичной пневмонией (SARS-CoV-инфекция 2002 г.), имевшие ХГВ или ХГС, были более склонны к развитию повреждения печени и тяжелого гепатита, что, вероятно, связано с усилением репликации вируса гепатита во время инфекции SARS-CoV [39]. Скорее всего ни ХГВ, ни ХГС не увеличивают риск тяжелого течения COVID-19 [19]. Так, ХГВ, распространенность которого в Китае выше, чем в Европе, по-видимому, не влияет на исход COVID-19.

Не следует забывать, что биологические препараты, которые могут использоваться в патогенетической терапии COVID-19, такие как тоцилизумаб, сарилумаб, способны также вызывать реактивацию скрыто протекающего гепатита В или Е, а следовательно, ухудшать функцию печени. Достоверных данных о том, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени (АИЗП) имеют более высокий риск инфицирования или развития тяжелого течения COVID-19, не получено. Как показывает предварительный опыт (Бергамо, Ломбардия), пациенты со стабильным течением АИЗП при длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии имеют низкий риск осложнений и/или прогрессирования [40]. Однако не исключено, что обострение аутоиммунного гепатита может потребовать более высокой дозы ГКС, а следовательно, потенциально увеличит риск инфекции.

Что касается холестатических повреждений печени, пока не доказано, что инфекция SARS-CoV-2 обостряет холестаза [13].

Как известно, наиболее высокий риск неблагоприятного исхода COVID-19 имеют пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, артериальной гипертензией. Указанные заболевания часто являются составляющими континуума метаболического синдрома (МС), связанного с инсулинорезистентностью, липотоксичностью, неинфекционным воспалением. НАЖБП – одно из звеньев МС и одна из самых распространенных ХЗП в мире. При этом у большинства пациентов в перспективе развивается фиброз третьей стадии, что является основной детерминантой, связанной не только с заболеваниями печени, но и с показателями общей смертности. Инфекция SARS-CoV-2 и связанные с ней иммунные изменения могут рассматриваться как «второе попадание» в печень с простым стеатозом и способны вызывать случайное повреждение печени и стеатогепатит. Основной механизм неизвестен, но он может быть связан с нарушением врожденного иммунитета к вирусу. В частности, в тонкой кишке имеются в значительном количестве рецепторы АПФ2 (считается, что этим обусловлены гастроинтестинальные повреждения). Обсуждается возможность циркуляции вируса через ретикулярную систему печени с учетом интенсивности кровотока по системе воротной вены из тонкой кишки. Печень содержит наибольшее количество макрофагов (клеток Купфера) в организме и является мощным продуцентом цитокинов. Нарушение врожденного иммунного статуса печени может играть решающую роль в исходе COVID-19 [41]. Воспалительные процессы, которые контролируются макрофагами, ключевым компонентом врожденного иммунитета, играют важную стимулирующую роль в патогенезе НАЖБП. Воспаление при МС кардинально отличается от острого классического воспаления, наблюдаемого при бактериальных инфекциях, когда сильный иммунный ответ сопровождается устранением возбудителя и быстрым разрешением до исходного уровня (в случае успеха). Вместо этого метаболическое воспаление характеризуется постоянным, слабым, стерильным воспалением. С этой точки зрения медиаторы воспаления можно рассматривать как ме-

таболические гормоны, регулирующие сигнализацию инсулина. Ожирение и нарушение обмена веществ можно охарактеризовать как воспалительные расстройства низкой степени тяжести, при которых провоспалительные молекулы способны функционировать как метаболические гормоны и влиять на передачу сигналов инсулина.

В немногочисленных ретроспективных наблюдениях продемонстрировано, что пациенты с НАЖБП могут иметь более высокий риск прогрессирования заболевания COVID-19 [42–44]. Так, в китайском ретроспективном наблюдении за 202 пациентами с подтвержденным COVID-19 и верифицированным диагнозом НАЖБП у пациентов с НАЖБП отмечались более высокий риск прогрессирования заболевания (44,7% (34/76) против 6,6% (5/126); $p < 0,0001$), более высокая вероятность нарушения функции печени от поступления до выписки (70% (53/76) против 11,1% (14/126); $p < 0,0001$) и более длительное время выделения вируса ($17,5 \pm 5,2$ дня против $12,1 \pm 4,4$ дня; $p < 0,0001$) по сравнению с исходно здоровыми пациентами с COVID-19 [43]. Пациенты с прогрессирующим заболеванием были старше, имели более высокий индекс массы тела и более высокий процент сопутствующих заболеваний. Авторы отметили, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 было частым, но легким по природе, что согласуется с результатами других наблюдений. Характер повреждения печени носил преимущественно гепатоцеллюлярный, а не холестатический характер. Данный факт интересен тем, что холангиоциты имеют высокую экспрессию рецептора АПФ2 с высоким сродством к шиповидному белку SARS-CoV-2. С учетом широкой распространенности НАЖБП это может указывать на то, что значительная часть населения может иметь риск развития тяжелой формы COVID-19.

Заключение

COVID-19 – системное заболевание с нарушением функции иммунной системы, поражением в первую очередь легких, а также сердца, почек, кишечника, печени и селезенки.

Механизмы повреждения печени, возникающие в период инфекции SARS-CoV-2, изучены недостаточно. Среди основных патогенетических воздействий на печень следует выделить:

- иммунную активацию и воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами с инициацией цитокинового шторма и полиорганной недостаточности;
 - прямую цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени с участием АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку;
 - тяжелую гипоксию, которая приводит к усилению воспалительных процессов, окислительному стрессу, гипоксемии, гипоксии, развитию симптомов острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной кислородной недостаточности;
 - лекарственное повреждение печени в рамках прямой гепатотоксичности лекарственных препаратов и идиосинкразического (иммуноопосредованного) повреждения;
 - реактивацию ранее существовавших заболеваний печени (гепатита В, С и Е), прогрессирование НАЖБП, прогрессирование и декомпенсацию цирроза печени.
- Своевременная противовоспалительная терапия COVID-19, тщательное клиническое мониторирование имеют решающее значение и должны носить индивидуальный характер с учетом коморбидности и иммунного статуса для достижения наиболее благоприятных результатов. Изменения ферментов печени при COVID-19, как правило, носят временный характер. Не зарегистрировано ни одного фатального исхода, непосредственно связанного с печеночной недостаточностью у пациентов, не имевших хронических заболеваний. Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий. ☉

Финансирование. Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Cuker A., Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Literature review, 2020.
2. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2020 // www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy.
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Literature review, 2020.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020.
5. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness // www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html.
6. Kane S.V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): issues related to gastrointestinal disease in adults. Literature review, 2020.
7. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD // Inflamm. Bowel Dis. 2020. Vol. 26. № 6. P. 797.
8. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430.
9. Pirola C.J., Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19 // Liver Int. 2020.
10. Sun J., Aghemo A., Forner A., Valenti L. COVID-19 and liver disease // Liver Int. 2020.
11. Cardoso F.S., Pereira R., Germano N. Liver injury in critically ill patients with COVID-19: a case series // Crit. Care. 2020. Vol. 24. № 1. P. 190.
12. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): what do we know till now? // Arab. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 21. № 1. P. 3–8.
13. Zippi M., Fiorino S., Occhigrossi G., Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: incidence and pathogenetic hypothesis // World J. Clin. Cases. 2020. Vol. 8. № 8. P. 1385–1390.
14. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // J. Pathol. 2004. Vol. 203. № 2. P. 631–637.
15. Alsaad K.O., Hajeer A.H., Balwi M. et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study // Histopathology. 2018. Vol. 72. № 3. P. 516–524.
16. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // bioRxiv. 2020.
17. Uhlen M., Fagerberg L., Hallstrom B.M. et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome // Science. 2015. Vol. 347. P. 6220.
18. Guan G.W., Gao L., Wang J.W. et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020. Vol. 28. № 2. P. 100–106.
19. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // N. Engl. J. Med. 2020.
20. Li J., Fan J.G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease // J. Clin. Transl. Hepatol. 2020. Vol. 8. № 1. P. 13.
21. Xu L., Liu J., Lu M. et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // Liver Int. 2020. Vol. 40. № 5. P. 998–1004.
22. Liu Q., Wang R., Qu G. et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse // J. Forensic. Med. 2020. Vol. 36. № 1. P. 19–21.
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1033–1034.



24. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
25. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020.
26. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper // JHEP Reports. 2020.
27. Liu J., Liang B., Wang X. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // medRxiv. 2020.
28. Chen G., Wu D., Guo W. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019 // J. Clin. Invest. 2020.
29. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // Clin. Infect. Dis. 2020.
30. Leleubre C., Vincent J.L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis // Nat. Rev. Nephrol. 2018. Vol. 14. № 7. P. 417–427.
31. 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.
32. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19. № 11. P. 2036–2047.
33. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism // pan.baidu.com/s/1v8kP0zAyvnACXm-vJHWJuQ.
34. Clinical and research information on drug-induced liver injury: LiverTox® // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. European Association for the Study of the Liver // J. Hepatology. 2019. Vol. 70. № 6. P. 1222–1261.
36. The Liverpool Drug Interaction Group (based at the University of Liverpool, UK), in collaboration with the University Hospital of Basel (Switzerland) and Radboud UMC (Netherlands). Recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies // www.covid19-druginteractions.org.
37. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 507–513.
38. Xiao Y., Pan H., She Q. et al. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 6. P. 528–529.
39. Huang Y., Gao Z. Study of the relationship SARS and hepatitis virus B // Chin. J. Clin. Hepatol. 2003. Vol. 06. P. 342–343.
40. Pietrolunghi A.L., Lohse A.W., Aghemo A., Carbone M. Management of patients with autoimmune liver disease during COVID-19 pandemic // J. Hepatology. 2020.
41. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism // JHEP Rep. 2019. Vol. 1. № 1. P. 30–43.
42. Bioquard L., Valla D., Rautou P.-E. No evidence for an increased liver uptake of SARS-CoV-2 in metabolic associated fatty liver disease // J. Hepatol. 2020.
43. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study // J. Hepatology. 2020.
44. Qi X., Liu C., Jiang Z. et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcome of COVID-19 patients with liver injury // J. Hepatology. 2020.

Clinical Aspects of Liver Damage in COVID-19

Yu.G. Sandler, MD, PhD¹, Ye.V. Vinnitskaya, MD, PhD¹, T.Yu. Khaymenova, MD, PhD¹, D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.^{1,2,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

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

³ Tver State Medical University

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

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of the new Coronavirus disease 2019 (COVID-19), has been posing a serious threat to public health worldwide. Currently, COVID-19 is considered to be a systemic disease that impairs immune system function of the body, primarily affecting the lungs, as well as the heart, kidneys, intestines, liver and spleen. Liver injury occurs mainly in severe COVID-19. At present, it remains unclear whether changes in laboratory parameters of the liver found in patients with COVID-19 are a sign of pre-existing liver diseases, or whether they reflect liver damage in COVID-19. The article provides a literature overview of existing liver injuries during the COVID-19 disease in patients without a previous pathology or with an existing liver pathology. The possible mechanisms of liver injury caused by SARS-CoV-2 infection are reviewed and summarized, which complements our knowledge of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, liver disease, liver injury



¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

³ Городская поликлиника № 36, Москва

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

Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом.

Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori**

Т.М. Решетняк, д.м.н., проф.^{1,2}, И.А. Дорошкевич, к.м.н.³, Ф.А. Чельдиева^{1,2}, Е.Л. Насонов, д.м.н., проф., акад. РАН¹, А.М. Лиля, д.м.н., проф.^{1,2}, И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН⁴, В.И. Решетняк, д.м.н., проф.⁴

Адрес для переписки: Татьяна Магомедовна Решетняк, t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк Т.М., Дорошкевич И.А., Чельдиева Ф.А. и др. Повреждения слизистой оболочки желудка у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Часть II: значение лекарственных препаратов и *Helicobacter pylori* // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 24–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-24-33

Цель – определить роль *Helicobacter pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений слизистой оболочки желудка (СОЖ) при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС).

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 85 пациентов с СКВ и АФС.

Все участники исследования были опрошены по специально составленной карте, учитывавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни и на момент включения в исследование). Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия на аппарате Olympus XP-20 с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. Позитивность *H. pylori* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Частота колонизации *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС соответствует таковой в общей популяции. У пациентов с СКВ и АФС прямая корреляционная зависимость между выявленными изменениями в СОЖ и инфицированием *H. pylori* не установлена. Показано, что прием глюкокортикостероидов (ГКС), низких доз аспирина (НДА), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов (АК) при СКВ и АФС ассоциирован с повреждением СОЖ. На фоне применения препаратов достоверно чаще регистрировали антральный гастрит. У пациентов с СКВ и АФС *H. pylori* в СОЖ чаще выявляли при использовании АК и НДА, реже – на фоне применения ГКС и НПВП.

Заключение. Применение пациентами с СКВ и АФС таких препаратов, как ГКС, НДА, НПВП и АК, сопровождается повреждением СОЖ. Частота выявления *H. pylori* при использовании АК или НДА превышает таковую на фоне применения ГКС или НПВП. Необходимо проведение дальнейших исследований для выяснения влияния лекарственных средств на обсеменение СОЖ *H. pylori*.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, повреждения слизистой оболочки желудка, *Helicobacter pylori*, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные препараты, аспирин, глюкокортикостероиды

* Окончание. Начало см. в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2020. Т. 16. № 1. С. 20–28.



Введение

Слизистая оболочка желудка (СОЖ) выполняет не только пищеварительную, но и защитную функцию [1]. Характер и частота повреждения СОЖ при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) до конца не изучены. Выявляемые повреждения СОЖ у пациентов с СКВ и АФС могут зависеть от активности заболевания, наличия *Helicobacter pylori* и проводимой терапии [2–8].

Препаратами выбора при СКВ являются глюкокортикостероиды (ГКС). Ряд авторов полагают, что вероятность развития желудочно-кишечных осложнений на фоне применения ГКС невелика и связана с их общей дозой, длительностью применения, а также одновременным использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе низких доз аспирина (НДА) [7, 9, 10]. Вопросы, касающиеся причин и характера изменений СОЖ, остаются дискуссионными [2, 3, 11–13].

Цель данного исследования – определить роль *H. pylori*, вирусов семейства *Herpesviridae* (часть I) и лекарственных препаратов (часть II) в развитии повреждений СОЖ при СКВ и АФС.

Материал и методы

В проспективном исследовании участвовало 85 пациентов с СКВ и АФС. У 65 из них диагностирована СКВ (диагностические критерии 1997 г. [14]), у 26 из 65 пациентов с СКВ – достоверный АФС (критерии 2006 г., Сидней [15]). У 20 из 85 обследованных верифицирован первичный АФС (ПАФС) [16]. Критериями включения в исследование стали достоверность диагноза СКВ, АФС и ПАФС и письменное информированное согласие пациентов. Возраст больных на момент обследования варьировался от 15 до 68 лет (средний возраст – $36,7 \pm 13,1$ года), длительность заболевания – от шести месяцев до 33 лет (средняя продолжительность заболевания – $11,6 \pm 5,6$ года). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от диагноза. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Все пациенты были опрошены по специально составленной карте, учитывавшей наличие гастроэнтерологических жалоб (за весь период болезни

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Значение параметра в группах		
	ПАФС (n = 20)	СКВ + АФС (n = 26)	СКВ (n = 39)
Возраст, лет \pm SD	34,0 \pm 10,8	40,0 \pm 11,8	35,5 \pm 13,1
Продолжительность заболевания, лет \pm SD	8,1 \pm 7,3	16,0 \pm 11,6 ¹	10,2 \pm 10,0
Пол: жен./муж., абс.	12/8	22/4	36/3
Активность заболевания, шкала SLEDAI (средние значения \pm SD)	–	19,4 \pm 8,6	20,0 \pm 12,1
Тромбоз в анамнезе, абс. (%)	16 (80)	18 (69)	–
Акушерская патология, абс. (%) ²	5 (20)	11 (42,3)	–
<i>Терапия на момент включения в исследование</i>			
Преднизолон, абс. (%)	0	23 (89)	21 (54)
Антикоагулянты (НМГ, АВК), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	3 (7,7)
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирина), абс. (%)	20 (100)	26 (100)	14 (36)
НПВП, абс. (%)	1 (5)	9 (34,6)	10 (25,6)
Группа пациентов, не получавших в течение шести и более месяцев (до включения в исследование) глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, аспирина в низких дозах, НПВП + аспирин в низких дозах (группа сравнения), абс. (%)	–	–	12 (30,8)

¹ $p < 0,005$ по сравнению с пациентами с ПАФС.

² Процент рассчитан от количества беременных женщин в период заболевания.

Примечание. SD – стандартное отклонение, НМГ – низкомолекулярные гепарины, АВК – антагонисты витамина К, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

и на момент включения в исследование), факторы риска развития изменений СОЖ, лекарственную терапию за весь период болезни и на момент исследования. Активность СКВ оценивали в баллах по шкале SLEDA [17]. На момент включения в исследование 41 (48,2%) (18 пациентов с СКВ, трое с СКВ и АФС, 20 с ПАФС) из 85 пациентов не принимал ГКС. Семеро из них ранее получали ГКС, но по разным причинам за год до включения в исследование прекратили их прием. Длительность терапии ГКС у 44 пациентов составила $5,6 \pm 7,2$ года.

НДА (50–100 мг/сут) принимали 60 пациентов (все больные АФС (n = 46) и 14 пациентов с СКВ). 20 из 60 пациентов одновременно с НДА периодически получали НПВП. Средняя продолжительность использования НПВП колебалась от шести месяцев до трех лет.

49 пациентов получали антикоагулянты (АК), 16 (десять пациентов с ПАФС, трое с СКВ и АФС, трое с СКВ) из 49 – низкомолекулярные гепарины (НМГ). 13 из 16 пациентов до назначения НМГ принимали антагонисты витамина К (варфарин). Средняя продолжительность терапии

НМГ не превышала 30 дней. Впоследствии пациенты вновь переходили на терапию варфарином. Три пациента с СКВ получали НМГ для профилактики тромбоза в связи с гиперкоагуляционным состоянием на фоне волчаночного гломерулонефрита. 33 пациента с ПАФС и СКВ + ПАФС на момент включения в исследование принимали варфарин.

12 (30,8%) из 39 пациентов с СКВ без АФС за шесть и более месяцев до включения в исследование не принимали ГКС, НДА, НПВП, АК. Основные клинические проявления СКВ у них были связаны с поражением кожи и слизистых оболочек и сопровождалась иммунологическими нарушениями, не требовавшими терапии. Эти пациенты составили группу сравнения.

Критериями исключения из исследования послужили синдром Золлингера – Эллисона, недостаточность кровообращения II–III стадии, легочная недостаточность II–III стадии, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени.

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) на аппарате Olympus XP-20 (Япония)



Таблица 2. Частота выявления повреждений СОЖ и *H. pylori* в зависимости от проводимой терапии

Препарат	<i>H. pylori</i>	Измененная СОЖ	Неизмененная СОЖ	p; ОШ; 95% ДИ			
Пациенты, получавшие на момент включения в исследование лекарственные средства (n = 73)							
ГКС, абс. (%)	+	43 (62,3)	30 (69,8)	1 (100,0)	1 (25,0)	p ₁ = 0,0059; ОШ 21,50; 95% ДИ 2,12–218,27	p ₂ = 0,70 Нд
	-		13 (30,3)	0			
АК, абс. (%)	+	47 (68,1)	41 (87,2)	1 (50,0)	2 (50,0)	p ₁ = 0,011; ОШ 11,75; 95% ДИ 1,84–75,15	p ₂ = 0,27 Нд
	-		6 (12,8)	1 (50,0)			
НДА, абс. (%)	+	37 (53,6)	33 (89,2)	2 (66,7)	3 (75,0)	p ₁ = 0,041; ОШ 6,17; 95% ДИ 1,15–33,11	p ₂ = 0,34 Нд
	-		4 (10,8)	1 (33,3)			
НДА + НПВП, абс. (%)	+	19 (27,5)	13 (68,4)	0	1 (25,0)	p ₁ = 0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81	p ₂ = 0,35 Нд
	-		6 (31,6)	1 (100,0)			
Пациенты, не принимавшие в течение шести и более месяцев до включения в исследование ГКС, АК, НДА, НПВП + аспирин, абс. (%) (группа сравнения, n = 12)							
-	+	8 (66,7)	5 (62,5)	2 (50,0)	4 (33,3)	-	-
	-		3 (37,5)	2 (50,0)			

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, Нд – недостоверно. Процент пациентов с измененной или неизменной СОЖ рассчитывался из числа всех пациентов, получавших и не получавших лечения. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов, получавших соответствующий препарат, с измененной или неизменной СОЖ соответственно. p₁ – сравнение между группой пациентов с измененной и неизменной СОЖ, принимавших соответствующий препарат, и группой пациентов, не получавших лечения. p₂ – сравнение пациентов, принимавших соответствующий препарат, с измененной и неизменной СОЖ в зависимости от наличия или отсутствия *H. pylori*.

с прицельной биопсией слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка.

Позитивность *H. pylori* в биоптате СОЖ оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выделение и детекцию ДНК *H. pylori* из биоптата СОЖ проводили на основании методики и инструкции к ПЦР-тест-системам ДиаГен-*Helicobacter*[®] (ЗАО «Лаборатория гено-инженерных систем ЛАГИС», Россия). Для определения ДНК *H. pylori* использовали праймеры генов *UreC* и *CagA* (ДиаГен-*Helicobacter*[®]).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием непараметрических методов статистической программы VassarStats: Website for Statistical Computation, «Статистика» и «Эпидинфо». При сравнении количественных значений использован метод Манна – Уитни. Показатели считались статистически значимыми при p < 0,05. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнивались в таблице сопряженности 2 × 2 с помощью теста χ². При количестве наблюдений менее пяти применяли точный критерий Фишера.

Результаты

Эндоскопические изменения СОЖ в зависимости от выявления *H. pylori* и терапии ГКС, НДА, НПВП, АК

На момент включения в исследование 73 (85,9%) из 85 пациентов в зависимости от показаний принимали разные лекарственные средства: ГКС, НДА, НПВП, АК. У 69 (94,5%) из 73 пациентов, получавших ГКС, НПВП, НДА и АК, были обнаружены изменения в СОЖ. Только у четырех (5,5%) из 73 пациентов СОЖ была неизменной. 12 (14,1%) из 85 пациентов за шесть и более месяцев до включения в исследование не принимали ГКС, НПВП, НДА, АК. Изменения СОЖ выявлены у восьми (66,7%) из 12 пациентов, у четырех (33,3%) СОЖ была неизменной. Пациенты, не принимавшие ГКС, НПВП, НДА, АК в течение шести и более месяцев до включения в исследование, составили группу сравнения (контроля).

Повреждения СОЖ в группе пациентов, принимавших ГКС, НПВП, НДА, АК, регистрировались достоверно чаще (69 (94,5%) из 73), чем в группе сравнения (восемь (66,7%) из 12) (p = 0,012; отношение шансов

(ОШ) 0,12; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,56; относительный риск (ОР) 0,71; 95% ДИ 0,47–1,06) (табл. 2).

Изменения СОЖ достоверно чаще отмечались при сравнении пациентов из группы контроля (восемь из 12) с пациентами, принимавшими конкретный препарат: ГКС (43 из 44) (p₁ = 0,0059), АК (47 из 49) (p₁ = 0,011), НДА (37 из 40) (p₁ = 0,041), НДА + НПВП (19 из 20) (p₁ = 0,05) (табл. 2).

В группе сравнения частота выявления *H. pylori* у пациентов с измененной СОЖ составила 62,5% (у пяти из восьми). У пациентов с неизменной СОЖ позитивность по *H. pylori* зарегистрирована в 50,0% случаев (в двух из четырех) (p > 0,05). При межгрупповом сравнении количества пациентов с измененной и неизменной СОЖ по наличию или отсутствию *H. pylori* у тех, кто принимал определенный препарат, достоверно значимые отличия отсутствовали (p₂, табл. 2). Не выявлены достоверно значимые отличия по наличию или отсутствию *H. pylori* и при межгрупповом (группа конкретного препарата и группа сравнения) сопоставлении количества пациентов с измененной СОЖ.

У пациентов с повреждением СОЖ, принимавших НДА и АК (НМГ и варфарин), зафиксирована высокая частота обнаружения *H. pylori* – 89,2 и 87,2% случаев соответственно. На фоне применения ГКС и НПВП + НДА изменения в СОЖ сопровождалось выявлением *H. pylori* в 69,8 и 68,4% случаев соответственно. У пациентов с измененной СОЖ, принимавших НДА (33 пациента с *H. pylori*+ и четыре с *H. pylori*-; p = 0,031; ОШ 3,58; 95% ДИ 1,05–12,17) и АК (41 пациент с *H. pylori*+ и шесть с *H. pylori*-; p = 0,038; ОШ 2,96; 95% ДИ 1,01–8,68), *H. pylori* выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, получавших ГКС (30 пациентов с *H. pylori*+ и 13 с *H. pylori*-). На момент исследования ни одному из этих пациентов антихеликобактерная терапия не проводилась. Прослеживалась тенденция (p = 0,06) к увеличению числа пациентов с изменениями в СОЖ и *H. pylori*+ в группе НДА (33 из 37) относительно группы НДА + НПВП (13 из 19), пациенты которой были также положительны в отношении *H. pylori*.

Таблица 3. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в группах пациентов в зависимости от приема ГКС и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ	<i>H. pylori</i>	Терапия ГКС (n = 44)		Без терапии ГКС (n = 21)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95% ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	31 (85,9)	39 (88,6)	10 (71,4)	14 (66,7)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ =0,0017; ОШ 10,92; 95% ДИ 2,49–47,87	p ₂ =0,32 Нд	p ₃ =0,039; ОШ 3,9; 95% ДИ 1,06–14,31	p ₄ =0,39 Нд
	-	8 (14,1)		4 (28,6)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	4 (100,0)	4 (9,1)	2 (100,0)	2 (9,5)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,38 Нд	p ₂ =1 Нд	p ₃ =0,64 Нд	p ₄ =1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	9 (75,0)	12 (27,3)	3 (75,0)	4 (19,1)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,37 Нд	p ₂ =0,60 Нд	p ₃ =0,27 Нд	p ₄ =0,73 Нд
	-	3 (25,0)		1 (25,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	3 (100,0)	3 (6,8)	1 (50,0)	2 (9,5)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ =0,63 Нд	p ₂ =1 Нд	p ₃ =0,52 Нд	p ₄ =0,40 Нд
	-	0		1 (50,0)		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	1 (100,0)	1 (2,3)	2 (40,0)	5 (23,8)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ =0,006; ОШ 21,5; 95% ДИ 2,12–218,27	p ₂ =0,6 Нд	p ₃ =0,011; ОШ 0,07; 95% ДИ 0,008–0,69	p ₄ =0,5 Нд
	-	0		3 (60,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группах ГКС, без ГКС и группе сравнения рассчитывался из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* исчисляли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группах ГКС, без ГКС и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой ГКС.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой ГКС.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой ГКС и группой без ГКС.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой ГКС и группой без ГКС.

В таблице 3 представлена информация о характере изменений СОЖ, по данным ЭГДС, в группе пациентов с СКВ (n = 65), получавших ГКС, группе пациентов, не принимавших ГКС, и группе сравнения, а также о взаимосвязи изменений с наличием или отсутствием *H. pylori*. ГКС принимали 44 (73,3%) из 65 пациентов с СКВ и СКВ + АФС.

На фоне приема ГКС только у одного из 44 пациентов СОЖ была неизменной. Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших ГКС (у 43 из 44), встречались достоверно чаще, чем в группе пациентов, не принимавших ГКС (у 16 из 21; p = 0,011; ОШ 13,44; 95% ДИ 1,46–124,03), и группе сравнения (у восьми из 12; p = 0,006; ОШ 21,5; 95% ДИ 2,12–218,27). Отсутствовали достоверные различия в отношении изменений в СОЖ между группой пациентов, не принимавших ГКС, и группой сравнения.

Не получено достоверных отличий по частоте выявления *H. pylori* в группе сравнения и группе ГКС (табл. 2). Кроме того, не выявлено достоверных отличий у пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в зависимости от статуса (позитивный или негативный) *H. pylori* между группой ГКС, группой без

ГКС (p₂) и группой сравнения (p₄) (табл. 3).

Частота изменения СОЖ ассоциировалась с приемом ГКС. На фоне их применения отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (у 39 из 44) относительно группы сравнения (у пяти из 12) (p₁ = 0,0017) и группы пациентов, не принимавших ГКС (у 14 из 21) (p₂ = 0,039).

Пангастрит выявляли примерно с одинаковой частотой в группе ГКС (9,1% случаев) и группе без ГКС (9,5% случаев). При этом в группе сравнения пангастрит зарегистрирован у 16,7% пациентов.

Частота выявления эрозий в СОЖ у тех, кто принимал ГКС (27,3%), была выше, чем у пациентов, не получавших их (19,1%), и в группе сравнения (16,7%). Эрозии СОЖ в группе ГКС и группе без ГКС сопровождалась инфицированием *H. pylori* в 75% случаев. В группе сравнения два пациента с эрозиями СОЖ были позитивны по *H. pylori*. Эрозии СОЖ выявлены у 12 пациентов, принимавших ГКС, неизменная СОЖ – у одного больного. Частота выявления эрозий достоверно превысила таковую в группе сравнения (p = 0,017; ОШ 24,0; 95% ДИ 1,69–341,01) и группе

без ГКС (p = 0,023; ОШ 15,0; 95% ДИ 1,32–169,88): эрозии зарегистрированы у двух и четырех пациентов, неизменная СОЖ – у четырех и пяти пациентов соответственно. Геморрагии СОЖ выявлены у трех (6,8%) пациентов из группы ГКС (все трое с *H. pylori*+) и одного (8,3%) пациента с *H. pylori*- из группы сравнения. В группе пациентов, не принимавших ГКС, геморрагии СОЖ зарегистрированы у двух (9,5%) пациентов (один из них с *H. pylori*+) . Согласно стандартам профилактики и лечения тромбозов, у пациентов с АФС патогенетически обоснованным является назначение антикоагулянтной терапии. В таблице 4 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе АК, группе без АК и группе сравнения, а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В момент включения в исследование АК принимали 49 (57,6%) из 85 пациентов – 46 пациентов с АФС (20 с ПАФС и 26 с СКВ + АФС) и трое с СКВ. 36 пациентов с СКВ не получали антикоагулянтной терапии.

На фоне приема АК только у двух из 49 пациентов СОЖ была неизменной. Изменения в СОЖ у пациентов, получавших АК (у 47 из 49), встре-

Таблица 4. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема антикоагулянтов и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ	<i>H. pylori</i>	Терапия АК (n = 49)		Без терапии АК (n = 36)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	40 (88,9)	45 (91,8)	16 (72,7)	22 (61,1)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ = 0,0004; ОШ 15,75; 95% ДИ 3,39–73,26	p ₂ = 0,14 Нд	p ₃ = 0,00076; ОШ 7,16; 95% ДИ 2,11–24,31	p ₄ = 0,09 Нд
	-	5 (11,1)		6 (27,3)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (4,1)	5 (100,0)	5 (13,9)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,17 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,11 Нд	p ₄ = 1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	10 (90,9)	11 (22,4)	8 (80,0)	10 (27,8)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,50 Нд	p ₂ = 0,85 Нд	p ₃ = 0,38 Нд	p ₄ = 0,46 Нд
	-	1 (9,1)		2 (20,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	4 (100,0)	4 (8,2)	2 (66,7)	3 (8,3)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ = 0,68 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,64 Нд	p ₄ = 0,43 Нд
	-	0		1 (33,3)		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (4,1)	4 (66,7)	6 (16,7)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ = 0,011; ОШ 11,75; 95% ДИ 1,84–75,15	p ₂ = 0,4 Нд	p ₃ = 0,057 Нд	p ₄ = 0,54 Нд
	-	0		2 (33,3)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе антикоагулянтов, группе без антикоагулянтов и группе сравнения высчитывался из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* высчитывался из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в указанных группах.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой АК.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой АК.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой АК и группой без АК.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой АК и группой без АК.

чались достоверно чаще, чем в группе сравнения – у четырех из 12 (p₁ = 0,011). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений в СОЖ в группе пациентов, не получавших АК, и группе сравнения, а также между группами пациентов, принимавших и не принимавших АК. В группе АК *H. pylori* в СОЖ выявлен у 42 (85,7%) из 49 пациентов, что достоверно чаще, чем в группе сравнения – у семи из 12 пациентов (p = 0,047; ОШ 4,29; 95% ДИ 1,06–17,36) и группе без АК – у 20 (55,6%) из 36 (p = 0,002; ОШ 4,8; 95% ДИ 1,70–13,52). Отсутствовали отличия по частоте выявления *H. pylori* в СОЖ в группе сравнения (у семи из 12) и группе без АК (у 20 из 36). Не установлено достоверных отличий в зависимости от статуса (позитивный или негативный) *H. pylori* между группами пациентов, получавших и не получавших АК, и пациентами группы сравнения с соответствующими изменениями СОЖ (p₂ и p₄) (табл. 4). На фоне приема АК отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (45 из 49) относительно группы сравнения (пять из 12) (p₁ = 0,0004) и группы пациентов, не принимавших АК (22 из 36) (p₃ = 0,00076).

Частота других изменений СОЖ в группах с антикоагулянтной терапией и без нее, а также в группе сравнения была статистически незначи-

ма. В то же время изменения СОЖ во всех группах регистрировались на фоне высокого процента инфицирования *H. pylori*.

Пангастрит отмечался в группе АК в 4,1% случаев, в то время как в группе без АК и группе сравнения – в 13,9 и 16,7% случаев соответственно.

Эрозии СОЖ в группе АК и группе без АК (22,5 и 27,8% случаев соответственно) фиксировались чаще, чем в группе сравнения (16,7%). В группе АК эрозии СОЖ выявлены у 11 пациентов, неизменная СОЖ – у двух пациентов, в группе сравнения – у двух и четырех пациентов соответственно (p = 0,046; ОШ 11,0; 95% ДИ 1,14–106,43).

Частота выявления геморрагий в СОЖ у пациентов, принимавших АК (8,2%), была сопоставима с таковой в группе сравнения (8,3%) и группе без АК (8,3%).

Отсутствовали достоверные различия по изменениям в СОЖ между пациентами, не принимавшими АК, и пациентами группы сравнения.

Лечение пациентов с СКВ и АФС нередко требует назначения НДА и НПВП. 60 (70,6%) из 85 обследованных пациентов принимали НДА и НПВП+НДА. НДА получали 46 пациентов с диагнозом АФС и 14 – с СКВ без АФС. 40 из 60 пациентов принимали только НДА

без НПВП. 25 из 85 пациентов на момент обследования не получали НДА, НДА+НПВП. У этих пациентов, равно как и у пациентов группы сравнения, оценивали влияние НДА на состояние СОЖ.

В таблице 5 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе НДА (n = 40), группе без НДА+НПВП (n = 25) и группе сравнения (n = 12), а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В группе НДА неизменная СОЖ имела место у пяти (12,5%) из 40 пациентов, что чаще, чем при использовании ГКС (2,3%), АК (4,1%) и НДА+НПВП (5,0%). *H. pylori* выявлен у четырех из пяти пациентов, получавших аспирин и имевших неизменную СОЖ.

Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших НДА (у 37 из 40), встречались достоверно чаще, чем у пациентов группы сравнения – у восьми из 12 (p = 0,041; ОШ = 6,17; 95% ДИ 1,15–33,11). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений СОЖ в группе без НДА+НПВП и группе сравнения, а также между группой НДА и группой без НДА+НПВП.

Колонизация *H. pylori* в СОЖ выявлена у 35 из 40 пациентов, получавших НДА, семи из 12 пациентов группы сравнения (p = 0,038; ОШ 5,0; 95%

Таблица 5. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема НДА и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ у всех пациентов	<i>H. pylori</i>	Терапия НДА (n=40)		Без терапии НПВП+НДА (n=25)		Группа сравнения (n=12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	27 (84,4)	32 (80,0)	14 (70,0)	20 (80,0)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ =0,016; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,40–22,36	p ₂ =0,23 НД	p ₃ =0,63 НД	p ₄ =0,19 НД
	-	5 (15,6)		6 (30,0)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	0	0	5 (100,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,05; ОШ 0; 95% ДИ 0	p ₂ =1 НД	p ₃ =0,006; ОШ 0; 95% ДИ 0	p ₄ =1 НД
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	10 (90,9)	11 (27,5)	3 (60,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ =0,36 НД	p ₂ =0,85 НД	p ₃ =0,35 НД	p ₄ =0,21 НД
	-	1 (9,1)		2 (40,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	3 (75,0)	4 (10,0)	2 (100,0)	2 (8,0)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ =0,68 НД	p ₂ =0,80 НД	p ₃ =0,58 НД	p ₄ =0,67 НД
	-	1 (25,0)		0		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	4 (80,0)	5 (12,5)	1 (50,0)	2 (8,0)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ =0,11 НД	p ₂ =0,40 НД	p ₃ =0,45 НД	p ₄ =0,52 НД
	-	1 (20,0)		1 (50,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения рассчитывали из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группе НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой НДА.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой НДА.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой НДА и группой без НПВП + НДА.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой НА и группой без НПВП + НДА.

ДИ 1,14–22,00) и 16 из 25 пациентов группы без НПВП + НДА (p=0,028; ОШ 3,94; 95% ДИ 1,14–13,65). Отсутствовали отличия по частоте выявления *H. pylori* в СОЖ у пациентов группы сравнения (семь из 12) и пациентов группы без НПВП + НДА (16 из 25). Не установлено и достоверных отличий по определению *H. pylori* при различных изменениях в СОЖ между группой НДА, группой без НДА + НПВП и группой сравнения (p₂ и p₄) (табл. 5).

При использовании НДА наблюдалось достоверное увеличение числа пациентов с антральным гастритом (32 из 40) относительно группы сравнения (пять из 12) (p₁=0,016). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления антрального гастрита у пациентов, принимавших НДА, и пациентов, не получавших НДА + НПВП (табл. 5). В группе без НДА + НПВП антральный гастрит зарегистрирован у 20 из 25 пациентов, в группе сравнения – у пяти из 12 пациентов (p=0,026; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,24–25,33).

Пангастрит не ассоциировался с приемом НДА. Не зафиксировано ни одного случая пангастрита на фоне применения НДА без НПВП. Частота выявления пангастрита достоверно

отличалась от таковой в группе сравнения – два случая из 12 (p₁=0,05) и группе без НДА + НПВП – пять случаев из 25 (p₃=0,006). Частота других изменений СОЖ в группе НДА и группе без НДА + НПВП, а также в группе сравнения была статистически незначима (табл. 5).

НПВП нерегулярно принимали 20 (33,3%) из 60 пациентов, получавших НДА. Из них десять (25,6%) пациентов были с СКВ без сопутствующего АФС, девять (34,6%) – с СКВ в сочетании с АФС и один (5,0%) – с ПАФС. 19 (95,0%) из 20 пациентов с ПАФС на момент обследования не получали НПВП. У этих пациентов оценивали влияние НПВП на изменения СОЖ. В таблице 6 представлена информация о характере изменений в СОЖ, по данным ЭГДС, в группе НПВП + НДА (n=20), группе без НДА + НПВП (n=25) и группе сравнения (n=12), а также их взаимосвязи с наличием или отсутствием *H. pylori*.

В группе пациентов, принимавших НПВП + НДА, неизменная СОЖ выявлена лишь в одном случае из 20. У пациента, получавшего НПВП + НДА и имевшего неизменную СОЖ, *H. pylori* не обнаружен.

Изменения в СОЖ у пациентов, принимавших НПВП + НДА (19 из 20), встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения – восемь из 12 (p=0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81) и группе без НДА + НПВП – 16 (64,0%) из 25 (p=0,014; ОШ=10,69; 95% ДИ 1,22–93,64). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления изменений в СОЖ в группе пациентов, не принимавших НПВП + НДА, и группе сравнения. В группе НПВП + НДА *H. pylori* в СОЖ выявлен у 13 (65,0%) из 20 пациентов. Частота выявления инфекции достоверно не отличалась от таковой в группе сравнения и группе без НДА + НПВП. Не установлено достоверных отличий по выявлению *H. pylori* при различных изменениях в СОЖ между группой НПВП + НДА, группой без НПВП + НДА и группой сравнения (p₂ и p₄) (табл. 6).

Антральный гастрит в группе НПВП + НДА отмечался достоверно чаще, чем в группе сравнения, – 16 из 20 и пять из 12 соответственно (p₁=0,034; ОШ=5,6; 95% ДИ 1,15–27,37). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления антрального гастрита

Таблица 6. Изменения СОЖ, по данным ЭГДС, в зависимости от приема НПВП + НДА и частоты выявления *H. pylori*

Изменения СОЖ у всех пациентов	<i>H. pylori</i>	НПВП + НДА (n = 20)		Без НПВП + НДА (n = 25)		Группа сравнения (n = 12)		p; ОШ; 95%ДИ			
		+	-	+	-	+	-	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Антральный гастрит, абс. (%)	+	11 (68,8)	16 (80,0)	14 (70,0)	20 (80,0)	3 (60,0)	5 (41,7)	p ₁ = 0,034; ОШ 5,6; 95% ДИ 1,15–27,37	p ₂ = 0,56 Нд	p ₃ = 0,6 Нд	p ₄ = 0,61 Нд
	-	5 (31,2)		6 (30,0)		2 (40,0)					
Пангастрит, абс. (%)	+	2 (100,0)	2 (10,0)	5 (100,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,48 Нд	p ₂ = 1 Нд	p ₃ = 0,31 Нд	p ₄ = 1 Нд
	-	0		0		0					
Эрозии СОЖ, абс. (%)	+	4 (80,0)	5 (25,0)	3 (60,0)	5 (20,0)	2 (100,0)	2 (16,7)	p ₁ = 0,47 Нд	p ₂ = 0,71 Нд	p ₃ = 0,48 Нд	p ₄ = 0,50 Нд
	-	1 (20,0)		2 (40,0)		0					
Геморрагии СОЖ, абс. (%)	+	0	1 (5,0)	2 (100,0)	2 (8,0)	1 (100,0)	1 (8,3)	p ₁ = 0,62 Нд	p ₂ = 0,5 Нд	p ₃ = 0,58 Нд	p ₄ = 0,33 Нд
	-	1 (100,0)		0		0					
Неизменная СОЖ, абс. (%)	+	0	1 (5,0)	1 (50,0)	2 (8,0)	2 (50,0)	4 (33,3)	p ₁ = 0,05; ОШ 9,5; 95% ДИ 0,91–98,81	p ₂ = 0,60 Нд	p ₃ = 0,58 Нд	p ₄ = 0,67 Нд
	-	1 (100,0)		1 (50,0)		2 (50,0)					

Примечание. Процент пациентов с соответствующими изменениями СОЖ в группе НПВП + НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения рассчитывали из общего числа пациентов в соответствующей группе. Процент позитивности по *H. pylori* определяли из числа пациентов с соответствующими изменениями в СОЖ в группе НПВП + НДА, группе без НПВП + НДА и группе сравнения.

p₁ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой сравнения и группой НПВП + НДА.

p₂ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой сравнения и группой НПВП + НДА.

p₃ – сравнение числа пациентов с измененной и неизменной СОЖ между группой НПВП + НДА и группой без НПВП + НДА.

p₄ – сравнение числа пациентов с *H. pylori*+ и *H. pylori*- при соответствующем изменении в СОЖ между группой НПВП + НДА и группой без НПВП + НДА.

в группе НПВП + НДА и группе без НПВП + НДА (табл. 6).

Частота выявления пангастрита, эрозий и геморрагий в СОЖ в группе НПВП + НДА и группе без НПВП + НДА, а также в группе сравнения была статистически незначима (p₁ и p₃) (табл. 6). Отсутствовали достоверные различия по частоте выявления пангастрита, эрозий и геморрагий в СОЖ между пациентами, не принимавшими НПВП + НДА, и пациентами группы сравнения.

Обсуждение

Изменения СОЖ могут быть следствием не только активности основного заболевания, воздействия инфекционных агентов, но и проводимой лекарственной терапии. Наряду с наличием *H. pylori* одной из возможных причин развития изменений в СОЖ при СКВ и АФС может быть применение лекарственных средств. Пациентам с СКВ и АФС по жизненным показаниям назначают ГКС, АК, НДА, НПВП, антитромбоцитарные препараты. Как правило, при СКВ и АФС эти препараты принимают длительно, иногда пожизненно, что может способствовать повреждению СОЖ. Считается, что терапия ГКС, АК, НДА, НПВП негативно отражается на состоянии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Несмотря на актуальность данного вопроса, исследования о влиянии ука-

занных препаратов на СОЖ у пациентов с СКВ и АФС сводятся к описанию отдельных случаев [12, 18].

ГКС широко используются в клинической практике для лечения системных аутоиммунных заболеваний. Между тем наличие ряда побочных эффектов, зависящих от времени приема и дозы ГКС, ограничивает их клиническую значимость [19–21]. Побочные эффекты приобретают особую актуальность, когда речь идет о хронических заболеваниях, требующих длительной гормональной терапии [22, 23]. Пациенты с СКВ обычно получают высокие дозы ГКС не только перорально, но и в виде пульс-терапии (1000 мг/сут – дватри дня) для подавления активности заболевания. Доза ГКС может более чем в 100 раз превышать их физиологическую концентрацию в крови [23–25]. Фактором риска образования стероид-индуцированных язв желудка является прием высоких доз преднизолона в течение 30 и более дней, а также указание на язвенную болезнь в анамнезе на фоне приема ГКС [18, 23, 26–28].

Согласно нашим данным, терапия ГКС, назначаемая пациентам с СКВ, приводит к достоверному увеличению числа случаев эндоскопически выявленных изменений в СОЖ. При этом, чем дольше пациенты не принимают ГКС, тем меньше частота выявления антрального гастрита (88,6 > 66,7 > 41,7%)

и эрозий (27,3 > 19,1 > 16,7%) в СОЖ на фоне СКВ (табл. 3). Напротив, частота обнаружения пангастрита и геморрагий не зависит от сроков отмены ГКС. Мы не анализировали изменения СОЖ у обследованных пациентов в зависимости от дозы ГКС, но все они принимали эти препараты более года (5,6–7,2 года).

Такие проявления СКВ, как поражение опорно-двигательного аппарата и серозиты, нередко требуют назначения НПВП. Обычно применяются напроксен, салицилаты, сулиндак и ибупрофен [29]. Для купирования болевого синдрома, снятия воспаления и в качестве антиагрегантной терапии при АФС используют НДА [30, 31]. При оценке эффективности и безопасности НПВП у пациентов с СКВ большинство исследователей указывают на осторожное применение НПВП и НДА при этом заболевании [6, 10, 29]. НПВП в дозах, эффективно контролирующих воспаление, несут в себе риск серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как кровотечение, язва, перфорация [6]. Подобные осложнения являются основной причиной госпитализации пациентов, принимающих НПВП.

В большинстве случаев при описании поврежденных СОЖ у пациентов с СКВ выявленные изменения (гастрит и/или язвенная болезнь) связывают с приемом противовоспалительных препара-



тов, прежде всего НПВП [6, 10, 29, 32]. Миф о том, что среди НПВП имеются более безопасные, не подтвержден [29]. Безопасных НПВП не существует, все НПВП дозозависимы в отношении повреждающего действия на СОЖ [33, 34]. Кроме того, мнение о том, что при длительном применении НПВП возможна адаптация к ним СОЖ, опровергнуто [33].

Ежедневный прием НДА (75–325 мг) обычно назначается в целях профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. В настоящее время число пациентов, принимающих НДА для профилактики сосудистых осложнений, растет. Частота повреждения СОЖ, по данным японских проспективных и ретроспективных исследований, на фоне длительного приема НДА колеблется от 48 до 62% [35]. К факторам риска повреждения СОЖ при терапии НДА относятся возраст, сопутствующий прием препаратов, таких как АК, НПВП, ГКС, антитромбоцитарные средства.

Мы не проводили многофакторный анализ из-за незначительного числа пациентов в группах. Тем не менее, согласно полученным данным, повреждение СОЖ у пациентов с СКВ и АФС чаще отмечается на фоне сочетанной терапии ГКС, НДА, НПВП, АК. Между тем одновременное применение лекарственных препаратов (ГКС, НДА, НПВП, АК) не исключает повреждающего действия на СОЖ собственно заболевания.

Проведен комплексный анализ влияния *H. pylori* и препаратов патогенетической терапии на изменения СОЖ у пациентов с СКВ и АФС. На фоне приема ГКС, АК, НДА и НПВП отмечалась высокая частота поврежденных СОЖ – 90,6% случаев.

При сравнении групп пациентов с измененной и неизменной СОЖ установлено, что повреждения СОЖ достоверно чаще имели место при использовании ГКС, АК, НДА, НДА + НПВП. Результаты нашего исследования согласуются с данными M.R. Griffin и W.E. Smalley [33]. Авторы показали, что комбинация НПВП, НДА + НПВП, ГКС, АК в любом сочетании является дополнительным фактором риска повреждения СОЖ. При этом выявленные у обследованных нами пациентов повреждения

СОЖ – антральный гастрит, пангастрит, эрозии и геморрагии не ассоциировались с наличием *H. pylori*. Данные эндоскопии и ПЦР позволяют говорить об отсутствии значимой роли *H. pylori* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС, что согласуется с данными литературы [4, 36, 37]. Можно говорить о колонизации *H. pylori* в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. *H. pylori* способен вести себя как комменсал или симбионт в зависимости от обстоятельств [38–40]. Высказывалось предположение о благотворном влиянии *H. pylori* на человека [41]. Эта идея вызвала значительную полемику среди исследователей. Информация о потенциальной пользе *H. pylori* для здоровья представлена и проанализирована в обзоре T.L. Cover и M.J. Blaser [40]. Имеются сведения о защитной роли *H. pylori* в отношении развития СКВ [42]. H. Amal и соавт. предположили, что *H. pylori* играет определенную роль в иммунорегуляторных событиях [38]. При анализе группы пациентов, не получавших лечения, и группы больных, принимавших ГКС, АК, НДА, НДА + НПВП, отмечалось достоверно более частое выявление *H. pylori* в СОЖ пациентов, принимавших НДА и АК. Кроме того, у пациентов с измененной СОЖ, применявших НДА и АК, *H. pylori* выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, получавших ГКС. При этом частота выявления *H. pylori* при использовании ГКС, НДА + НПВП, АК и НДА была сопоставима с таковой в общей популяции – 69,8, 68,4, 87,2 и 89,2% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием ГКС и НПВП сопровождается более низкой выявляемостью *H. pylori* в СОЖ пациентов с СКВ и АФС. Учитывая отсутствие антихеликобактерной терапии на момент обследования у этих пациентов, можно сделать вывод, что АК и НДА скорее всего не влияют на частоту обнаружения *H. pylori* в СОЖ и являются факторами, способствующими сохранению *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС. При этом одновременное применение НДА и НПВП приводит к снижению частоты выявления *H. pylori* в СОЖ у пациентов с СКВ и АФС, что не исключает воздействие на него НПВП. Вероятно, ГКС и НПВП одинаково влияют на *H. pylori*.

При анализе изменений СОЖ в зависимости от приема конкретного препарата установлено, что развитие антрального гастрита у пациентов с СКВ и АФС достоверно ассоциировано с использованием ГКС, АК, НДА и НПВП. Соответственно применение ГКС, АК и НПВП сопровождается достоверным уменьшением числа пациентов с неизменной СОЖ. И лишь прием НДА не приводит к значимому уменьшению числа пациентов с неизменной СОЖ. Учитывая, что у пациентов с неизменной СОЖ и антральным гастритом на фоне применения препаратов *H. pylori* присутствует примерно в одинаковом соотношении, можно говорить об отсутствии значимой роли *H. pylori* в повреждении СОЖ при СКВ и АФС. Подтверждение тому – данные литературы. Так, J. Luo и соавт. отмечают, что НПВП/аспирин, а не инфицирование *H. pylori* увеличивает повреждение СОЖ у пациентов, получающих метилпреднизолон в виде пульс-терапии [42].

Пангастрит развивается у пациентов с СКВ и АФС на фоне применения ГКС, АК, НПВП + НДА и достоверно не ассоциируется с использованием НДА. Эрозии и геморрагии чаще отмечаются у пациентов с АФС и скорее всего имеют сложный генез, связанный одновременно с сосудистой патологией, наличием инфекционных агентов и лекарственной терапией.

Заключение

Согласно результатам исследования, у пациентов с СКВ и АФС лекарственная терапия ГКС, НДА, НПВП и АК ассоциирована с развитием повреждений СОЖ. Антральный гастрит у пациентов, принимавших указанные препараты, выявляли достоверно чаще, чем у пациентов, которые в течение шести и более месяцев до включения в исследование не получали лекарственной терапии (группа сравнения). Достоверно значимые различия по частоте выявления *H. pylori* зависят от применяемых препаратов. На фоне применения АК и НДА инфекция *H. pylori* фиксировалась чаще, чем при использовании ГКС и НПВП.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что изменения СОЖ при СКВ и АФС имеют сложный многофакторный механизм и требуют дальнейшего изучения. ●



Литература

1. Niv Y, Banić M. Gastric barrier function and toxic damage // *Dig. Dis.* 2014. Vol. 32. № 3. P. 235–242.
2. Witt M., Zecher D., Anders H.J. Gastrointestinal manifestations associated with systemic lupus erythematosus // *Eur. J. Med. Res.* 2006. Vol. 11. № 6. P. 253–260.
3. Li Z., Xu D., Wang Z. *et al.* Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2017. Vol. 26. № 11. P. 1127–1138.
4. Nakao S., Akimoto K., Inamori M. Antiphospholipid syndrome manifested by gastrointestinal bleeding: can we overlook endoscopically revealed small lesions? // *Digestion.* 2008. Vol. 77. № 3–4. P. 139–140.
5. Horizon A.A., Wallace D.J. Risk: benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus // *Expert Opin. Drug Saf.* 2004. Vol. 3. № 4. P. 273–278.
6. Butler E., Møller M.H., Cooketal O. *et al.* Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: protocol for a systematic review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2018. Vol. 62. № 9. P. 1321–1326.
7. Iwamoto J., Saito Y., Honda A., Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy // *World J. Gastr.* 2013. Vol. 19. № 11. P. 1673–1682.
8. Дорошкевич И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Новикова А.В., Решетняк Т.М. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме // *Архив патологии.* 2004. Т. 66. № 1. С. 7–10.
9. Lim Y.J., Lee J.S., Ku Y.S., Nahm K. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24. № 7. P. 1169–1178.
10. Ефимов А.Л., Сиуа Б.В., Филаретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017. № 1 (57). С. 198–204.
11. Ebert E.C., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus // *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45. № 5. P. 436–441.
12. Collins-Yoder A. Gastrointestinal manifestations of autoimmune diseases requiring critical care // *Crit. Care Nur. Clin. North Am.* 2018. Vol. 30. № 1. P. 1–12.
13. Ramos-Casals M., Cuadrado M.J., Alba P. *et al.* Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature // *Medicine.* 2008. Vol. 87. № 6. P. 311–318.
14. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40. № 9. P. 1725.
15. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. *et al.* Internatinal consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 2. P. 295–306.
16. Danowski A., de Azevedo M.N., de Souza Papi J.A., Petri M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* 2009. Vol. 36. № 6. P. 1195–1199.
17. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. *et al.* Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients // *Arthritis Rheum.* 1992. Vol. 35. № 6. P. 630–640.
18. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Morozova O. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20. № 7. P. 1045–1050.
19. Buckley L., Humphrey M.B. Glucocorticoid-induced osteoporosi // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 26. P. 2547–2556.
20. Paredes S., Alves M. Management and treatment of glucocorticoid-induced hyperglycemia // *Acta Med. Port.* 2016. Vol. 29. № 9. P. 556–563.
21. Silver E.M., Ochoa S.W. Glucocorticoid-induced myopathy in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): a case report and review of the literature // *Am. J. Med. Case Rep.* 2018. Vol. 19. P. 277–283.
22. Harris E., Tigancescu A., Tubeuf S., Mackie S.L. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 513.
23. Ruiz-Iratorza G., Danza A., Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. № 7. P. 1145–1153.
24. Thong B., Olsen N.J. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management // *Rheumatology (Oxford).* 2017. Vol. 56. Suppl. 1. P. i3–i13.
25. Van Vollenhoven R.F., Petri M., Wallace D.J. *et al.* Cumulative corticosteroid dose over fifty-two weeks in patients with systemic lupus erythematosus: pooled analyses from the phase III belimumab trials // *Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 68. № 9. P. 2184–2192.
26. Каратеев А.Е., Мороз Е.В. Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП? // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 5. С. 50–54.
27. Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Двойственные эффекты глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка // *Успехи физиологических наук.* 2014. Т. 45. № 4. С. 19–33.
28. Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Влияние глюкокортикоидных гормонов на процессы заживления в слизистой оболочке желудка // *Успехи физиологических наук.* 2016. Т. 47. № 1. С. 3–14.
29. Østensenand M., Villiger P.M. Nonsteroidal-antiinflammatory drugs in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* 2001. Vol. 10. № 3. P. 135–139.



30. Cuadrado M.J., Bertolaccini M.L., Seed P.T. et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS) // *Rheumatology*. 2014. Vol. 53. № 2. P. 275–284.
31. Abheiden C.N., Blomjous B.S., Kroese S.J. et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin use in relation to pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a cohort study // *Hypertens. Pregnancy*. 2017. Vol. 36. № 1. P. 8–15.
32. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol. Rev*. 2008. Vol. 88. № 4. P. 1547–1565.
33. Griffin M.R., Smalley W.E. Drug and ulcers: clues about mucosal protection from epidemiologic studies // *J. Clin. Gastroenterol*. 1995. Vol. 21. Suppl. 1. P. S113–S119.
34. Laine L., Connors L., Griffin M.R. et al. Prescription rates of protective co-therapy for NSAID users at high GI risk and results of attempts to improve adherence to guidelines // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 30. № 7. P. 767–774.
35. Tamura I., Fujita T., Tsumura H. et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease // *Int. Med*. 2010. Vol. 49. № 23. P. 2537–2545.
36. Francis L., Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? // *Int. J. Clin. Rheumatol*. 2010. Vol. 5. № 1. P. 59–74.
37. Yildirimand T., Yildirim O. The relationship of systemic lupus erythematosus and helicobacter pylori // *Med. Sci*. 2015. Vol. 4. № 2. P. 2344–2347.
38. Amital H., Govoni M., Maya R. et al. Role of infectious agents in systemic rheumatic diseases // *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008. Vol. 26. № 48. P. S27–32.
39. Cover T.L., Blaser M.J. Helicobacter pylori in health and disease // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. № 6. P. 1863–1873.
40. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis // *World J. Gastroenterol*. 2017. Vol. 23. № 27. P. 4867–4878.
41. Mattson A., Lönröth H., Quiding-Järbrink M., Svennerholm A.M. Induction of B cell responses in the stomach of Helicobacter pylori – infected subjects after oral cholera vaccination // *J. Clin. Invest*. 1998. Vol. 102. № 1. P. 51–56.
42. Luo J., Chang F., Chen T. et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009. Vol. 68. № 2. P. 252–259.

Damage to the Gastric Mucosa in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Part II: Importance of Drugs and *Helicobacter pylori*

T.M. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.A. Doroshkevich, PhD³, F.A. Cheldiyeva^{1,2}, Ye.L. Nasonov, MD, PhD, Prof., RAS Acad.¹, A.M. Lila, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.V. Mayev, MD, PhD, Prof., RAS Acad.⁴, V.I. Reshetnyak, MD, PhD, Prof.⁴

¹ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Moscow City polyclinic № 36

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

Contact person: Tatyana M. Reshetnyak, t_reshetnyak@yahoo.com

Purpose – to define the role of *Helicobacter pylori* (part I) and drugs (part II) in the development of gastric mucosa (GM) damages in systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).

Material and methods. A study was conducted on 85 patients with SLE and APS. All the patients underwent esophagogastroduodenoscopy with targeted biopsy of the mucosa of the gastric body and antrum. The presence of *H. pylori* in the gastric biopsy specimens was determined using polymerase chain reaction.

Results. The frequency of colonization of *H. pylori* in the GM in patients with SLE and APS corresponds to the frequency in the general population. SLE and APS patients showed no direct correlation between the found GM damages and the presence of *H. pylori*. The use of glucocorticoid, low-dose acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drug, and anticoagulant in SLE and APS patients is accompanied by GM damage. Antral gastritis was significantly more often detected while taking drugs. There was a different detection of *H. pylori* in the GM in patients with SLE and APS while taking drugs: a more frequent detection of *H. pylori* when taking anticoagulant, low-dose acetylsalicylic acid, a decrease in the frequency of detection while taking glucocorticoid, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Conclusion. It has been shown that taking glucocorticoid, low-dose acetylsalicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drug, and anticoagulant in patients with SLE and APS is accompanied by damage to the GM. More frequent detection of *H. pylori* was observed in anticoagulants or low-dose acetylsalicylic acid users than in glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs ones. Our findings suggest that the found GM damage in SLE and APS have a complex multifactorial mechanism and require further investigation.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, damage to the gastric mucosa, *Helicobacter pylori*, anticoagulants, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, glucocorticoids



¹ 3-й Центральный
военный
клинический
госпиталь
им. А.А. Вишневского

² Московский
государственный
университет
пищевых
производств

³ ООО «ТНК
СИЛМА»

Оценка корреляции выраженности портальной гипертензии и концентрации кишечного эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени

А.И. Павлов, д.м.н.^{1,2}, В.Э. Бакирова, к.м.н.¹, А.В. Хованов, к.м.н.³,
А.К. Хаваншанов¹, Ж.В. Фадина¹, А.Б. Шамес, д.м.н.¹

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

Для цитирования: Павлов А.И., Бакирова В.Э., Хованов А.В. и др. Оценка корреляции выраженности портальной гипертензии и концентрации кишечного эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-34-39

Алкогольная болезнь печени (АБП) является ведущим этиологическим фактором цирроза печени и основной причиной смерти от заболеваний печени в мире. Несмотря на успехи в изучении патогенеза, сегодня единственным терапевтическим средством, влияющим на выживаемость больных тяжелым алкогольным гепатитом, остаются глюкокортикостероиды (ГКС). Но и на терапию ГКС отвечают не все пациенты. Это требует разработки новых патофизиологически ориентированных методов лечения. Одним из патогенетических звеньев АБП является повышенная проницаемость кишечной стенки, а также эндотоксемия. Изменение состава микробиоты кишечника, повышенная проницаемость кишечной стенки, печеночно-ассоциированный иммунодефицит приводят к эндотоксемии и бактериальной транслокации у больных АБП. Как следствие – прогрессирование заболевания печени, развитие системного воспалительного ответа, а также осложнений АБП, в частности асцита, портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии. Портальная гипертензия в свою очередь может усугублять отек кишечной стенки, нарушение целостности эпителия и эндотоксемию. Взаимосвязь между патогенезом АБП и эндотоксемией делает ось «кишечник – печень» привлекательной мишенью для терапевтического воздействия. Один из терапевтических подходов заключается в использовании плохо всасываемого из кишечника адсорбирующего материала для связывания токсинов и бактериальных продуктов, что ограничивает их поступление в печень и системное кровообращение.

Цель – оценить корреляцию выраженности портальной гипертензии при АБП и концентрации кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также потенциальное влияние полиметилсилоксана полигидрата на уровень эндотоксина в комплексной терапии АБП.

Результаты. Повышение уровня кишечного эндотоксина можно рассматривать как важное патогенетическое звено в развитии портальной гипертензии и ее осложнений у больных алкогольным гепатитом, которое требует обязательной коррекции. Назначение сорбентов, в том числе полиметилсилоксана полигидрата, является перспективным и патофизиологически ориентированным методом лечения.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, кишечный эндотоксин, эндотоксемия, полиметилсилоксана полигидрат, ось «кишечник – печень»



Алкогольная болезнь печени (АБП) является ведущим этиологическим фактором цирроза печени и основной причиной смерти от заболеваний печени в мире. Помимо этого АБП может способствовать прогрессированию фиброза при хроническом вирусном гепатите, неалкогольной жировой болезни и других заболеваниях печени [1].

Клинические формы АБП включают алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит различной степени тяжести, алкогольный цирроз печени и алкогольный цирроз печени, осложненный гепатоцеллюлярной карциномой. Выделяют также острый алкогольный гепатит на фоне хронической патологии печени. Прогрессирование заболевания зависит от количества и длительности употребления алкоголя и других факторов риска (женский пол, генетическая предрасположенность, стиль приема алкоголя, этническая принадлежность, наличие сопутствующих заболеваний печени и т.п.) [2–4].

Безусловно, основа лечения АБП – отказ от употребления алкоголя. При тяжелом алкогольном гепатите терапия направлена на предотвращение осложнений, таких как энцефалопатия, сепсис, трофологическая недостаточность и портальная гипертензия. Несмотря на успехи в изучении патогенеза, единственным терапевтическим средством, влияющим на выживаемость больных тяжелым алкогольным гепатитом, остаются глюкокортикостероиды [5]. Но и на терапию этими препаратами, к сожалению, отвечают не все пациенты. Это обуславливает необходимость разработки новых патофизиологически ориентированных методов лечения [6].

Одним из патогенетических звеньев АБП является повышенная проницаемость кишечной стенки, а также эндотоксемия. Как известно, нормальная микробиота кишечника способна стимулировать иммунную систему желудочно-кишечного тракта и уменьшать количество патогенных микроорганизмов, конкурируя за питательные вещества и пространство [7,

8]. На состав микробиоты влияют также экзогенные факторы – диета, алкоголь и лекарственные препараты [9, 10]. Хроническая этаноловая интоксикация приводит к изменению состава кишечной микрофлоры. Кроме того, этанол и ацетальдегид непосредственно воздействуют на кишечные эпителиальные плотные соединения, увеличивают проницаемость кишечного эпителиального барьера и способствуют транслокации бактерий и эндотоксемии [11–13]. Заболевания печени, в частности АБП, также ассоциированы с изменениями в микробиоте кишечника, что в свою очередь влияет на прогрессирование стеатоза печени, воспаления и фиброза [14–17]. Важную роль в патогенезе изменений микробиоты кишечника при АБП играют сниженная секреция желчных кислот и нарушение моторики кишечника [18, 19]. Портальная гипертензия, развивающаяся при АБП, может усугублять отек кишечной стенки, нарушение целостности эпителия и эндотоксемию [20]. Чтобы подчеркнуть тесную анатомическую и функциональную взаимосвязь между обоими органами, введен термин «ось „кишечник – печень“» [7].

Изменение состава микробиоты кишечника, повышенная проницаемость кишечной стенки, а также печеночно-ассоциированный иммунодефицит приводят к эндотоксемии и бактериальной транслокации у больных АБП [21, 22]. Как следствие – гиперстимуляция клеток Купфера – резидентных печеночных макрофагов, высвобождение провоспалительных цитокинов и прогрессирование воспаления в печени [22].

Наиболее изученным патоген-ассоциированным молекулярным паттерном кишечника считается бактериальный эндотоксин – липополисахарид, находящийся во внешней мембране грамотрицательных бактерий. Не случайно выраженность эндотоксемии обычно оценивают по его сывороточному уровню. Помимо внутрипеченочных эффектов повышенный уровень циркулирующего эндотоксина может играть роль в системном воспалительном ответе и осложне-

ниях цирроза печени и алкогольного гепатита, таких как асцит, портальная гипертензия с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и печеночная энцефалопатия [6, 23–25].

Целью исследования стала оценка корреляции выраженности портальной гипертензии при АБП (алкогольный гепатит и алкогольный цирроз) и концентрации кишечного эндотоксина сыворотки крови, а также потенциального влияния полиметилсилоксана полигидрата (ПМСПГ) на уровень эндотоксина в комплексной терапии АБП.

Материал и методы

В исследование было включено 118 пациентов – 54 (45,8%) с алкогольным гепатитом и 64 (54,2%) – с алкогольным циррозом. Из них 98 мужчин (46 с гепатитом, 52 с циррозом печени), 20 женщин (восемь с гепатитом, 12 с циррозом печени). Медиана возраста составила 59,7 года (медиана возраста пациентов с гепатитом – 52,7 года, циррозом печени – 62,1 года). Оценивались осложнения АБП: печеночная энцефалопатия различной стадии (от латентной до печеночной комы) – 93 (78,8%), асцит – 73 (61,8%), спленомегалия – 82 (69,5%), варикозное расширение вен пищевода – 64 (54,2%), гиперспленизм – 57 (48,3%), спонтанный бактериальный перитонит – 9 (7,6%), гепаторенальный синдром – 19 (16,1%) пациентов.

Диагностику гепатита и цирроза печени проводили на основании клиничко-лабораторных и инструментальных данных, согласно стандартам оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим больным (у 27 пациентов цирротическая трансформация верифицирована при гистологическом исследовании). Алкогольный генез заболевания подтвержден анамнестическими данными, беседами с родственниками пациентов, а также результатами анкетирования современными опросниками (AUDIT, анкета ПААС). Асцит и спленомегалия диагностированы при ультразвуковом исследовании, компьютерной и магнитно-резонансной томографии органов



брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода и желудка – при эзофагофиброгастро-дуоденоскопии.

Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован в девяти случаях на основании клинической симптоматики и результатов исследования асцитической жидкости (количество нейтрофилов в 1 мм³ более 250, положительный/отрицательный результат посева).

Гепаторенальный синдром выявлен у 19 больных, согласно стандартным диагностическим критериям [26].

Случайным образом пациенты с АБП двух групп (алкогольный гепатит и алкогольный цирроз) были разделены на две подгруппы. Пациенты основной подгруппы в комплексной терапии получали ПМСПГ (Энтеросгель) в стандартной дозе 15 г три раза в день между приемами пищи, пациенты контрольной – только стандартную комплексную терапию.

Таким образом, пациенты с алкогольным гепатитом были разделены на две равные подгруппы (n = 27), а пациенты с циррозом печени – на подгруппу ПМСПГ (основную) (n = 34) и контрольную (n = 30).

Изучалась концентрация эндотоксина сыворотки крови с применением ЛАЛ-теста, основанного на способности белкового лизата циркулирующих амебоцитов краба *Limulus polyphemus* (Limulus Amebocyte Lysate – LAL) сворачиваться (превращаться в гель) при инкубации с эндотоксином. В результате реакции эндотоксина и продуктов расщепления клеток крови мечехвостов-амебоцитов

(лизата) мутнеет прозрачная реакционная смесь или образуется плотный гель, что и служит индикатором наличия эндотоксина. Реакция проста, и для ее реализации не требуется много времени, ответ может быть получен через 30–60 минут. Положительным результатом реакции для каждой повторности является наименьшая концентрация сывороточного эндотоксина с образованием фракталов. На основании этих результатов рассчитывается среднее геометрическое значение чувствительности ЛАЛ-реактива. Исследования выполнялись при поступлении пациента в стационар и через две недели лечения. В случае ухудшения состояния пациента проводились промежуточные исследования уровня эндотоксина.

Результаты и обсуждение

У пациентов с алкогольным гепатитом уровень эндотоксина при поступлении в стационар был достоверно выше, чем у пациентов с алкогольным циррозом, что, вероятно, обусловлено, во-первых, большей выраженностью системного воспаления у больных данной группы, во-вторых, недавним злоупотреблением алкоголем и, как следствие, воздействием этанола и ацetalдегида на кишечные эпителиальные плотные контакты, усиливающее эндотоксемию.

Выявлена прямая положительная корреляция между уровнем кишечного эндотоксина и увеличением размера селезенки в группе больных алкогольным гепатитом (рис. 1).

Такая корреляция была расценена нами как формирование у категории больных с более высоким уровнем эндотоксина транзиторной портальной гипертензии, при которой изменение кровотока в воротной вене приводило к отеку кишечной стенки, нарушению целостности эпителия и нарастанию эндотоксемии.

В ряде ранних исследований было показано, что высокий уровень эндотоксина в сыворотке крови при поступлении в стационар коррелирует с тяжестью алкогольного гепатита, служит прогностическим фактором развития внутрибольничной инфекции, а также ответа на терапию глюкокортикостероидами [6, 23–25]. На животных моделях было показано, что внутрибрюшинное введение эндотоксина повышает портальное давление, вследствие чего увеличивается проницаемость кишечной стенки [27–29].

Согласно результатам других исследований, бактериемия и эндотоксемия могут быть кофакторами нарастания портальной гипертензии и рецидивов кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [30].

То обстоятельство, что повышенный уровень эндотоксина в крови является следствием повышенной проницаемости кишечной стенки и избыточного роста патогенной микрофлоры, которые ведут к транслокации бактерий и эндотоксина, положило начало попыткам применения при АБП антибиотиков и пробиотиков. У больных алкогольным циррозом при использовании пробиотика VSL № 3, содержащего три штамма *Bifidobacterium* spp., четыре штамма *Lactobacillus* spp. и штамм *S. salvarius thermophiles*, уменьшалась тяжесть течения болезни и сокращались сроки госпитализации [5, 6, 31]. Назначение при АБП рифаксимина в течение 28 дней снижало системную и портальную эндотоксемию, что ассоциировалось с уменьшением портальной гипертензии. В качестве перспективного метода рассматривается также трансплантация донорского кала [5, 32]. Взаимосвязь между патогенезом цирротического процесса, транслокацией

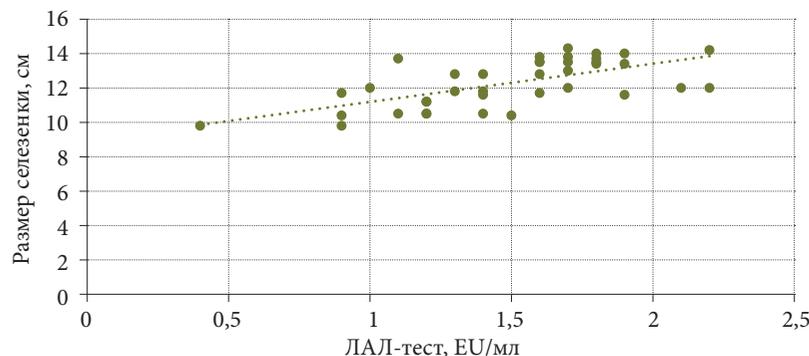


Рис. 1. Корреляция между уровнем эндотоксина и размером селезенки у больных алкогольным гепатитом



кишечных бактерий и порталным давлением делает ось «кишечник – печень» привлекательной мишенью и для применения бета-блокаторов. Так, показано, что неселективные бета-адреноблокаторы, широко используемые при циррозе печени, способны уменьшать риск транслокации бактерий [7, 33, 34].

Еще один подход заключается в использовании плохо всасываемого из кишечника адсорбирующего материала для связывания токсинов и бактериальных продуктов, что ограничивает их поступление в печень и системное кровообращение. Подтверждением концепции адсорбции в качестве терапевтической стратегии является эффективность холестирамина, связывающего желчные кислоты в просвете кишечника, при лечении зуда. Невсасывающийся дисахарид лактулоза эффективно снижает абсорбцию аммиака в кишечнике и является эффективным средством для лечения пациентов с печеночной недостаточностью. Последние достижения в технологии производства активированного угля привели к разработке синтетических адсорбционных нанопористых углеродов. Показано, что пероральный прием синтетического активированного угля Yaq-001 (Yaqrit Ltd. UK) с заданной пористостью как в микропористом, так и в макропористом диапазоне может снижать транскишечную миграцию бактериальных эндотоксинов. В исследованиях *in vitro* Yaq-001 удалял преимущественно гидрофобные вещества и вещества с молекулярной массой примерно до 70 кДа. Следовательно, Yaq-001 способен адсорбировать в кишечнике токсины, такие как аммиак, диметиларгинин, ацетальдегид, гидрофобные желчные кислоты, цитокины, например фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 6, а также кишечный бактериальный эндотоксин. Эти наблюдения указывают на потенциал данной неантибиотической адсорбционной стратегии [35, 36].

В многочисленных исследованиях помимо возможностей сорбционного действия *in vitro* на различных моделях острого и хронического гепатита *in vivo* продемонстрировано протективное

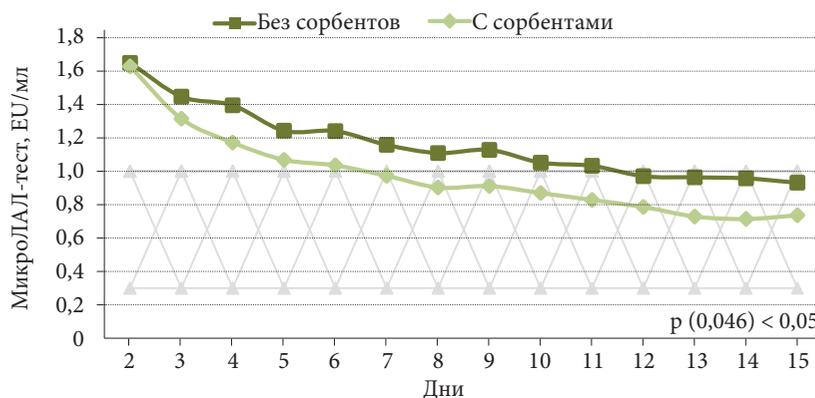


Рис. 2. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови у пациентов с гепатитом

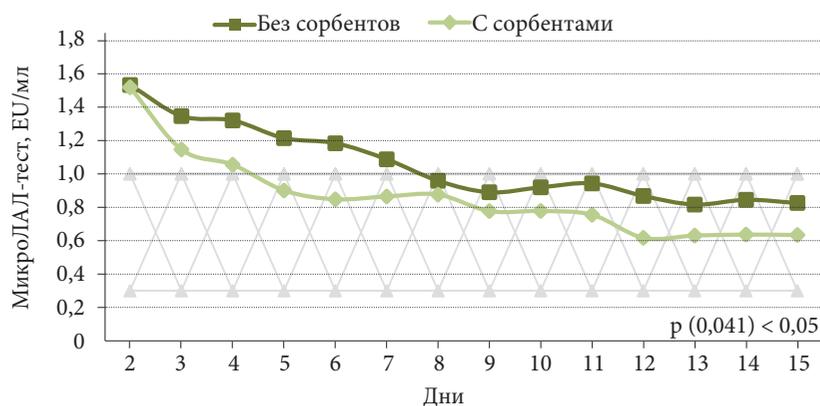


Рис. 3. Динамика уровня эндотоксина в сыворотке крови у пациентов с циррозом печени

действие ПМСПГ (Энтеросгель) на слизистую оболочку кишечника и печень, направленное на нормализацию уровня эндотоксина в периферической крови [37–41]. Показана эффективность и безопасность ПМСПГ в купировании повреждающего действия как собственно алкоголя, так и его комбинаций с другими токсическими веществами [37]. В связи с этим интерес представляет дальнейшее исследование ПМСПГ в различных схемах комбинированного лечения АБП.

На рисунках 2 и 3 показана динамика снижения уровня эндотоксина у пациентов с АБП (алкогольный гепатит и алкогольный цирроз).

При алкогольном гепатите медиана концентрации эндотоксина при поступлении в стационар составила 1,7 EU/мл (рис. 2). Нормализация уровня эндотоксина у пациентов первой группы, получавших дополнительно ПМСПГ, нормализовалась на шестые сутки, а группе

контроля – только на 11-е (p (0,046) < 0,05).

При алкогольном циррозе печени средняя концентрация эндотоксина при поступлении в стационар составила 1,5 EU/мл. Нормализация уровня эндотоксина у пациентов основной группы, получавших дополнительно ПМСПГ, нормализовалась на четвертые сутки, в группе контроля – на восьмые (p (0,041) < 0,05) (рис. 3).

Заключение

Полученные нами результаты подтверждают, что повышение уровня кишечного эндотоксина можно рассматривать как важное патогенетическое звено в развитии портальной гипертензии и ее осложнений у больных АБП, которое требует обязательной коррекции. Назначение сорбентов, в том числе полиметилсилоксана полигидрата, является перспективным и патофизиологически ориентированным методом лечения. ●



Литература

1. *Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G. et al.* Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 1. P. 306–333.
2. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 6. С. 20–40.
3. *EASL Clinical Practical Guidelines: management of alcoholic liver disease* // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. № 2. P. 399–420.
4. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011. Т. 21. № 1. С. 4–10.
5. *Буверов А.О., Сюткин В.Е., Богомолов П.О.* Тяжелый алкогольный гепатит: почему мы много знаем, но мало можем? // *Клиническая медицина*. 2018. Т. 96. № 5. С. 401–410.
6. *Michelena J., Altamirano J., Abraldes J.G. et al.* Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2015. Vol. 62. № 3. P. 762–772.
7. *Arab J.P., Martin-Mateos R.M., Shah V.H.* Gut-liver axis, cirrhosis and portal hypertension: the chicken and the egg // *Hepatol. Int.* 2018. Vol. 12. Suppl. 1. P. 24–33.
8. *Biedermann L., Rogler G.* The intestinal microbiota: its role in health and disease // *Eur. J. Pediatr.* 2015. Vol. 174. № 2. P. 151–167.
9. *Jackson M.A., Goodrich J.K., Maxan M.E. et al.* Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota // *Gut*. 2016. Vol. 65. № 5. P. 749–756.
10. *Vassallo G., Mirijello A., Ferrulli A. et al.* Review article: alcohol and gut microbiota – the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 41. № 10. P. 917–927.
11. *Bjarnason I., Peters T.J., Wise R.J.* The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds // *Lancet*. 1984. Vol. 1. № 8370. P. 179–182.
12. *Draper L.R., Gyure L.A., Hall J.G., Robertson D.* Effect of alcohol on the integrity of the intestinal epithelium // *Gut*. 1983. Vol. 24. № 5. P. 399–404.
13. *Parlesak A., Schafer C., Schutz T. et al.* Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. № 5. P. 742–747.
14. *Bashiardes S., Shapiro H., Rozin S. et al.* Nonalcoholic fatty liver and the gut microbiota // *Mol. Metab.* 2016. Vol. 5. № 9. P. 782–794.
15. *Sabino J., Vieira-Silva S., Machiels K. et al.* Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD // *Gut*. 2016. Vol. 65. № 10. P. 1681–1689.
16. *Bluemel S., Williams B., Knight R., Schnabl B.* Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 311. № 6. P. G1018–G1036.
17. *Henaoui-Mejia J., Elinav E., Jin C. et al.* Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity // *Nature*. 2012. Vol. 482. № 7384. P. 179–185.
18. *Raedsch R., Stiehl A., Gundert-Remy U. et al.* Hepatic secretion of bilirubin and biliary lipids in patients with alcoholic cirrhosis of the liver // *Digestion*. 1983. Vol. 26. № 2. P. 80–88.
19. *Gunnarsdottir S.A., Sadik R., Shev S. et al.* Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 6. P. 1362–1370.
20. *Seo Y.S., Shah V.H.* The role of gut-liver axis in the pathogenesis of liver cirrhosis and portal hypertension // *Clin. Mol. Hepatol.* 2012. Vol. 18. № 4. P. 337–346.
21. *Pradere J.P., Troeger J.S., Dapito D.H. et al.* Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis // *Semin. Liver Dis.* 2010. Vol. 30. № 3. P. 232–244.
22. *Seki E., Brenner D.A.* Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 1. P. 322–335.
23. *Mehta G., Gustot T., Mookerjee R.P. et al.* Inflammation and portal hypertension – the undiscovered country // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. № 1. P. 155–163.
24. *Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 5. P. 940–947.
25. *Jalan R., Gines P., Olson J.C. et al.* Acute-on chronic liver failure // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. № 6. P. 1336–1348.
26. *Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al.* Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis: a consensus workshop of the international ascites club // *Gut*. 2007. Vol. 56. № 9. P. 1310–1318.
27. *Steib C.J., Hartmann A.C., v Hesler C. et al.* Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis // *Lab. Invest.* 2010. Vol. 90. № 7. P. 1024–1032.
28. *Chiva M., Guarnier C., Peralta C. et al.* Intestinal mucosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. Vol. 15. № 2. P. 145–150.
29. *Clements W.D., Erwin P., McCaigue M.D. et al.* Conclusive evidence of endotoxaemia in biliary obstruction // *Gut*. 1998. Vol. 42. № 2. P. 293–299.



30. Микуров А.А., Гарбузенко Д.В. Сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией // Фундаментальные исследования. 2011. № 6. С. 126–128.
31. Dhiman R.K., Rana B., Agrawal S. et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial // Gastroenterology. 2014. № 147. № 6. P. 327–37.e3.
32. Shasthry S.M., Sarin S.K. New treatment options for alcoholic hepatitis // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 15. P. 3892–3906.
33. Perez-Paramo M., Munoz J., Albillos A. et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites // Hepatology. 2000. Vol. 31. № 1. P. 43–48.
34. Senzolo M., Fries W., Buda A. et al. Oral propranolol decreases intestinal permeability in patients with cirrhosis: another protective mechanism against bleeding? // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 12. P. 3115–3116.
35. McNaughtan J.S.J., Mouralidarane A., Sandeman S. et al. Biological effects of oral nanoporous carbon in bile duct ligated rats // Gut. 2012. Vol. 61. ID A124.
36. Wiest R., Albillos A., Trauner M. et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease // J. Hepatol. 2017. Vol. 67. № 5. P. 1084–1103.
37. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К. и др. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 18. С. 36–41.
38. Howell C.A., Mikhailovsky S., 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.
39. Бодренков С.М. Оценка воздействия препарата «Энтеросгель» на показатели обмена аминокислот при моделировании острой алкогольной интоксикации // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 4 (21). С. 111–112.
40. Долженко М.Н., Базилевич А.Я., Перепельченко Н.А. Применение энтеросорбции в лечении больных с метаболическим синдромом и неалкогольным стеатогепатитом // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2010. № 1. С. 34–38.
41. Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. Воздействие сорбента «Энтеросгель» на тканевой микрорайон печени и регионарные лимфатические узлы у крыс с хроническим токсическим гепатитом // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 1 (119). С. 61–65.

Estimation of Correlation of Expression of Portal Hypertension and Concentration of Intestinal Endotoxin in Patients with Alcohol-Associated Liver Disease

A.I. Pavlov, MD, PhD^{1, 2}, V.E. Bakirova, PhD¹, A.V. Khovanov, PhD³, A.K. Khavanshanov¹, Zh.V. Fadina¹, A.B. Shames, MD, PhD¹

¹ A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital

² Moscow State University of Food Production

³ TNK SILMA, LLC

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

Alcohol-associated liver disease is the leading etiological factor in liver cirrhosis and the leading cause of death from liver diseases in the world. Despite the success in the study of pathogenesis, to date, the only therapeutic agent that affects the survival of patients with severe alcoholic hepatitis are corticosteroids. But not all patients respond to this therapy. Therefore, there is an urgent need to develop new pathophysiologically oriented treatment methods. One of the pathogenetic links of alcohol-associated liver disease is increased permeability of the intestinal wall and endotoxemia. A change in the composition of the intestinal microbiota, increased permeability of the intestinal wall, as well as hepato-associated immunodeficiency lead to endotoxemia and bacterial translocation in patients with alcohol-associated liver disease. This affects the progression of liver disease, the development of a systemic inflammatory response, as well as complications of alcoholic liver disease such as ascites, portal hypertension, and hepatic encephalopathy. Portal hypertension, in turn, can aggravate edema of the intestinal wall, impaired epithelial integrity and increased endotoxemia. The interdependence between the pathogenesis of alcohol-associated liver disease and endotoxemia makes the gut-liver axis an attractive target for therapeutic intervention. One therapeutic approach is to use absorbent material poorly absorbed from the intestine to bind toxins and bacterial products, which limits their entry into the liver and systemic circulation.

The aim of our study was to evaluate the correlation between the severity of portal hypertension in alcoholic liver disease and serum intestinal endotoxin concentration, as well as the possible effect of polymethylsiloxane polyhydrate on the level of endotoxin in the complex treatment of alcoholic liver disease.

Our results confirm that an increase in the level of intestinal endotoxin can be considered as an important pathogenetic link in the development of portal hypertension and its complications in patients with alcoholic hepatitis, which requires mandatory correction. The appointment of sorbents, including polymethylsiloxane polyhydrate, is a promising and pathophysiologically oriented treatment method.

Key words: alcohol-associated liver disease, intestinal endotoxin, endotoxemia, polymethylsiloxane polyhydrate, 'gut – liver' axis



Место пробиотиков в антихеликобактерной терапии

Е.Ю. Плотникова, д.м.н., проф., Ю.В. Захарова, к.м.н.

Адрес для переписки: Екатерина Юрьевна Плотникова, eka-pl@rambler.ru

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Место пробиотиков в антихеликобактерной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 40–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-40-47

В настоящее время инфекция, обусловленная *Helicobacter pylori*, считается наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека. Предположительно *H. pylori* встречается у 50% населения земного шара. Инфекция *H. pylori* связана с remodelированием кишечной микробиоты. Эрадикация *H. pylori* позволяет контролировать развитие осложнений заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией (язва желудка и двенадцатиперстной кишки). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в монорежиме могут влиять на бактериальную композицию желудка. Они способствуют чрезмерному росту микробиоты орофарингеального происхождения в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке, а вызванная ИПП гипохлоргидрия позволяет микроорганизмам, входящим в состав микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта, распространяться в более дистальные отделы пищеварительного тракта. Антихеликобактерная терапия не только уничтожает *H. pylori*, но и изменяет микробиоту кишечника. До своего первоначального состояния она восстанавливается только спустя год. Чтобы избежать подобных изменений, к обычному лечению добавляют альтернативные и адьювантные методы, например пробиотики. Линекс® Форте рекомендуется использовать во время приема ИПП, а также в комплексе антихеликобактерной терапии для профилактики и лечения дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация *H. pylori*, ингибиторы протонной помпы, микробиом, дисбиоз, пробиотики

В мире в 2015 г. насчитывалось 4,4 млрд человек, инфицированных *Helicobacter pylori* [1]. Как известно, с инфекцией *H. pylori* в слизистой оболочке желудка связаны острый и хронический гастрит, язвенная болезнь, неязвенная диспепсия, атрофический гастрит, ки-

шечная метаплазия, аденокарцинома желудка, а также MALT-лимфома [2–4]. С *H. pylori* ассоциировано несколько экстрагастродуоденальных расстройств, таких как железодефицитная анемия, склеродермия, розацеа, атеросклероз и аутоиммунные заболевания щитовидной железы [5].

Инфекция *H. pylori* может ингибировать секрецию желудочной кислоты, вызывать хроническое воспаление слизистой оболочки желудка и тем самым приводить к изменению микробного сообщества [6, 7]. Кроме того, изменения микробиоты кишечника обусловлены рядом желудочно-кишечных и системных заболеваний [8]. И хотя желудок считается исключительной средой обитания *H. pylori* [9], эта бактерия была обнаружена посредством секвенирования 16S рРНК в образцах кала, правда с низкой относительной распространенностью [10]. Более того, согласно результатам исследований, *H. pylori* приводит к отчетливым изменениям микробиоты кишечника в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11]. Аналогично в исследованиях с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* образцов фекалий у лиц, инфицированных *H. pylori*, показано снижение количества кластеридий, а также общих анаэробов по сравнению с индивидуумами, негативными по *H. pylori* [12]. Эти наблюдения позволяют предположить, что инфекция *H. pylori* приводит к широко распространенным изменениям в экстрагастральной микробной структуре хозяина в результате изменений микрофлоры желудка. Между тем потенциал для индукции заболеваний и взаимодействия между *H. pylori*, кишечной микробиотой и здоровьем хозяина остаются недостаточно изученными. Установлено, что микробиота кишечника у *H. pylori*-негативных субъектов



разнообразнее, чем у *H. pylori*-позитивных пациентов [13].

Колонизация желудка *H. pylori* влияет на распределение и количество исходных желудочных бактерий и нарушает микробиологический баланс, что приводит к развитию патологии. Например, при инфицировании *H. pylori* уровень *Lactobacillus* в желудке ниже, чем в отсутствие хеликобактерной инфекции [14]. Вследствие хеликобактерной инфекции развивается микробиологический дисбаланс, главным образом из-за синтеза антибактериального пептида – цекропина. Этот пептид может вызвать аутогенный аутолиз других бактерий [15]. Из-за отсутствия конкуренции со стороны этих бактерий *H. pylori* беспрепятственно размножается.

Согласно Киотскому глобальному консенсусу по *H. pylori*, чтобы минимизировать риск отдаленных последствий, включая язвенную болезнь желудка, аденокарциному желудка и лимфоидную опухоль, ассоциированную со слизистой оболочкой желудка (MALT), пациенты с диагностированной инфекцией *H. pylori* должны получать эрадикационную терапию [16]. Однако современные данные свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* связана с серьезными нарушениями кишечной микробиоты – уменьшением бактериального разнообразия, а также сокращением числа *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и продуцентов бутирата, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* [12]. Подобные изменения могут сохраняться до четырех лет после завершения терапии антибиотиками [17]. Появляется все больше данных, подтверждающих потенциальный вред антибиотиков. Это указывает на необходимость более полного изучения сложных взаимодействий между *H. pylori*, кишечной микробиотой и хозяином для выявления субъектов, наиболее подверженных риску возникновения отдаленных последствий [18].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) входят в десятку наиболее часто используемых лекарственных средств в мире, возрастает частота неизбирательного использования ИПП [19], обусловленная медицинской гипервыпиской [20], а также самодиагностикой и самолечением в условиях доступности данных пре-

паратов [21, 22]. ИПП считаются безопасными препаратами. Тем не менее в популяционных обсервационных исследованиях последних лет зарегистрированы их многочисленные побочные эффекты: сердечно-сосудистые заболевания и патология почек, дефицит питательных микроэлементов и остеопороз, когнитивные нарушения и преждевременная смерть [23]. Более поздние исследования не подтвердили связь ИПП с ишемическим инсультом [24], инфарктом миокарда [25] и когнитивными нарушениями [26].

ИПП широко используются для эрадикации *H. pylori*. К потенциальным эффектам анти-*H. pylori*-препаратов относят:

- 1) прямой бактериостатический эффект вследствие ингибирования бактериальной АТФазы Р-типа;
- 2) ингибирование бактериальной активности уреазы [27].

Следует отметить, что снижение активности уреазы достигается только при введении высоких доз ИПП (омепразол 80 мг/сут).

Известно по крайней мере два механизма, с помощью которых ИПП влияют на бактериальную композицию желудка:

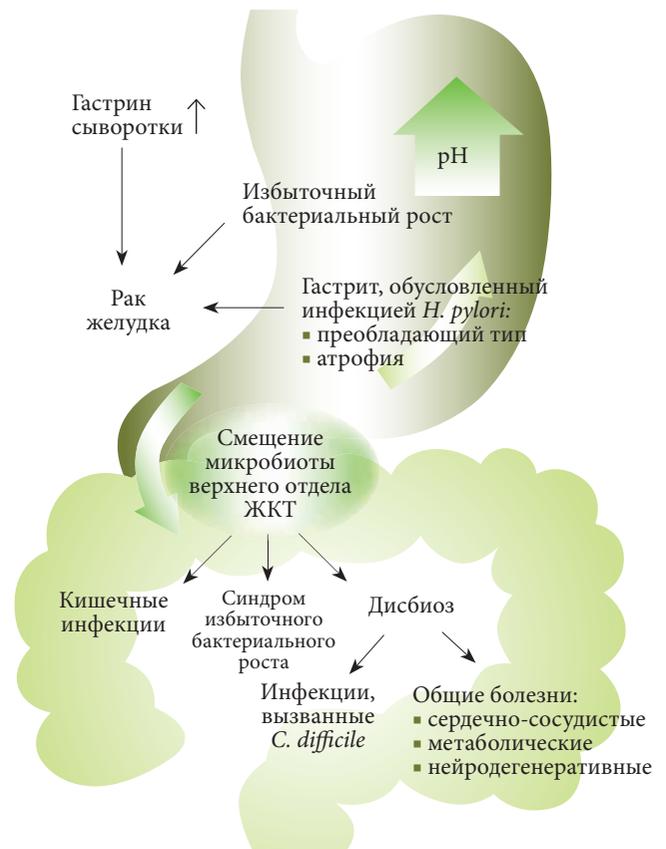
- 1) непосредственное воздействие на бактериальные и грибковые протонные насосы;
- 2) нарушение нормальной микрофлоры желудка за счет повышения его pH [28].

Показано, что орофарингеальная и фекальная флора более широко представлена в микрофлоре желудка после применения ИПП [29]. P.F. Sterbini и соавт. выявили значительное увеличение распространенности стрептококка в ЖКТ у пациентов, принимавших ИПП, независимо от статуса *H. pylori*. Исследователи пришли к заключению, что стрептококк может служить независимым индикатором изменений микробиома желудка у пациентов с диспепсией на фоне применения ИПП. Этим можно объяснить обострение или персистенцию диспепсии у пациентов, находящихся на терапии ИПП [22].

L. Maske и соавт. провели систематический обзор, посвященный оценке влияния ИПП на кишечную микробиоту [30]. В обзор были включены 12 независимых наблюдений с 4277 участ-

никами и 11 интервенционных групп исследования с 180 участниками (все принимали ИПП). Установлено, что терапия ИПП сопровождается умеренными нарушениями микробиоты верхнего и нижнего отделов ЖКТ. В большинстве исследований подобные изменения ассоциировались не с показателями общего количества и разнообразия, а с изменением численности конкретных таксонов. Исследования микробиоты верхних отделов ЖКТ ограничены небольшим размером выборки и разнородным дизайном, но их результаты аналогичны таковым ранних наблюдений: ИПП способствуют чрезмерному росту микробиоты орофарингеального происхождения в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке (рисунок) [30].

Связанные с ИПП изменения профилей микробиоты в образцах фекалий подробно описаны как в интервенционных, так и в крупных наблюдательных исследованиях: использование ИПП



Взаимосвязь ИПП с изменениями желудочно-кишечной физиологии и микробиоты



связано с увеличением числа таксонов родов *Bacillales* (например, *Staphylococcaceae*) и *Lactobacillales* (в частности, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* и *Streptococcaceae*), *Actinomycetales* (*Actinomycetaceae* и *Micrococcaceae*), семейств *Pasteurellaceae* и *Enterobacteriaceae* и рода *Veillonella*. Кроме того, при использовании ИППП наблюдаются таксономическое снижение численности представителей семейств *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* и класса *Mollicutes*. Эти данные подтверждают вывод, что гипохлоргидрия, вызванная ИППП, позволяет микроорганизмам, входящим в состав микробиоты верхних отделов ЖКТ, заселять более дистальные отделы пищеварительного тракта. Наблюдается также значительное увеличение *Staphylococcus aureus* и его бактериальной инвазии эпителиальных клеток, включая гены антибактериальных пептидов с нарушением целостности эпителия. ИППП играют важную роль в споруляции *Clostridium difficile* за счет снижения устойчивости к колонизации на фоне изменения микробиоты [31]. Многие врачи, под наблюдением которых находятся пациенты с инфекцией *H. pylori* и экстраалиментарными расстройствами на фоне гастроэнтерологических симптомов, нередко задаются вопросом: проводить эрадикацию *H. pylori* или не проводить?

В Маастрихтском соглашении V содержится основанное на фактических данных указание о проведении эрадикации *H. pylori* [32]. Однако клинические решения не всегда просты. Традиционная антихеликобактерная тройная терапия предполагает применение ИППП, кларитромицина и амоксицилина. В начале 1990-х гг. уровень эрадикации на фоне традиционной тройной терапии составлял 90% [33]. В последние десятилетия эффективность эрадикации *H. pylori* заметно снизилась из-за увеличения устойчивости к антибиотикам. В ряде стран частота несостоявшейся эрадикации превышает 20%. В районах с высокой распространенностью резистентных *H. pylori*-штаммов этот пока-

затель может быть еще выше [34, 35]. Маастрихтское соглашение V рекомендует в целях эрадикационной терапии *H. pylori* дважды в день применять антибиотики и высокие дозы ИППП в течение 14 дней [32]. Как следствие – увеличение во время антихеликобактерной терапии (АХТ) частоты нежелательных побочных эффектов, таких как диарея, тошнота или рвота, и соответственно снижение приверженности лечению [36].

В исследованиях у 10–30% пациентов отмечались изменения частоты дефекации и характера стула [37–39], что могло быть связано с нарушением кишечной микробиоты. В исследовании L. Wu и соавт. диарея во время тройной терапии наблюдалась у 35% пациентов [40]. Таким образом, АХТ, основанная на применении антибиотиков, ассоциируется с изменением кишечной микробиоты [41].

L. Chen и соавт. [18] установили, что применение антихеликобактерной висмутсодержащей четырехкомпонентной схемы способно не только уничтожить *H. pylori*, но и изменить микробиоту кишечника (исследовано с использованием секвенирования 16S рРНК в образцах кала). Показано, что АХТ-индуцированный энтеральный дисбиоз может сохраняться до восьми недель после начала терапии антибиотиками. Однако следует учитывать, что изменения микробиоты кишечника после эрадикации *H. pylori* – не только результат действия антибиотиков. Это может быть обусловлено длительными изменениями секреции слюны, кислотности и моторики желудка, иммунологического ответа слизистой оболочки, изменениями в метаболических путях и потерей прямого влияния инфекции *H. pylori* на другие микроорганизмы, населяющие пищеварительный тракт человека [42]. Побочные эффекты эрадикации *H. pylori*, продолжительность которых превышает восемь недель, способны потенциально влиять на течение ряда заболеваний, связанных с дисбактериозом кишечника (воспалительные заболевания кишечника, пищевая аллергия и сахарный диабет), а также на усвое-

ние пищи и лекарственных средств [43].

В ряде исследований оценивали долговременные изменения микробиоты кишечника. Альфа- и бета-разнообразие микробиоты и относительная численность всех типов восстанавливались до первоначального состояния только через год [10, 17, 44].

Во избежание изменений микробиоты к обычному лечению как взрослых, так и детей необходимо добавлять альтернативные и адьювантные методы, например пробиотики [45–49]. Хотя вопрос о положительном влиянии пробиотиков на эрадикацию *H. pylori* остается дискуссионным [50], в нескольких метаанализах и обзорах показано, что на фоне применения пробиотиков скорость эрадикации *H. pylori* увеличивается приблизительно на 5–10% [51–53]. Иммунная система и нормальная микробиота желудка способны эффективно противодействовать колонизации *H. pylori*, в то время как нарушение баланса микробиоты желудка повышает восприимчивость к инфекции *H. pylori*. Эти данные составляют теоретическую основу клинического использования пробиотиков в целях увеличения скорости эрадикации *H. pylori*.

Особое внимание в Маастрихтском соглашении V уделено гастроинтестинальной микробиоте и пробиотикам [32]:

- утверждение 5: эрадикационная терапия *H. pylori* может нарушить здоровую микробиоту кишечника, что приведет к краткосрочным клиническим последствиям (уровень доказательности 2c, степень рекомендации B);
- утверждение 6: эрадикация *H. pylori* должна применяться с осторожностью у пациентов с неразвитой или нестабильной кишечной микробиотой во избежание отдаленных клинических последствий (уровень доказательности 2c, степень рекомендации B);
- утверждение 9: только некоторые пробиотики эффективны для уменьшения побочных эффектов со стороны ЖКТ, вызванных эрадикационной терапией



H. pylori. Конкретные штаммы следует выбирать исключительно на основании подтвержденной клинической эффективности (уровень доказательности умеренный, степень рекомендации сильная);

- утверждение 10: некоторые пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию *H. pylori* (уровень доказательности очень низкий, степень рекомендации слабая).

Метаанализ Z. Lv и соавт. показал, что пробиотические добавки способны улучшить показатели эрадикации и уменьшить побочные эффекты, возникшие на фоне эрадикационной терапии. Кроме того, пробиотики, по-видимому, оказывают повышенное влияние на частоту эрадикации при введении до или после стандартных схем. Длительное лечение пробиотиками может иметь преимущество перед краткосрочным введением. *Lactobacillus* и пробиотические добавки с несколькими видами положительно влияют на скорость эрадикации инфекции *H. pylori* [54].

F. Wang и соавт. проанализировали 140 исследований (44 английских и 96 китайских), в которых в общей сложности участвовало 20 215 пациентов. Схема эрадикационной терапии *H. pylori* включала более десяти пробиотических стратегий. Частота эрадикации и побочных явлений в пробиотической группе составила 84,1 и 14,4%, в контрольной группе – 70,5 и 30,1% соответственно. В целом дополнительное применение пробиотиков повысило эффективность эрадикации *H. pylori* и снизило частоту нежелательных явлений [49].

X. Shi и соавт. провели метаанализ 40 исследований с участием 8924 пациентов и оценили уровень эрадикации, частоту общих побочных эффектов на фоне лечения, эффективность и безопасность пробиотиков в эрадикации *H. pylori*, наилучшие сроки и продолжительность приема пробиотиков, использование схем эрадикации, штаммов, локализации и общие побочные эффекты. По сравнению с контрольной в основной (пробиотической) группе наблюдались более высокая частота эрадикации ($p < 0,001$) и более низкая

частота развития общих побочных эффектов ($p < 0,001$). Рейтинг общих побочных эффектов по показателям SUCRA был при диарее (39,7%), боли в животе (43,9%), тошноте (78,8%), нарушении вкуса (99,6%), рвоте (7,1%) и запоре (30,9%). Пробиотики увеличивали скорость эрадикации и уменьшали побочные эффекты на фоне АХТ. Использование пробиотиков до и после эрадикации, на протяжении всего периода лечения, а также в течение более двух недель ассоциировалось с лучшими эффектами эрадикации. Пробиотики в сочетании с четырехкомпонентной схемой с висмутом признаны лучшей комбинацией, *Lactobacillus* и мультиштаммы – лучшими пробиотиками [55].

M. Yu и соавт. провели метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовало в общей сложности 724 пациента. Авторы изучали влияние добавок *Lactobacillus* на частоту эрадикации *H. pylori* и побочные эффекты тройной терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* в группе *Lactobacillus* была значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$). Анализ в подгруппах продемонстрировал, что показатели эрадикации значительно выше как в группе взрослых, так и в группе детей. Существенных различий между субъектами из Азии и Европы не выявлено. Добавление *Lactobacillus* значительно снижало частоту различных нарушений пищеварения ($p = 0,005$) [56].

A. Hungin и соавт. провели систематический обзор по применению пробиотиков при симптомах со стороны нижних отделов ЖКТ. Впоследствии был принят обновленный международный консенсус, основанный на фактических данных, под эгидой Европейского общества первичной медицинской помощи в разделе гастроэнтерологии. Было принято утверждение 11: у пациентов, получающих эрадикационную терапию *H. pylori*, специфические пробиотики полезны в качестве адьювантной терапии для предотвращения или уменьшения продолжительности/интенсивности сопутствующей диареи. Согласие – 100% (6, 87,5%; 5, 12,5%; степень доказательности для

эффекта высокая). В целом в исследованиях, включенных в данный систематический обзор и ориентированных на конкретные первичные конечные точки, сообщалось о доказательствах, подтверждающих эффективность пробиотиков в облегчении симптомов со стороны нижнего отдела ЖКТ (особенно общего показателя симптомов ЖКТ, боли в животе и кишечной диспепсии), улучшении показателей качества жизни, профилактики диареи, связанной с антибиотиками, и диареи на фоне АХТ. Безопасность пробиотиков была сопоставима с таковой плацебо. После представления доказательств консенсус между клиническими экспертами был достигнут [57].

Эффективность пробиотических препаратов в уменьшении побочных явлений в течение курса АХТ зависит от вида используемого пробиотика. Пробиотик должен быть метаболически активным в просвете кишечника, выживать и сохраняться после завершения терапии. Он должен быть устойчив к кислоте и желчи и быть антагонистом к патогенным бактериям, профилируя развитие антибиотик-ассоциированной кишечной диспепсии. Таким пробиотиком является Линекс® Форте. Одна капсула препарата Линекс® Форте содержит молочнокислые бактерии (*Lactobacillus acidophilus* (CHR. HANSEN LA-5®) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (CHR. HANSEN BB-12®)). Каждая капсула содержит 2×10^9 КОЕ живых лиофилизированных молочнокислых бактерий. Показаниями к применению являются:

- ✓ лечение и профилактика дисбактериоза кишечника;
- ✓ облегчение запора у взрослых и детей старше 12 лет;
- ✓ дополнение к стандартной эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых и детей старше 12 лет;
- ✓ комплексная терапия и профилактика диареи, метеоризма и других нарушений пищеварения, вызванных вирусными и бактериальными инфекциями ЖКТ (например, ротавирусные инфекции, диарея путешественника), терапией антибиотиками широкого спектра действия и другими противомикробными



препаратами, лучевой терапией органов брюшной полости.

В обновленную инструкцию вошло показание – диарейные синдромы различной этиологии.

К преимуществу *B. lactis* (BB-12) и *L. acidophilus* (LA-5) относится высокая устойчивость к кислой среде желудка и желчи, благодаря чему их жизнеспособность сохраняется при прохождении через весь ЖКТ [58]. Другим крайне важным свойством данных штаммов бактерий является высокая адгезивная способность, играющая ключевую роль в создании колонии в кишечнике хозяина [59]. Спустя неделю после окончания приема *B. lactis* (BB-12) и *L. acidophilus* присутствуют в 87,5 и 37,5% образцов фекалий соответственно [60]. С помощью полимеразной цепной реакции установлено, что свыше 90% BB-12 были живыми [61]. Это означает, что они способны выживать и размножаться в кишечнике и по завершении терапии.

В ряде клинических исследований подтверждена польза пробиотиков *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) при проведении АХТ. Так, добавление комбинированного пробиотика *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) приводило к снижению частоты развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) в пять раз при использовании стандартных режимов эрадикационной тройной терапии ($p < 0,05$) [39] и в два раза – на фоне квадротерапии ($p < 0,05$) [62]. Тошнота, рвота, металлический привкус во рту, запор встречались более чем в два раза реже у пациентов ($p < 0,05$), получавших *L. acidophilus* (LA-5) и *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) [39, 62]. Кроме того, добавление пробиотиков к тройной эрадикационной терапии сопровождалось достоверно более высокой частотой эрадикации *H. pylori* (91 vs 78%; $p < 0,05$) [39]. При этом только у пациентов группы пробиотика наблюдалось восстановление до исходного уровня *Bifidobacterium* в кале на пятой неделе [39].

L.V. McFarland и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 2730$) мультиштаммовых пробиотиков, назначаемых в дополнение к эради-

кционной терапии *H. pylori*. Авторы проанализировали влияние шести мультиштаммовых пробиотиков на уровень эрадикации, частоту развития любых побочных эффектов и ААД. Анализ показал, что дополнительное использование некоторых многоштаммовых пробиотиков может повышать уровень эрадикации *H. pylori*, профилактировать развитие побочных эффектов и диареи, связанной с приемом антибиотиков. Только две пробиотические смеси (*L. acidophilus* (LA-5)/*B. animalis subsp. lactis* (BB-12) и смесь из восьми штаммов) продемонстрировали значительную эффективность по всем трем изучаемым показателям [63]. Таким образом, комбинация пробиотиков *B. animalis subsp. lactis* (BB-12) и *L. acidophilus* (LA-5), входящих в состав пробиотика Линекс® Форте, улучшает переносимость эрадикационной терапии, достоверно снижая частоту ААД и других побочных эффектов, способствует восстановлению кишечного микробиоценоза и повышению эффективности эрадикационной терапии *H. pylori*. При проведении АХТ целесообразно применять пробиотик Линекс® Форте во время всего курса эрадикации (14 дней) и не менее 14 дней после завершения терапии.

На кафедре микробиологии Кемеровского государственного медицинского университета проведено исследование содержимого капсул препарата Линекс® Форте. Первоначально готовили взвесь из капсулы и выполняли микроскопическое исследование мазков, окрашенных методом Грама. Установлено наличие грамположительных палочек двух морфотипов. Первый морфотип характеризуется средней длиной, ровными прямыми или слегка изогнутыми палочками с закругленными концами. Концы у данного морфотипа более интенсивно окрашены (метахромазия). Палочки располагаются одиночно, V-образно и в виде частокола (род *Bifidobacterium*). Второй морфотип бактерий представляет собой толстые, длинные, слегка изогнутые палочки, расположенные одиночно или в виде длинных цепочек (род *Lactobacillus*). Содержание микроорганизмов в капсуле исследовали методом разведений.

Из содержимого капсулы готовили первое разведение в физиологическом растворе (1:10), затем титровали взвесь и получали разведения 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} , 10^{-9} . Проводили высевы на жидкие питательные среды – Бифидум-среда (г. Оболенск) и среда MRS (HiMedia, Индия). Рост наблюдался во всех разведениях. В разведении 10^{-9} отмечался рост отдельных колоний в виде «спускающихся сталактитов» в количестве двух штук. Таким образом, содержание микроорганизмов в одной капсуле составило $2 \times 10^9 \times 10 = 2 \times 10^{10}$ КОЕ. Консорциум микроорганизмов восстанавливался из лиофилизированного состояния, то есть начинал расти и размножаться при посеве на жидкие питательные среды через 24 часа. Разделить участников консорциума и выделить чистые культуры не удалось, поскольку данные пробиотические штаммы показали низкую способность к росту на плотных питательных средах. Биологические свойства изучали без выделения чистых культур. Кислотообразующая способность всего консорциума бактерий составила 220 °Т (градусов Тернера). В целом адгезивная способность была средней, так как индекс адгезии равен 3,3. У представителей консорциума отсутствовала уреазная и протеолитическая активность (тест на мочевины и индол отрицательный). Поскольку в состав препарата входят пребиотики, были изучены сахаролитические ферменты пробиотических микроорганизмов. Инулин представляет собой полисахарид из остатков фруктозы или пектин, боковые цепочки которого состоят из нейтральных моносахаридов, включающих галактозу, ксилозу и арабинозу. С помощью тест-системы ANAERO-TEST 23 (Lachema, Чехия) установлена способность пробиотических бифидобактерий и лактобацилл ферментировать данные субстраты, то есть инулин оказывает пребиотический эффект в отношении вводимых в микробиоценоз штаммов. При этом пробиотические штаммы не ферментировали фруктозу, входящую в состав олигофруктозы. Следовательно, данный углевод может стимулировать рост и размножение флоры пациентов. Пробиотические



бактерии препарата Линекс® Форте проявляли антагонизм к условно патогенным бактериям и грибам – *S. xylosum*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *C. dubliniensis*. В то же время пробиотический консорциум не обладал антагонизмом к *Escherichia coli* lac+, *Enterococcus faecium*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, выделенным из кишечника детей и взрослых. Значит, возможные эффекты «пробиотик против хозяина» или «аутофлора против пробиотика» при приеме препарата Линекс® Форте исключены. Определена чувствительность к антибиотикам всего консорциума бактерий диско-диффузионным методом. Показано, что бактерии резистентны к антибиотикам, таким как цефтазидим, цефазолин, цефтриак-

сон, амоксициллин, рокситромицин, офлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, имипенем, меропенем. Консорциум бактерий чувствителен только к гентамицину и амикацину. Таким образом, препарат Линекс® Форте характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в одной дозе препарата – 10¹⁰ КОЕ, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, активность кислотообразования – 220 °Т, индекс адгезии микроорганизмов – 3,3 – средний. Консорциум микроорганизмов восстанавливается из лиофилизированного состояния через 24 часа. Пробиотические штаммы препарата Линекс® Форте проявляют антагонизм к условно патогенным стафилококкам, клебси-

еллам и грибам. При этом отмечается биосовместимость с доминирующими представителями кишечного микробиоценоза – представителями рода *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*. Консорциум бактерий устойчив к антибиотикам группы бета-лактамов, фторхинолонов, макролидов (применяемые при эрадикации *H. pylori*), что делает возможным применение препарата Линекс® Форте одновременно с соответствующими антибиотиками, а также в комплексе АХТ.

Препарат Линекс® Форте рекомендуется для профилактики побочных эффектов и повышения переносимости АХТ и соответственно повышения эффективности эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. ☉

Литература

1. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.
2. Chen X.Y., Liu W.Z., Shi Y. et al. *Helicobacter pylori* associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa // *J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 55. № 2. P. 133–137.
3. Jaakkimainen R.L., Boyle E., Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis // *BMJ*. 1999. Vol. 319. № 7216. P. 1040–1044.
4. Kim S.S., Ruiz V.E., Carroll J.D., Moss S.F. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma // *Cancer Lett.* 2011. Vol. 305. № 2. P. 228–238.
5. Gasbarrini A., Carloni E., Gasbarrini G., Chisholm S.A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases – other *Helicobacters* // *Helicobacter*. 2004. Vol. 9. Suppl. 1. P. 57–66.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res.* 1992. Vol. 52. № 24. P. 6735–6740.
7. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota // *Gut*. 2018. Vol. 67. № 2. P. 226–236.
8. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. ID 151.
9. Minalyan A., Gabrielyan L., Scott D. et al. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2017. Vol. 19. № 8. P. 42.
10. Yap T.W., Gan H.M., Lee Y.P. et al. *Helicobacter pylori* eradication causes perturbation of the human gut microbiome in young adults // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 3. P. e0151893.
11. Heimesaat M.M., Fischer A., Plickert R. et al. *Helicobacter pylori* induced gastric immunopathology is associated with distinct microbiota changes in the large intestines of long-term infected Mongolian gerbils // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 6. P. e100362.
12. Myllyluoma E., Ahlroos T., Veijola L. et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007. Vol. 29. № 1. P. 66–72.
13. Andersson A.F., Lindberg M., Jakobsson H. et al. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing // *PLoS One*. 2008. Vol. 3. № 7. P. e2836.
14. Brown R.L., Clarke T.B. The regulation of host defences to infection by the microbiota // *Immunology*. 2017. Vol. 150. № 1. P. 1–6.
15. Bylund J., Christophe T., Boulay F. et al. Proinflammatory activity of a cecropin-like antibacterial peptide from *Helicobacter pylori* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. Vol. 45. № 6. P. 1700–1704.
16. 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.
17. Jakobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F. et al. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. № 3. P. e9836.
18. Chen L., Xu W., Lee A. et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: an open-label, randomized clinical trial // *EBioMedicine*. 2018. Vol. 35. P. 87–96.



19. Freedberg D.E., Lebwohl B., Abrams J.A. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome // Clin. Lab. Med. 2014. Vol. 34. № 4. P. 771–785.
20. Kelly O.B., Dillane C., Patchett S.E. et al. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study // Dig. Dis. Sci. 2015. Vol. 60. № 8. P. 2280–2286.
21. Boardman H.F., Delaney B.C., Haag S. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump inhibitors // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 7. P. 1309–1318.
22. Sterbini F.P., Palladini A., Masucci L. et al. Effects of proton pump inhibitors on the gastric mucosa-associated microbiota in dyspeptic patients // Appl. Environ. Microbiol. 2016. Vol. 82. № 22. P. 6633–6644.
23. Malfertheiner P., Kandulski A., Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 14. № 12. P. 697–710.
24. Nguyen L.H., Lochhead P., Joshi A.D. et al. Significant association between proton pump inhibitor use and risk of stroke after adjustment for lifestyle factors and indication // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 5. P. 1290–1297.e1.
25. Landi S.N., Sandler R.S., Pate V., Lund J.L. No increase in risk of acute myocardial infarction in privately insured adults prescribed proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists (2002–2014) // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 4. P. 861–873.e6.
26. Schubert M.L. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? // Curr. Opin. Gastroenterol. 2018. Vol. 34. № 6. P. 451–457.
27. Stoschus B., Dominguez-Munoz J.E., Kalthori N. et al. Effect of omeprazole on Helicobacter pylori urease activity in vivo // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996. Vol. 8. № 8. P. 811–813.
28. Vesper B.J., Jawdi A., Altman K.W. et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota // Curr. Drug Metab. 2009. Vol. 10. № 1. P. 84–89.
29. Sanduleanu S., Jonkers D., De Bruine A. et al. Non-Helicobacter pylori bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa // Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. № 3. P. 379–388.
30. Macke L., Schulz C., Koletzko L., Malfertheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies // Aliment. Pharmacol. Ther. 2020. Vol. 51. № 5. P. 505–526.
31. Freedberg D.E., Toussaint N.C., Chen S.P. et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial // Gastroenterology. 2015. Vol. 149. № 4. P. 883–885.e9.
32. 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.
33. Yang J.C., Lu C.W., Lin C.J. Treatment of Helicobacter pylori infection: current status and future concepts // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 18. P. 5283–5293.
34. Vitor J.M.B., Vale F.F. Alternative therapies for Helicobacter pylori: probiotics and phytomedicine // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011. Vol. 63. № 2. P. 153–164.
35. García A., Sáez K., Delgado C., González C.L. Low co-existence rates of Lactobacillus spp. and Helicobacter pylori detected in gastric biopsies from patients with gastrointestinal symptoms // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2012. Vol. 104. № 9. P. 473–478.
36. Bell G.D., Powell K., BurrIDGE S.M. et al. Experience with 'triple' anti-Helicobacter pylori eradication therapy: side effects and the importance of testing the pre-treatment bacterial isolate for metronidazole resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. 1992. Vol. 6. № 4. P. 427–435.
37. Oh B., Kim B.S., Kim J.W. et al. The effect of probiotics on gut microbiota during the Helicobacter pylori eradication: randomized controlled trial // Helicobacter. 2016. Vol. 21. № 3. P. 165–174.
38. Lou J.G., Chen J., Huang X.L., Zhao Z.Y. Changes in the intestinal microflora of children with Helicobacter pylori infection and after Helicobacter pylori eradication therapy // Chin. Med. J. (Engl.). 2007. Vol. 120. № 10. P. 929–931.
39. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y. et al. Impact of supplement with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt on triple therapy for Helicobacter pylori eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. № 9. P. 1669–1675.
40. Wu L., Wang Z., Sun G. et al. Effects of anti-H. pylori triple therapy and a probiotic complex on intestinal microbiota in duodenal ulcer // Sci. Rep. 2019. Vol. 9. № 1. P. 12874.
41. Mégraud F. Antibiotic resistance is the key element in treatment of Helicobacter pylori infection // Gastroenterology. 2018. Vol. 155. № 5. P. 1300–1302.
42. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2018. Vol. 102. № 1. P. 1–7.
43. Budzyński J. Commentary Helicobacter pylori eradication: not only early consequences // EBioMedicine. 2018. Vol. 35. P. 8–9.
44. Hsu P.I., Pan C.Y., Kao J.Y. et al. Helicobacter pylori eradication with bismuth quadruple therapy leads to dysbiosis of gut microbiota with an increased relative abundance of proteobacteria and decreased relative abundances of Bacteroidetes and Actinobacteria // Helicobacter. 2018. Vol. 23. № 4. P. e12498.
45. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 8. P. 1077–1086.
46. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 2. P. 155–168.



47. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy // J. Clin. Gastroenterol. 2013. Vol. 47. № 1. P. 25–32.
48. Lü M., Yu S., Deng J. et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0163743.
49. Wang F., Feng J., Chen P. et al. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: systematic review and network meta-analysis // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2017. Vol. 41. № 4. P. 466–475.
50. Ozdil K., Calhan T., Sahin A. et al. Levofloxacin based sequential and triple therapy compared with standard plus probiotic combination for Helicobacter pylori eradication // Hepatogastroenterology. 2011. Vol. 58. № 109. P. 1148–1152.
51. Medeiros J.A., Gonçalves T.M., Boyanova L. et al. Evaluation of Helicobacter pylori eradication by triple therapy plus Lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 30. № 4. P. 555–559.
52. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. 2010. Vol. 32. № 9. P. 1069–1079.
53. Wilhelm S.M., Johnson J.L., Kale-Pradhan P.B. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for Helicobacter pylori // Ann. Pharmacother. 2011. Vol. 45. № 7–8. P. 960–966.
54. Lv Z., Wang B., Zhou X. et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for Helicobacter pylori infection: a meta-analysis // Exp. Ther. Med. 2015. Vol. 9. № 3. P. 707–716.
55. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98. № 15. P. e15180.
56. Yu M., Zhang R., Ni P. et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for H. pylori eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 10. P. e0223309.
57. Hungin A.P.S., Mitchell C.R., Whorwell P. et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 47. № 8. P. 1054–1070.
58. De Vrese M., Kristen H., Rautenberg P. et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity // J. Dairy Res. 2011. Vol. 78. № 4. P. 396–403.
59. Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C. et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001. Vol. 8. № 2. P. 293–296.
60. Matijašić B.B., Obermajer T., Lipoglavšek L. et al. Effects of synbiotic fermented milk containing Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // J. Dairy Sci. 2016. Vol. 99. № 7. P. 5008–5021.
61. Palaria A., Johnson-Kanda I., O'Sullivan D.J. Effect of a synbiotic yogurt on levels of fecal bifidobacteria, clostridia and enterobacteria // Appl. Environ. Microbiol. 2012. Vol. 78. № 4. P. 933–940.
62. Sheu B.S., Cheng H.C., Kao A.W. et al. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83. № 4. P. 864–869.
63. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for Helicobacter pylori eradication and prevention of adverse events // United European Gastroenterol. J. 2016. Vol. 4. № 4. P. 546–561.

Place of Probiotics in Anti-Helicobacter Therapy

Ye.Yu. Plotnikova, MD, PhD, Prof., Yu.V. Zakharova, PhD

Kemerovo State Medical University

Contact person: Yekaterina Yu. Plotnikova, eka-pl@rambler.ru

Currently, infection caused by Helicobacter pylori is considered to be the most common chronic bacterial infection in humans. Presumably, H. pylori occurs in 50% of the world's population. H. pylori infection is associated with remodeling of the intestinal microbiota. H. pylori eradication is necessary to control complications of diseases associated with Helicobacter pylori infection (stomach and duodenal ulcers). Proton pump inhibitors (PPIS) in a single mode can affect the bacterial composition of the stomach. They contribute to excessive growth of oropharyngeal microbiota in the esophagus, stomach, and duodenum, and PPIS-induced hypochlorhydria allows upper gastrointestinal microbiota to spread to more distal parts of the digestive tract. Anti-Helicobacter therapy not only destroys H. pylori, but also changes the intestinal microbiota. It is restored to its original state only after a year. To avoid this problem, alternative and adjuvant methods, such as probiotics, are added to conventional treatment. Linex® Forte is recommended for use during the administration of PPIS, as well as in the complex of anti-Helicobacter therapy for the prevention and treatment of dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract.

Key words: Helicobacter pylori, H. pylori eradication, proton pump inhibitors, microbiome, dysbiosis, probiotics



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

² Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

Эффективность устекинумаба при болезни Крона после терапии блокаторами ФНО-альфа и ингибитором интегрина альфа-4-бета-7.

Клиническое наблюдение

О.В. Князев, д.м.н.^{1,2}, А.В. Каграманова, к.м.н.¹, Т.В. Шкурко, к.м.н.^{1,2},
А.А. Лищинская, к.м.н.¹, Н.Г. Самсонова, к.м.н.¹, М.Ю. Звяглова¹,
И.А. Ли, д.м.н.¹, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Шкурко Т.В. и др. Эффективность устекинумаба при болезни Крона после терапии блокаторами ФНО-альфа и ингибитором интегрина альфа-4-бета-7. Клиническое наблюдение // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 48–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-48-53

Несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом, эффективность некоторых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) может со временем снижаться. Повторное назначение ГИБП с аналогичным (анти-ФНО-альфа) и даже иным (анти-альфа-4-бета-7-интегрин) механизмом действия менее эффективно, чем первое назначение препарата. На клиническом примере показана эффективность устекинумаба при прогрессирующем и трудно контролируемом течении болезни Крона. Препарат можно использовать при резистентности к препаратам анти-ФНО-альфа и анти-альфа-4-бета-7-интегрина.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб

Введение

Болезнь Крона (БК) – многофакторное хроническое заболевание системы органов пищеварения иммуновоспалительной природы с трансмуральным, сегментарным,

гранулематозным воспалением с развитием местных и системных поражений [1, 2]. БК относится к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). На текущий момент процесс патогенеза ВЗК

достаточно изучен [3]. Это обстоятельство позволило разработать биологическую терапию БК и язвенного колита с применением так называемых таргетных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), воздействующих на ключевые элементы воспаления (цитокины). При ВЗК активно используются препараты нескольких фармакологических групп: блокаторы фактора некроза опухоли (ФНО) альфа (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол), ингибитор альфа-4-бета-7-интегрина (ведолизумаб), блокатор янус-киназ (тофацитиниб).

Механизмы действия перечисленных препаратов при БК не универсальны, препараты не воздействуют на все элементы воспаления [4]. У части пациентов отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами ФНО-альфа, что расце-



нивается как первичная неэффективность терапии – 10–20% [5, 6]. Кроме того, 17–22% пациентов, первоначально ответивших на терапию блокаторами ФНО-альфа, прекращают лечение из-за вторичной потери ответа на терапию или развития нежелательных явлений (НЯ) [5, 6]. В 19–40% случаев требуется повышение дозы препарата или уменьшение интервалов между его введениями [5]. До 26–37% пациентов прекращают лечение в течение первого года, до 28–41% – во второй год терапии блокаторами ФНО-альфа [6], что рассматривается как вторичная неэффективность терапии. При неэффективности терапии первым анти-ФНО-альфа-препаратом пациента обычно переводят на другой блокатор ФНО-альфа. В свою очередь ответ на второй блокатор ФНО-альфа связан непосредственно с причиной, по которой врач переводит пациента с одного лекарственного средства на другой анти-ФНО-альфа-препарат [5]. Это указывает на необходимость внедрения новых лекарственных препаратов, влияющих на ключевые механизмы развития заболевания. Установлено, что интерлейкин (ИЛ) 23 является основным регуляторным цитокином, определяющим барьерную функцию и внутренний гомеостаз, управляя Th17-типом иммунного ответа и обеспечивая связь между врожденным и приобретенным иммунитетом [7, 8]. Одновременное воздействие на ИЛ-12 и ИЛ-23 за счет направленного действия на общую субъединицу p40 приводит к блокированию последнего каскада эффекторных цитокинов, участвующих в патогенезе ВЗК. В полногеномном исследовании подтверждена ведущая роль ИЛ-23 как «главного регуляторного цитокина» при БК [9]. По данным многочисленных исследований, именно ингибирование регуляторных цитокинов ИЛ-12/23 имеет ряд преимуществ перед блокированием эффекторных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-17) за счет потенциально долгосрочного, устойчивого результа-

та терапии и более редкого режима введения препарата. Поэтому новый таргетный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) устекинумаб, влияющий на вновь изученные цитокиновые мишени, играющие важную роль в патогенезе БК, может быть перспективным в терапии заболевания [7–10]. Устекинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, относящееся к фармакотерапевтической группе иммунодепрессантов, ингибиторов ИЛ. Устекинумаб специфически связывается с субъединицей белка p40, общей для ИЛ-12 и ИЛ-23, ингибируя их связывание с рецептором ИЛ-12R1, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. В Российской Федерации в 2019 г. зарегистрировано новое показание для данного препарата – БК. Ранее препарат был одобрен для лечения псориаза и псориатического артрита [11].

В клинических исследованиях фаз IIb и III устекинумаб, назначавшийся пациентам со среднетяжелой и тяжелой БК, продемонстрировал хорошие долгосрочные результаты в достижении клинической, бесстероидной и эндоскопической ремиссии [12–16]. Кроме того, в отличие от плацебо устекинумаб характеризуется высокой скоростью достижения симптоматической (одна-две недели) и клинической ремиссии (3–8 недель), хорошим профилем безопасности [17–19].

В 2018–2019 гг. устекинумаб вошел во все клинические рекомендации и руководства профессиональных медицинских сообществ по лечению БК. Он признан препаратом первой и второй линий терапии ГИБП при среднетяжелой и тяжелой БК Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых пациентов (2018 г.), Британской ассоциацией гастроэнтерологов (2019 г.), Обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона (ECCO). В настоящее время накоплен опыт ведения пациентов, находящихся на терапии устекинумабом, в реальной практике. Недавно опубли-

кованный систематический обзор с метаанализом объединил результаты 13 наблюдательных исследований с участием 1450 пациентов (предшествующее применение ингибиторов ФНО отмечалось в среднем более чем у 90% пациентов). Согласно объединенным данным результатов наблюдательных исследований, в индукционном периоде терапии устекинумабом (8–16 недель) достижение клинического ответа и клинической ремиссии составило 56% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 43–68; диапазон 16–94%; $I^2 = 94%$) и 34% (95% ДИ 25–45; диапазон 15–58%; $I^2 = 90%$) соответственно. Комбинированная оценка результатов поддерживающей терапии, которая проводилась в зависимости от исследования в период 24–52 недели, показала достижение клинического ответа, клинической ремиссии, эндоскопического ответа и ремиссии – 62, 40, 56 и 19% соответственно. Отмечался низкий уровень потери ответа у пациентов, ответивших на индукционное введение препарата, – 13% (95% ДИ 8–20; диапазон: 4–27%; $I^2 = 83%$). Эти данные коррелируют с результатами клинических исследований программы UNITI [15, 20].

Показан хороший профиль безопасности устекинумаба в реальной практике с низким уровнем НЯ, инфекций/инфузионных реакций. Уровень инфекционных осложнений был низким и сопоставимым с уровнем, зарегистрированным в проспективном наблюдательном регистре PSOLAR (12 000 пациентов с псориазом). Профиль безопасности устекинумаба превосходит таковой инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта и иммуносупрессоров. По данным регистра PSOLAR, частота серьезных инфекций самая низкая на фоне терапии устекинумабом по сравнению с другими ГИБП: 0,93 на 100 пациенто-лет [19, 20]. Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе подгруппы пациентов с сочетанием псориаза и ВЗК в данном регистре. Тем не менее нужно учитывать, что данные о безопасности



у пациентов с псориазом необязательно экстраполируются на пациентов с БК, поскольку в первом случае обычно используется терапия в более низких дозах.

Недавний метаанализ был посвящен сравнению частоты реактивации туберкулеза при использовании устекинумаба и различных анти-ФНО-препаратов в клинических испытаниях II и III фазы с участием пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазом, псориазическим артритом, БК и язвенным колитом. Частота осложнений была значительно ниже у пациентов, получавших устекинумаб [21]. Объединенные данные пяти клинических исследований устекинумаба у пациентов с псориазом показали отсутствие реактивации латентного туберкулеза при использовании устекинумаба [22].

Таким образом, устекинумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в качестве препарата для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с БК среднетяжелого и тяжелого течения после неэффективности терапии блокаторами ФНО-альфа или традиционными иммуносупрессорами. В нашей стране до настоящего времени эффективность устекинумаба во второй линии терапии БК не описана. Наше клиническое наблюдение – одно из первых в отечественной практике, демонстрирующее возможности применения устекинумаба при неэффективности других ГИБП.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 1998 г.р., в декабре 2013 г. отметила повышение температуры тела до 39 °С в отсутствие катаральных явлений. По поводу неясного генеза лихорадки проходила обследование и лечение в Детской городской клинической больнице № 13 им. Н.Ф. Филатова. При обследовании инфекционный генез лихорадки исключен. Однако больную стал беспокоить жидкий стул с примесью крови и слизи до 6–8 раз в сутки. В январе 2014 г. пациентка поступила

в Измайловскую детскую городскую клиническую больницу для дообследования. При проведении колоноскопии выявлены эрозивно-геморрагические изменения со стороны толстой кишки. Установлен диагноз язвенного колита и назначена терапия месалазином 3 г/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика – регулярный стул, два-три раза в сутки, без крови и слизи. Однако в связи с изменениями в клиническом и биохимическом анализе крови (гемоглобин – 101 г/л, лейкоциты – $14,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 12%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 35 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 101,9 мг/л, сывороточное железо – 1,6 мкм/л, ферритин – 6 мкг/л, общий белок – 58 г/л, альбумин – 28,5 г/л) в сентябре 2014 г. пациентка госпитализирована в 12-е гастроэнтерологическое отделение Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы для проведения видеокапсульной эндоскопии.

В ходе исследования выявлены множественные язвенно-геморрагические изменения тощей, подвздошной и толстой кишок, что позволило диагностировать БК с поражением тощей, подвздошной и толстой кишок, хроническое рецидивирующее течение тяжелой степени высокой активности. Гипопротеинемия, гипоальбуминемия, железодефицитная анемия.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями, проведена терапия: преднизолон 60 мг/сут, азатиоприн 100 мг/сут, сульфасалазин 3 г/сут, местная терапия (микрочлизмы с дексаметазоном 4 мг). На фоне проводимой терапии отмечался регулярный стул – один раз в сутки без крови и слизи. Через три месяца после отмены преднизолона вновь имело место обострение заболевания – жидкий стул до десяти раз в сутки с примесью крови. Заболевание вновь осложнилось гипоальбуминемией, железодефицитной анемией.

Выполнена КТ-энтерография: КТ-картина соответствует БК тонкой и подвздошной кишок I–II стадий. Лимфаденопатия брыжейки. Возобновлена терапия глюкокортикостероидами, продолжена терапия иммуносупрессорами, проведена коррекция водно-электролитных и белково-энергетических нарушений.

Из-за высокой активности и формирования гормонозависимости с 2015 г. начата антицитокиновая терапия ГИБП инфликсимабом по стандартной схеме 5 мг/кг. Пациентка продолжала прием азатиоприна 100 мг/сут. На фоне терапии достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания. В июле 2015 г. выполнена контрольная колоноскопия: слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечно-ободочной и дистальной отдела сигмовидной кишки очагово гиперемирована. Сосудистый рисунок сглажен. Складки нормальной высоты. Слизистая остальных отделов розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок усилен, перестроен. Определяются единичные псевдполипозные разрастания до 0,3 см в диаметре. Контактная кровоточивость отсутствует.

С 2015 по 2017 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно на фоне проводимой терапии инфликсимабом в комбинации с иммуносупрессорами. Однако в декабре 2017 г. появился жидкий стул до 4–6 раз в сутки с примесью крови и слизи. Проведена оптимизация терапии инфликсимабом – введение препарата в дозе 5 мг/кг массы тела каждые четыре недели. Несмотря на оптимизированную терапию, в течение шести месяцев сохранялся жидкий стул до четырех раз в сутки с примесью крови и слизи. Ввиду вторичной неэффективности инфликсимаба пациентка переведена на другой ГИБП – цертолизумаба пэгол. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: боль в животе уменьшилась, стул три-четыре раза в сутки, снизилось количество крови в стуле. Контрольная илеоколоноскопия от 28 января 2018 г.: слизистая



оболочка подвздошной, поперечно-ободочной и сигмовидной кишок ярко гиперемирована, резко отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. В просвете гноевидная слизь и кровь. Определяются множественные сливные язвенные дефекты полигональной формы, некоторые из них занимают 1/3 окружности кишки. Отмечается выраженная контактная кровоточивость. Просвет этих отделов сужен за счет отека. Слизистая оболочка остальных отделов толстой кишки розовая, гладкая, блестящая с умеренной гиперемией и отеком на высоте складок в восходящей кишке. Сосудистый рисунок отчетливый. Циркулярные складки слизистой оболочки средней величины. Стенки кишки эластичные. Тонус кишки сохранен. Заключение: БК, высокая активность воспалительного процесса.

Обзорная рентгенография брюшной полости показала тонкокишечные уровни жидкости. Тонкокишечная непроходимость. Ультразвуковое исследование (УЗИ) от 2 февраля 2018 г. выявило эхопризнаки тонкокишечной непроходимости, воспалительных изменений со стороны тощей и подвздошной кишок, воспалительную инфильтрацию клетчатки, незначительное количество свободной жидкости в межпетельном пространстве (рис. 1).

В связи с выявленной острой кишечной непроходимостью больная госпитализирована в отделение колопроктологии, где на фоне консервативной терапии удалось разрешить явления тонкокишечной непроходимости.

На фоне продолжавшегося лечения препаратом цертолизумаба пэггол без существенной динамики сохранялись умеренная боль в животе перед стулом, жидкий стул до 4–6 раз в сутки с прожилками крови. С учетом сохранявшейся активности БК и неэффективности двух ингибиторов ФНО-альфа начата терапия глюкокортикостероидами 120 мг/кг внутривенно, продолжена терапия иммуносупрессорами и принято решение о назначении ГИБП с другим ме-

ханизмом действия ведолизумаба по утвержденной схеме.

На фоне терапии (2018–2019 гг.) отмечалась слабоположительная динамика: сохранялись умеренная боль в животе перед стулом, жидкий стул до четырех-пяти раз в сутки с прожилками крови. В анализах крови до начала терапии ведолизумабом выявлены следующие изменения. Общеклинический анализ крови (ОАК): гемоглобин – 98 г/г, лейкоциты – $14,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 12%, СОЭ – 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ – 51,8 мг/л, сывороточное железо – 3,6 мкм/л, ферритин – 18 мкг/л, общий белок – 60 г/л, альбумин – 29,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина более 1800 мкг/г. В динамике на фоне проводимой терапии ведолизумабом (после оптимизации терапии) ОАК показал: гемоглобин – 104–108 г/л, лейкоциты – $9,9\text{--}8,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 8–10%, СОЭ – 25–35 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ – 22,0–14,9 мг/л, сывороточное железо – 6,5–7,3 мкм/л, ферритин – 23–44 мкг/л, общий белок – 60–62 г/л, альбумин – 30,0–31,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина – 1200–900 мкг/г.

В феврале 2020 г. пациентка госпитализирована в отделение лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова с жалобами на жидкий стул с примесью слизи до пяти раз в сутки, вздутие живота, общую слабость, повышение температуры в вечерние часы до $37,4^\circ\text{C}$. ОАК: гемоглобин –

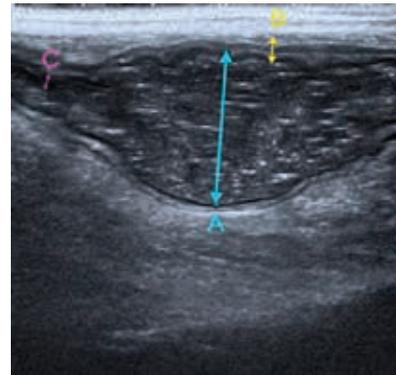


Рис. 1. УЗИ от 2 февраля 2018 г. (А – просвет кишки с неоднородным кишечным содержимым и отсутствием перистальтики (престенотическое расширение с непроходимостью), В – толщина стенки 4–5 мм, С – сужение просвета до 2 мм)

98 г/л, лейкоциты – $18,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 13%, СОЭ – 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ – 94,9 мг/л, сывороточное железо – 1,3 мкм/л, ферритин – 4 мкг/л, общий белок – 52 г/л, альбумин – 24,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина более 1800 мкг/г.

УЗИ от 7 февраля 2020 г.: в терминальном отделе подвздошной кишки визуализируются отечные стенки толщиной до 8 мм (норма до 2–4 мм), дифференцировка на слои отсутствует (выраженный отек), в толще стенки – гиперэхогенные включения (язвенные дефекты). Васкуляризация стенки кишки при цветовом доплеровском картировании усилена. Просвет сужен. Вокруг кишки – воспалительная инфильтрация клетчатки с небольшим количеством жидкости межпетельно (рис. 2).

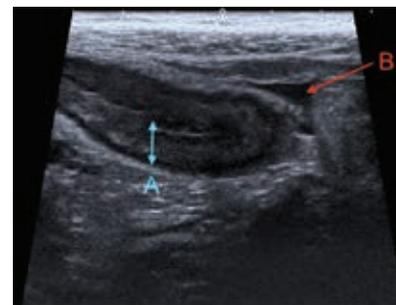
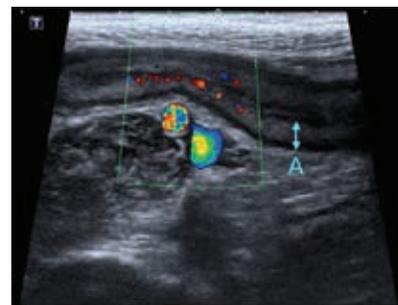


Рис. 2. УЗИ от 7 февраля 2020 г. (А – толщина стенки тонкой кишки, В – жидкость межпетельно)



Рис. 3. УЗИ от 7 апреля 2020 г. (А – толщина стенки тонкой кишки до 2 мм)

Проведена медикаментозная терапия: коррекция белково-энергетических и водно-электролитных нарушений, спазмолитическая терапия, инфузия препарата устекинумаб 390 мг внутривенно. Ранних и поздних осложнений не выявлено.

Контрольное обследование выполнено через восемь недель. Субъективно пациентка отмечала значительное улучшение общего самочувствия: купирование болевого синдрома, нормализацию температуры, уменьшение слабости. ОАК: лейкоциты – $8,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, СОЭ – 15 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ – 6,9 мг/л, сывороточное железо – 10,3 мкм/л,

ферритин – 44 мкг/л, общий белок – 66 г/л, альбумин – 33,5 г/л. Уровень фекального кальпротектина – 200 мкг/г.

УЗИ 7 апреля 2020 г.: стенки тонкой кишки не утолщены (2 мм), дифференцировка на слои четкая, структура не изменена (рис. 3).

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с БК, а также перспективные возможности иммунобиологической терапии современными лекарственными препаратами. Несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом [2], эффективность некоторых ГИБП может со временем снижаться. Повторное назначение ГИБП с аналогичным (анти-ФНО-альфа) и даже иным (анти-альфа-4-бета-7-интегрин) механизмом действия менее эффективно, чем первое назначение препарата. Тем не менее в данном клиническом случае при прогрессирующем и трудно контролируемом течении БК применение устекинумаба было эффективным, что подтвердило возможность его использования при резистентности к препаратам анти-ФНО-альфа и анти-альфа-4-бета-7-интегрин. Подход, основанный на современной концепции лечения БК [15], позволяет считать устекинумаб

препаратом, который может быть использован при неэффективности альтернативного лечения заболевания. В то же время с учетом данных клинических и наблюдательных исследований и накопленного опыта применения препарата в других терапевтических областях устекинумаб может быть многообещающей альтернативой для лечения пациентов со среднетяжелым течением БК в случае неэффективности или непереносимости базисной терапии. Особенно привлекательным представляется использование препарата для достижения долгосрочной эффективности и устойчивого результата терапии у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, со значимыми коморбидными заболеваниями (III–IV класс сердечной недостаточности, диабет, демиелинизирующие заболевания), с внекишечными проявлениями БК, у молодых пациентов и пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями [23–25]. Вместе с тем отечественные исследования, направленные на расширение применения устекинумаба при БК как в первой, так и во второй линии терапии ГИБП, должны быть продолжены, а результаты опубликованы и использованы при принятии решений о тактике лечения заболевания. ☉

Литература

1. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона // Колопроктология. 2017. № 2 (60). С. 7–29.
3. Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 4. С. 69–78.
4. Olivera P., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease // Gut. 2017. Vol. 66. № 2. P. 199–209.
5. 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.
6. 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.
7. Mylle S., Grine L., Speeckaert R. et al. Targeting the IL-23/IL-17 pathway in psoriasis: the search for the good, the bad and the ugly // Am. J. Clin. Dermatol. 2018. Vol. 19. № 5. P. 625–637.



8. Gooderham M., Papp K.A., Lynde C.W. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 7. P. 1111–1119.
9. Parrello T., Monteleone G., Cucchiara S. et al. Up-regulation of the IL-12 receptor beta 2 chain in Crohn's disease // J. Immunology. 2000. Vol. 165. № 12. P. 7234–7239.
10. Chan T.C., Hawkes J., Kruegerl J.G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment // Ther. Adv. Chronic Dis. 2018. Vol. 9. № 5. P. 11–119.
11. Инструкция по применению препарата Стелара® (ЛСР-006465/09) от 12.04.19 // grls.rosminzdrav.ru.
12. Macaluso F.S., Orlando A., Cottone M. Anti-interleukin-12 and antiinterleukin-23 agents in Crohn's disease // Exp. Opin. Biol. Ther. 2018. [Epub ahead of print]
13. Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N. et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1130–1141.
14. Sandborn W.J., Gasink C., Gao L.L. et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 16. P. 1519–1528.
15. 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.
16. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease // J. Crohns Colitis. 2020. Vol. 14. № 1. P. 23–32.
17. Sandborn W.J., Yeager B., Gasink C. et al. Ustekinumab IV induction results in Crohn's disease symptom improvement within the first week in anti-TNF refractory patients. UEGW, 2017. Abstr. LB07.
18. Menter A., Papp K.A., Gooderham M. et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30. № 7. P. 1148–1158.
19. Papp K., Gottlieb A.B., Naldi L. et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) // J. Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14. № 7. P. 706–714.
20. Macaluso F., Maida M., Ventimiglia M. et al. Effectiveness and safety of ustekinumab for the treatment of Crohn's disease in real-life experiences: a meta-analysis of observational studies // Expert Opin. Biol. Ther. 2020. Vol. 20. № 2. P. 193–203.
21. Loftus E.V., Sloan S., Ramachandran P. et al. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF // Gastroenterology. 2017. Vol. 52. Suppl. 1. P. S596.
22. Tsai T.F., Ho V., Song M. et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection // Br. J. Dermatol. 2012. Vol. 167. № 5. P. 1145–1152.
23. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориагический артрит, болезнь Крона) // Современная ревматология. 2018. № 12 (3). С. 4–18.
24. Armuzzi A., Ardizzone S., Biancone L. et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease // Expert Opin. Dig. Liver Dis. 2018. Vol. 50. № 2. P. 653–660.
25. Danese S., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L. Positioning ustekinumab in Crohn's disease: from clinical evidence to clinical practice // J. Crohns Colitis. 2017. Vol. 11. № 10. P. 1258–1266.

Effectiveness of Ustekinumab in Crohn's Disease after Therapy with TNF-alpha Blockers and Integrin Alpha-4-Beta-7 Inhibitor. Clinical Observation

O.V. Knyazev, MD, PhD¹, A.V. Kagramanova, PhD¹, T.V. Shkurko, PhD^{1,2}, A.A. Lishchinskaya, PhD¹, N.G. Samsonova, PhD¹, M.Yu. Zvyaglova¹, I.A. Li, MD, PhD¹, A.I. Parfyonov, MD, PhD, Prof.¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

²Research Institute of Health Organization and Medical Management

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

Despite the full scope of drug therapy performed in accordance with the recommended algorithm, the effectiveness of some genetically engineered biologic drugs (GEBD) may decrease over time. Repeated administration of GEBD with the same (anti-TNF-alpha) and even different (anti-alpha-4-beta-7-integrin) mechanism of action is less effective than the first administration of the drug. The clinical example shows the effectiveness of Ustekinumab in the progressive and difficult to control course of Crohn's disease. The drug can be used in the case of the resistance to drugs of anti-TNF-alpha and anti-alpha-4-beta-7-integrin.

Key words: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ustekinumab



Устекинумаб при болезни Крона с перианальными проявлениями и псориазоподобными изменениями кожи, индуцированными анти-ФНО-терапией

М.В. Шапина, к.м.н., С.С. Белоус

Адрес для переписки: Марина Владимировна Шапина, shapina.mv@yandex.ru

Для цитирования: Шапина М.В., Белоус С.С. Устекинумаб при болезни Крона с перианальными проявлениями и псориазоподобными изменениями кожи, индуцированными анти-ФНО-терапией // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 54–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-54-59

Перианальные проявления болезни Крона (БК) относятся к основным факторам плохого прогноза дальнейшего течения заболевания и нередко требуют назначения генно-инженерных биологических препаратов из-за неэффективности стандартной консервативной терапии иммуносупрессорами. Наибольшей доказанной эффективностью в отношении перианальной БК характеризуются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Однако терапия этими лекарственными средствами может сопровождаться нежелательными явлениями, такими как псориаз или псориазоподобные изменения кожи, что требует отмены лечения. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий эффективность устекинумаба после развития указанных осложнений у пациентки с БК.

Ключевые слова: болезнь Крона, перианальные проявления, псориазоподобные изменения кожи, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, устекинумаб

Введение

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. По разным данным, перианальные проявления регистри-

руются в 25–54% случаев и нередко требуют более агрессивной консервативной терапии в сочетании с хирургическими методами [2–4]. Одним из наиболее эффективных методов консервативного лечения пациентов с перианальной БК считается биологическая терапия с применением ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа [4, 5]. Одна-

ко их назначение сопряжено с риском развития нежелательных явлений, в частности псориаза или псориазоподобных изменений кожи. Возникновение таких реакций требует коррекции терапии, обычно в виде отмены препарата, и усложняет дальнейший выбор схемы адекватного лечения обоих состояний – БК и псориаза [6]. Препарат устекинумаб показал долгосрочную эффективность и безопасность у пациентов не только с псориазом, псориазоподобным артритом, но и с БК [7–9]. На текущий момент достаточных данных в отношении эффективности устекинумаба при перианальных проявлениях БК нет.

Клинический случай

Пациентка Я., 21 год, в феврале 2018 г. отметила появление болей в животе. Данные эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС): острые эрозии антрального отдела желудка, поверхностный гастрит. Пациентка принимала препарат висмута и ингибитор протонной помпы (ИПП) с клиническим улучшением. В дальнейшем симптомы абдоминальной боли

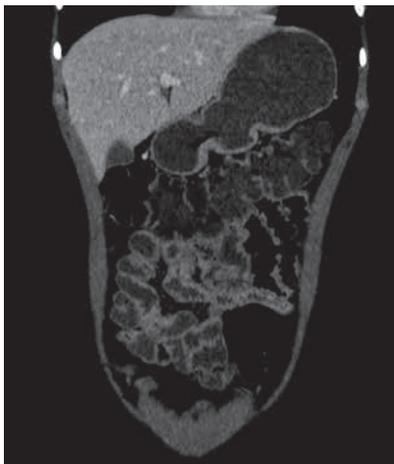


Рис. 1. КТ-энтерография (июль 2018 г.): сегментарное поражение тонкой кишки

стали нарастать, появились запоры и, как следствие, отеки геморроидальных узлов. Назначенная проктологом терапия диосмином существенного улучшения самочувствия не дала. Пациентка повторно обратилась за медицинской помощью. При осмотре был установлен диагноз острого заднего подковообразного парапроктита.

19 апреля 2018 г. выполнена операция в объеме вскрытия и дренирования абсцесса, некрэктомии. В анализах крови обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 108 г/л. В послеоперационном периоде беспокоили боли в области операционной раны, незаживающая рана. Боль в животе не прекращалась, и 28 мая 2018 г. была выполнена контрольная ЭГДС: картина эрозий желудка и эзофагита. Повторно назначена терапия ИПП и препаратом висмута. По поводу длительно незаживающей раны промежности пациентка была направлена в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Илеоколоноскопия, проведенная в центре 16 июля 2018 г., показала единичные эрозии терминального отдела подвздошной кишки. Во всех отделах толстой кишки грубой органической патологии не выявлено.

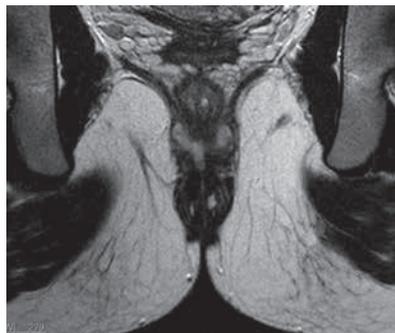


Рис. 2. МРТ малого таза (февраль 2019 г.): множественные свищи прямой кишки с затеками

20 июля 2018 г. выполнена компьютерная томография тонкой кишки (КТ-энтерография): картина БК с сегментарным поражением тонкой кишки, фаза активного воспалительного процесса (рис. 1).

В связи с поражением тощей и подвздошной кишок, наличием перианальных проявлений, с учетом фертильного возраста пациентке назначили цертолизумаба пэгол 400 мг подкожно в стандартном режиме введения. 13 августа 2018 г. выполнено первое введение индукционного курса биологического препарата.

При контрольном обследовании в феврале 2019 г. констатирована медикаментозная ремиссия в тонкой кишке, по данным илеоколоноскопии и магнитно-резонансного исследования тонкой кишки (МР-энтерографии), на фоне проводимой терапии биологическим препаратом цертолизумаба пэгол 400 мг. Однако, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза, на уровне верхней трети анального канала на 6 часах по условному циферблату определены внутреннее свищевое отверстие и отходящий от него подслизистый затек в стенке прямой кишки на 3 часах размером 0,5 см. Визуализируются ретроректальный затек на уровне пуборектальной петли на 3–9 часах шириной 0,5 см, трансфинктерный затек на 5–6 часах размером 0,6 см (рис. 2). Трансректальное ультразвуковое исследо-

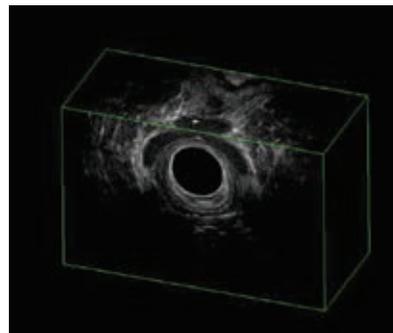


Рис. 3. Трансректальное УЗИ (февраль 2019 г.): задний неполный подковообразный свищ прямой кишки с подслизистым затеком

вание (УЗИ) показало УЗ-признаки высокого заднего неполного подковообразного свища прямой кишки с подслизистым затеком (рис. 3).

Пациентка была направлена на консультацию колопроктолога. При осмотре перианальная область по задней полуокружности деформирована, определен подковообразный послеоперационный рубец. Пальцевое ректальное исследование умеренно болезненное, палец свободно проходим, тонус сфинктера и волевые усилия удовлетворительные. На 7 часах по условному циферблату определяется воронкообразное углубление, справа и слева (на 8 и 4–5 часах) – затеки. С учетом данных МРТ органов малого таза и трансректального УЗИ показаний к хирургическому лечению нет. Рекомендовано продолжить консервативную терапию с добавлением суппозиторий с метронидазолом и оценкой эффективности терапии через два-три месяца.

Пациентка продолжила биологическую терапию цертолизумаба пэголом 400 мг подкожно каждые четыре недели.

В июне 2019 г. на фоне введения препарата появились высыпания на коже верхних и нижних конечностей (рис. 4).

Пациентку направили на лечение в дерматологический стационар. В связи с развитием кожных изменений на фоне терапии анти-ФНО-препаратом рекомен-



Рис. 4. Псориазоподобные изменения на коже ладони, стопы, голени (июнь 2019 г.)

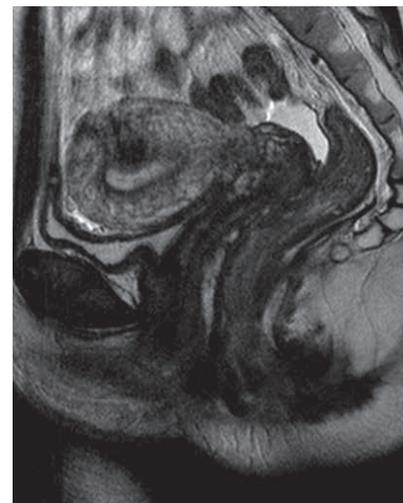


Рис. 5. МРТ малого таза (июль 2019 г.): свищи прямой кишки с затеками

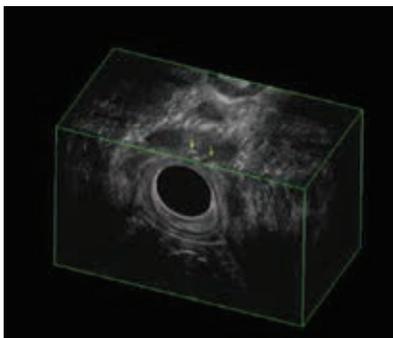


Рис. 6. Трансректальное УЗИ (июль 2019 г.): подковообразный свищ прямой кишки



Рис. 7. Илеоколоноскопия (ноябрь 2019 г.): единичные афты в терминальном отделе подвздошной кишки



Рис. 8. МРТ малого таза (ноябрь 2019 г.): рубцовые изменения анального канала и прямой кишки

довано биологический препарат заменить препаратом другого класса – устекинумабом. В июле 2019 г. в условиях ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» проведено контрольное обследование. Илеоколоноскопия показала афты терминального отдела подвздошной кишки. КТ-энтерография: картина БК в форме илеита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, фаза минимальной степени активности воспалительного процесса. МРТ малого таза: на уровне верхней трети анального канала на 6 часах – внутреннее свищевое отверстие, от которого отходят подслизистый затек в стенке прямой кишки на 3 часах размером 0,5 см и ретроректальный затек

на уровне пуборектальной петли на 2–10 часах шириной 0,5 см (рис. 5). Трансректальное УЗИ: УЗ-признаки высокого заднего неполного внутреннего подковообразного свища прямой кишки с затеками по ходу ножек леватора, без отрицательной динамики по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 6). С учетом адекватного дренирования свищевых ходов хирургическое лечение не показано. Противопоказаний к проведению биологической терапии устекинумабом нет. В августе 2019 г. выполнено первое и второе введение индукционного курса (в дозе, рекомендованной для лечения псориаза, – 45 мг подкожно на нулевой и четвертой неде-

лях и далее каждые 12 недель) с выраженным положительным эффектом в виде исчезновения всех кожных изменений после второго введения. Однако пациентка отметила увеличение объема слизисто-гнойного отделяемого из прямой кишки. В ноябре 2019 г. повторно проведено обследование в условиях центра. Илеоколоноскопия: единичные афты в терминальном отделе подвздошной кишки (рис. 7). МР-энтерография: признаков активности воспаления в тонкой кишке не выявлено. МРТ малого таза: рубцовые изменения анального канала и прямой кишки (рис. 8). Трансректальное УЗИ: УЗ-признаки заднего высокого неполного внутреннего свища прямой кишки

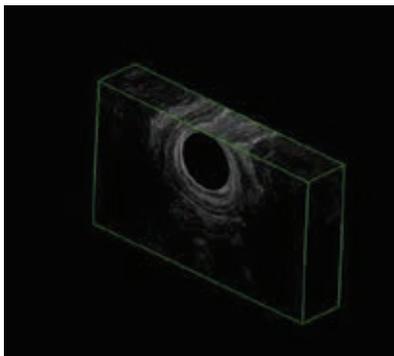


Рис. 9. Трансректальное УЗИ (ноябрь 2019 г.): неполный внутренний свищ прямой кишки с наличием спавшегося облитерированного затека

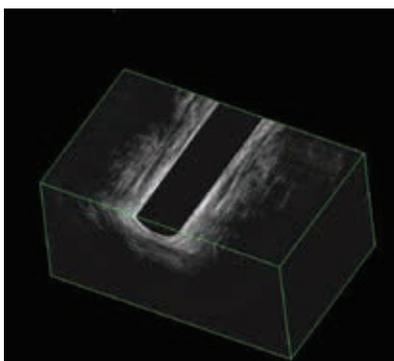


Рис. 10. Трансректальное УЗИ (февраль 2020 г.): патологические полости и свищевые ходы не выявлены

с наличием спавшегося облитерированного затека (рис. 9).

Рекомендовано продолжить терапию устекинумабом, но дозу оптимизировать до адекватной для лечения БК – 90 мг каждые 12 недель.

На фоне проводимой терапии состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным, жалобы отсутствовали.

Контрольное обследование проведено в феврале 2020 г. КТ-энтерография: во всех отделах тонкой кишки участков утолщения кишечной стенки и повышенного накопления контрастного вещества не выявлено. МРТ малого таза: рубцовые изменения анального канала и прямой кишки. УЗИ кишечника и трансректальное УЗИ: петли тонкой кишки не расширены, прослеживается ритмичная пе-

ристальтика. Стенка терминального отдела подвздошной кишки не утолщена – 1,8 мм, структура не нарушена, при энергетической доплерографии – без патологической васкуляризации. Стенки тонкой кишки на остальных доступных для осмотра участках не утолщены, структура сохранна. Ободочная кишка не расширена, до правого изгиба представлена гаустрами длиной до 18 мм, пневматизирована.

Стенки ободочной кишки не утолщены, 2–3 мм, структура не нарушена, при доплерографии патологическая васкуляризация не определена. Ректальный датчик частотой 10 МГц введен на расстояние 10 см от края ануса. Стенка не утолщена – 2–3 мм за счет всех слоев, более выражен подслизистый, структура не нарушена, при энергетической доплерографии – без патологической васкуляризации. В параректальной клетчатке увеличенные лимфоузлы не визуализируются. Хирургическая длина анального канала – 40 мм. Дифференцируется внутренний сфинктер толщиной 2 мм на 6 часах условного циферблата, склеротический измененный, наружный – 9 мм. Эпителиально-подэпителиальная выстилка не утолщена, средней эхогенности. Определяемая ранее полость на текущий момент не дифференцируется. УЗ-признаков активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишках во время исследования не выявлено. Определяемая ранее ишиоанальная полость более не дифференцируется (рис. 10). Илеоколоноскопия: колоноскоп проведен в купол слепой кишки и далее в тонкую кишку на 10 см. Просвет осмотренной части тонкой кишки не изменен, складки мелкие, перистальтика прослеживается, слизистая оболочка розовая, бархатистая. Просвет толстой кишки во всех отделах не изменен, складки выражены, тонус кишки нормальный, перистальтика активная. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечной ободочной, нисхо-

дящей, сигмовидной и прямой кишок розовая, сосудистый рисунок четкий.

С учетом выраженной положительной динамики со стороны перианальных проявлений за период наблюдения (с марта 2019 г.) пациентка в хирургическом лечении не нуждается. Рекомендовано продолжить консервативную терапию устекинумабом 90 мг подкожно каждые 12 недель.

Обсуждение

Развитие перианальных явлений на фоне БК усложняет ведение пациентов. С одной стороны, свищи плохо поддаются базисной терапии иммуносупрессорами и требуют более агрессивного лечения. С другой, для проведения необходимой консервативной терапии требуется хирургическое вмешательство для обеспечения адекватного дренирования гнойных затеков, если таковые имеются [3–5]. В сочетании с хирургией или без нее наиболее эффективным считается применение ингибиторов ФНО-альфа [7]. Однако в публикациях все чаще встречается информация о кожных побочных эффектах, обусловленных применением препаратов анти-ФНО-альфа. В частности, псориаз и псориазоподобные поражения вызывают особую озабоченность, поскольку ингибиторы ФНО-альфа также используются при лечении псориаза [6]. Частота встречаемости этого явления, по данным литературы, варьируется от 1,7 до 10% [8–12]. Ведение пациентов с такими кожными поражениями усложняется из-за необходимости отмены анти-ФНО-альфа и недостатка других терапевтических вариантов. Не случайно оптимизация современных местных и системных методов терапии и включение в схему лечения новых терапевтических агентов представляют большой интерес. Ранее в отсутствие других классов биологических препаратов при псориазоподобных пора-



жениях использовали только местные (глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы кальциневрина и антибиотики) или системные препараты (фототерапия, ацитретин, ГКС и антибиотики) [6]. С появлением в арсенале врачей устекинумаба, недавно одобренного для лечения БК, терапевтические опции для пациентов с непереносимостью ингибиторов ФНО-альфа расширились. Одно из преимуществ данного препарата – эффективность при псориазе и БК [13].

В многоцентровом исследовании с участием 70 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и сочетанным псориазом или псориагическим артритом эффективность устекинумаба в достижении клинической ремиссии составила 84,7% через шесть месяцев терапии [14].

В рассмотренном клиническом случае при выборе терапии возникли сложности по двум направлениям. Во-первых, имела место недостаточная эффективность в отношении ремиссии БК (сохранились минимальная активность в тонкой кишке, свищи прямой кишки). Во-вторых, развилось нежелательное явление на цертолизумаба пэгол в виде псориазоподобного поражения кожи. Как известно, назначение второго анти-ФНО-препарата при неэффективности первого менее эффективно, чем смена препарата одного класса на препарат другого класса [15]. Кроме того, кожные проявления, индуцированные одним ингибитором ФНО-альфа, препятствуют назначению другого, поскольку данная парадоксальная реакция

касается не конкретного биологического препарата, а всего класса препаратов. Из других классов биологических препаратов на сегодняшний день для лечения БК зарегистрированы ведолизумаб и устекинумаб. Однако ведолизумаб считается селективным препаратом и не показан при псориазе. На фоне терапии ведолизумабом положительная динамика в отношении кожных проявлений возможна [16], но скорее всего она связана с прекращением воздействия ингибитора ФНО-альфа и зависит от степени выраженности кожных проявлений. При выборе препарата для пациентки Я. учитывалась активная перианальная БК. В отношении обоих препаратов данные об эффективности заживления свищей ограничены. Недавний метаанализ, посвященный оценке терапии перианальных проявлений БК, включал публикации, касающиеся эффективности препаратов анти-ФНО-альфа, и несколько статей по устекинумабу и ведолизумабу [7]. Показано, что кроме препаратов анти-ФНО-альфа как наиболее эффективных при перианальной БК применение ведолизумаба имеет низкую доказательность, применение устекинумаба – среднюю.

Был проведен ряд исследований в небольших когортах пациентов. Например, P. Wils и соавт. (исследование GETAID) описали французскую когорту больных – девять пациентов с перианальными проявлениями. Восемь (89%) из них продемонстрировали клинический ответ через три месяца после лечения устекинумабом [17].

В исследованиях с участием других когорт больных получены аналогичные результаты. Речь, в частности, идет об испанской (61% пациентов с улучшением перианальных проявлений) [18] и двух канадских когортах. Результаты, полученные в этих группах больных, свидетельствуют об эффективности устекинумаба при перианальных свищах с диапазоном показателей от 49 до 69% [19].

В будущем оптимизировать подходы к терапии пациентов с перианальными проявлениями БК позволит накопленный опыт применения разных классов биологических препаратов.

Заключение

Нежелательные реакции в виде псориазоподобного поражения кожи при использовании препаратов анти-ФНО-альфа – явление не редкое. Однако до сих пор подходы к ведению больных с такими нежелательными явлениями ограничены, особенно когда тяжесть БК не позволяет прекратить биологическую терапию.

В рекомендациях Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита указано на возможность применения устекинумаба при медикаментозно индуцированном псориазе на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа [20]. Приведенный клинический случай свидетельствует об оптимальной, с нашей точки зрения, схеме лечения с применением устекинумаба. Препарат продемонстрировал эффективность при сочетанной патологии и хорошую переносимость. ☺

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Болезнь Крона. Клинические рекомендации // Колопроктология. 2020. Т. 19. № 2. С. 8–39.
2. Шукина О.Б. Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия // Фарматека. 2008. № 13. С. 22–30.
3. Gecse K.B., Bemelman W., Kamm M.A. et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease // Gut. 2014. Vol. 63. № 9. P. 1381–1392.
4. Steinhart A.H., Panaccione R., Targownik L. et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus // Inflamm. Bowel Dis. 2019. Vol. 25. № 1. P. 1–13.



5. *Truong A., Zaghiyan K., Fleshner P.* Anorectal Crohn's disease // *Surg. Clin. North Am.* 2019. Vol. 99. № 6. P. 1151–1162.
6. *Melo F.J., Magina S.* Clinical management of anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review // *Int. J. Dermatol.* 2018. Vol. 57. № 12. P. 1521–1532.
7. *Lee M.J., Parker C.E., Taylor S.R. et al.* Efficacy of medical therapies for fistulizing Crohn's disease: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 12. P. 1879–1892.
8. *Weizman A.V., Sharma R., Afzal N.M. et al.* Stricturing and fistulizing Crohn's disease is associated with anti-tumor necrosis factor-induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease // *Dig. Dis. Sci.* 2018. Vol. 63. № 9. P. 2430–2438.
9. *Bae J.M., Lee H.H., Lee B.I. et al.* Incidence of psoriasiform diseases secondary to tumour necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 48. № 2. P. 196–205.
10. *Peer F.C., Miller A., Pavli P., Subramaniam K.* Paradoxical psoriasiform reactions of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients // *Intern. Med. J.* 2017. Vol. 47. № 12. P. 1445–1448.
11. *Guerra I., Pérez-Jeldres T., Iborra M. et al.* Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study // *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22. № 4. P. 894–901.
12. *Fréling E., Baumann C., Cuny J.F. et al.* Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience // *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. № 8. P. 1186–1196.
13. *Whitlock S.M., Enos C.W., Armstrong A.W. et al.* Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. Vol. 78. № 2. P. 383–394.
14. *Pugliese D., Daperno M., Fiorino G. et al.* Real-life effectiveness of ustekinumab in inflammatory bowel disease patients with concomitant psoriasis or psoriatic arthritis: an IG-IBD study // *Dig. Liver Dis.* 2019. Vol. 51. № 7. P. 972–977.
15. *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.
16. *Pijls P.A., Gilissen L.P.* Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects // *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48. № 11. P. 1391–1393.
17. *Wils P., Bouhnik Y., Michetti P. et al.* Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. № 2. P. 242–250.e1–2.
18. *Khorrami S., Ginard D., Marin-Jimenez I. et al.* Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort // *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22. № 7. P. 1662–1669.
19. *Kopylov U., Afif W., Cohen A. et al.* Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease – the McGill experience // *J. Crohns Colitis.* 2014. Vol. 8. № 11. P. 1516–1522.
20. *Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. et al.* The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *J. Crohns Colitis.* 2016. Vol. 10. № 3. P. 239–254.

Ustekinumab for Crohn's Disease with Perianal Manifestations and Psoriasis-Like Skin Changes Induced by Anti-TNF Therapy

M.V. Shapina, PhD, S.S. Belous

A.N. Ryzhykh National Medical Research Center of Coloproctology

Contact person: Marina V. Shapina, shapina.mv@yandex.ru

Perianal manifestations of Crohn's disease (CD) are the main factors of poor prognosis of the disease further course and often require the prescription of genetically engineered biological drugs due to the ineffectiveness of standard conservative immunosuppressors' therapy. The greatest proven effectiveness for perianal CD are shown by inhibitors of tumor necrosis factor alpha. However, therapy with these drugs may be accompanied by undesirable phenomena, such as psoriasis or psoriasis-like skin changes, which requires the cancellation of treatment. The article presents the clinical case demonstrating the effectiveness of ustekinumab after the development of these complications in a patient with CD.

Key words: Crohn's disease, perianal manifestations, psoriasis-like skin changes, tumor necrosis factor alpha inhibitors, ustekinumab



¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

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

³ Тверской государственный медицинский университет

Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении

Ю.А. Кучерявый, к.м.н.¹, М.А. Кирюкова², Е.А. Дубцова, д.м.н.², Д.С. Бордин, д.м.н., проф.¹⁻³

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

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Кирюкова М.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С. Клинические рекомендации АСГ-2020 по диагностике и лечению хронического панкреатита: обзор ключевых положений в практическом преломлении // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 60–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-60-72

В последние годы был опубликован ряд международных согласительных документов и рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита: в 2017 г. – панъевропейский консенсус НаPanEU, в 2018 г. – международный консенсус по панкреатиту минимальных изменений, в 2020 г. – клинические рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов. В статье проанализированы основные положения указанных рекомендаций и возможности их адаптации к российской клинической практике.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение, препараты панкреатина

Введение

Два минувших десятилетия с прорывом в генетике и иммунологии, совершенствованием диагностики заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и консолидацией усилий экспертов разных специальностей в создании клинических рекомендаций изменили представления о хроническом панкреатите (ХП). Результаты ряда экспериментальных исследований последних лет позволили переосмыслить патогенез болезни, что способствовало проведению новых рандомизиро-

ванных клинических исследований (РКИ) при ХП [1].

Наиболее приемлемым вариантом адаптации инновационных научных данных к условиям реальной клинической практики считается создание согласительных документов (гайдлайнов и консенсусов). Следует отметить, что российская гастроэнтерологическая общественность не осталась в стороне и разработала серию важнейших документов [2–4]. Аналогичные клинические рекомендации опубликованы в разных регио-

нах мира. Речь, в частности, идет о панъевропейском консенсусе (НаPanEU, 2017), обобщившем международный опыт [5], международном консенсусе по панкреатиту минимальных изменений [6] и предмете нашего аналитического интереса – недавно вышедших в свет клинических рекомендациях Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – АСГ) [7]. Обновление клинических рекомендаций, основанных на современных научно обоснованных данных, по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения ХП требует анализа и адаптации к российской клинической практике. Данная статья призвана помочь практикующим врачам в повседневной работе.

Этиология и классификация ХП

Ключевое положение: у пациентов с клинической симптоматикой ХП должны быть оценены все возможные факторы риска, что позволит понять механизмы патогенеза и значение изменяемых и неизменяемых факторов риска, определить



потенциальные цели для лечения и прогноз заболевания.

РКИ, систематических обзоров и метаанализов очередности проведения исследований для определения этиологии ХП не проводилось [7]. Для классификации этиологических форм ХП целесообразно использовать систему TIGAR-O (Т – токсические и метаболические факторы, I – идиопатический, G – генетический/наследственный, A – аутоиммунный, R – рецидивирующий острый или тяжелый панкреатит, O – обструктивный панкреатит) [8]. Эта система доказала свою состоятельность в многочисленных международных исследованиях, отражена в большинстве консенсусных документов, в том числе российских клинических рекомендациях [2], и после недавнего пересмотра дополнена данными, полученными за последние 20 лет [7]. Близкая система классификации M-ANNHEIM рассматривает ХП как заболевание, в большинстве случаев характеризующееся множественными (M – multiple risk factors) факторами риска – потреблением алкоголя (A) и никотина (N), воздействием пищевых (Nutrition) и наследственных (Hereditary) факторов, протоковых изменений с затруднением оттока (E – efferent duct factors), иммунологических (I) факторов, редких метаболических и других (M – miscellaneous) факторов. Кроме того, в данной системе содержится информация об активности и стадии заболевания, которая используется для оценки влияния и взаимодействия различных факторов риска на течение ХП [9]. В панъевропейском консенсусе предусмотрен более строгий подход к выбору этиологической классификации ХП. Эксперты отмечают, что имеющиеся системы классифицирования еще предстоит изучить в рамках РКИ с конечными точками заболеваемости и смертности [5]. Первоначальный подход к обследованию пациентов с подозрением на ХП и связанные с ним заболевания заключается в том, что наряду с лабораторными тестами проводятся тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. История заболевания должна включать предыдущие даты и количество эпизо-

дов острого панкреатита (ОП), дату манифестации сахарного диабета (СД), если он был диагностирован, симптомы мальдигестии и нутритивной недостаточности, в том числе снижение веса, состояние костной системы (например, переломы). Сбор наследственного анамнеза должен распространяться по меньшей мере на родственников третьей степени и включать вопросы о панкреатите, муковисцидозе, СД и раке поджелудочной железы (РПЖ). Необходимо прояснить вопросы, касающиеся потребления алкоголя, курения, приема медицинских препаратов, анализировать потенциальное воздействие диеты и особенности питания, детализировать тип СД, оценивать доступные биомаркеры в сыворотке крови – уровень сывороточного кальция и триглицеридов, жирорастворимых витаминов. Данные методов визуализации также используются для выявления потенциальных причин обструкции протоков ПЖ, в частности анатомических особенностей развития, кальцинатов, опухолей и др. Обязательно рассматриваются дифференциальный диагноз для ХП, включая аутоиммунное воспаление, воспаление и фиброз клеток островков Лангерганса на фоне длительного СД, заболевания почек, вторично влияющие на ПЖ, прием препаратов, воздействующих на иммунную систему (например, циклоспорин), возрастная атрофия или фиброз ПЖ, внутрипротоковые папиллярно-муцинозные неоплазии, цистаденома ацинарных клеток, десмопластическая реакция на неоплазии ПЖ и др. [6, 7]. Следует отметить, что в разделе «Этиология» панъевропейского консенсуса также рекомендуется определять скрытую приверженность алкоголю (например, с помощью вопросника AUDIT) и уровень фосфатидилэтанола в крови [5], при идиопатическом ХП не забывать о возможности аутоиммунного панкреатита (АИП), когда определяются повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина (Ig) G4, наличие аутоантител к лактоферрину и карбоангидразе, типичные признаки АИП при использовании методик визуализации [10, 11].

Рекомендация: *пациентам, особенно молодого возраста, с клиническими признаками ХП или связанных с ним заболеваний, этиология которых неясна, рекомендуется проведение генетического тестирования (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).*

Генетическое тестирование показано в случае неясной этиологии,отягощенного наследственного анамнеза в отношении заболеваний ПЖ, сохранения активности болезни после терапевтического вмешательства (например, рецидивирующий ОП после ревизии желчных протоков), а также в том случае, если возраст пациента менее 35 лет. За последние 20 лет выявлено несколько генов, связанных с ХП. Однако РКИ, систематических обзоров и метаанализов целесообразности назначения пациентам с идиопатическим ХП генетического тестирования не существует [7]. Для практикующих врачей доступна серия публикаций на русском языке о наследственных факторах ХП [12, 13], что позволило нам подробно не останавливаться на генетических аспектах в данной статье. Наиболее важными генетическими факторами риска являются изменения генов катионного трипсинагена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1) и карбоксипептидазы A1 (CPA1). На генетическую предрасположенность указывают также муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR), химотрипсиноген C (CTRC) и карбоксиэстролипаза (CEL) [1, 5, 12].

Генетическое тестирование не только позволяет врачу понять патофизиологию болезни, но также дает пациенту возможность планирования семьи и/или проведения генетического обследования его кровных родственников. Кроме того, такое тестирование несет в себе важную прогностическую информацию, например, о необходимости более радикального лечения персистирующего или тяжелого наследственного ХП (тотальная панкреатэктомия) из-за высокого риска развития рака ПЖ. Для пациентов с ХП на продвинутой стадии значение генетического тестирования не так велико,



поскольку лежащие в основе ХП воспалительные процессы уже необратимо разрушили ПЖ [7]. Таким образом, пациенты с идиопатическим ХП должны проходить анализ по меньшей мере на мутации генов PRSS1, SPINK1, CFTR и CTSC, хотя существуют расширенные панели диагностики мутаций в более чем десяти генах восприимчивости и генах-модификаторах, генах гипертриглицеридемии, а также для оценки фармакогенетики [7].

Течение и клинические симптомы ХП

Ключевое положение: верификация механизмов, лежащих в основе воспаления ПЖ, необходима для прогноза прогрессирования ХП.

К основным клиническим проявлениям ХП относятся упорные абдоминальные боли, симптомы мальдигестии, нарушения нутритивного статуса с дефицитом жирорастворимых витаминов, остеопорозом, симптомы панкреатогенного СД. На этой стадии заболевание необратимо, профилактика или восстановительная терапия невозможны. РКИ, систематических обзоров и метаанализов, оценивающих особенности клинических проявлений и специфику течения ХП, не проводилось [7].

Накопленные к настоящему времени данные исследований подтверждают, что около 60% случаев ХП развиваются после ОП и рецидивирующих ОП. Вместе с тем только около 10% ОП и 30% рецидивирующих ОП прогрессируют до ХП. В рамках этих исследований основную роль играет этиология: прогрессирование от ОП до ХП при алкогольной этиологии происходит в два раза быстрее, чем при наследственном или идиопатическом ХП, и в пять раз быстрее, чем при билиарном ОП [14]. АИП может характеризоваться ярким воспалением с быстрой индукцией необратимого фиброза и панкреатической недостаточности [11].

Ранее предполагалось, что интенсивность абдоминальной боли при ХП, особенно у пациентов с алкогольным генезом заболевания, со временем снижается [15]. Тем не менее эта гипотеза в последующих

наблюдательных когортных исследованиях не подтвердилась. Было установлено, что боль при ХП не исчезает и «не выгорает» с течением времени [16].

Дефицит жирорастворимых витаминов, обусловленный сокращением объема принимаемой пищи из-за постпрандиального усиления боли в животе и мальабсорбции вследствие сниженной выработки ферментов ПЖ, наблюдается у значительной части пациентов с ХП. РКИ, систематических обзоров и метаанализов, оценивающих этиологию ХП и развитие дефицита жирорастворимых витаминов, не проводилось [7]. В нескольких крупных исследованиях показано, что распространенность внешне-секреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) колеблется от 40 до 75% [17, 18]. Риск ВНПЖ наиболее высок у лиц с ХП, вызванным употреблением алкоголя и/или табакокурением, а также при фиброкалькулезном (тропическом) панкреатите [7].

Риск развития аденокарциномы ПЖ у пациентов с ХП выше, чем в общей популяции, но, вероятно, намного ниже, чем сообщалось ранее. Последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с адекватно оцененными вариантами полиморфизма генов, позволяющими отнести их к группе риска ХП, риск развития аденокарциномы ПЖ в течение жизни составляет от 5 до 10% [19].

Ключевое положение: развитие СД при ХП скорее всего связано с продолжительностью болезни, хотя другие этиологические факторы, такие как индекс массы тела и табакокурение, могут повышать данный риск.

Связь между риском развития эндокринной недостаточности ПЖ (СД типа 3с) и какой-либо этиологией ХП не установлена [20]. Наиболее важным фактором риска, вероятно, является длительность течения ХП. Табакокурение также способно вносить вклад в развитие СД [21, 22]. РКИ, систематических обзоров и метаанализов, оценивающих риск развития эндокринной недостаточности ПЖ у пациентов с ХП, не проводилось. Пациенты с ожирением чаще имеют СД 2-го типа,

а у лиц с прогрессирующим ХП из-за уменьшения количества островковых клеток обычно наблюдаются низкий индекс массы тела и СД типа 3с. Впервые выявленный СД на фоне снижения массы тела является потенциальным симптомом протоковой аденокарциномы ПЖ [23].

Диагностика ХП

Рекомендация: в диагностике ХП рекомендуется использовать компьютерную томографию (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) как метод первой линии. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) ввиду инвазивности и низкой специфичности должна применяться только в том случае, если после проведения перекрестной визуализации диагноз остался неуточненным (сильная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Верификация ХП остается сложной задачей, поскольку до сих пор не определен золотой стандарт установления диагноза. Нередко диагноз устанавливается на поздней стадии длительно существующего повреждения паренхимы и протоков ПЖ, которое приводит к необратимым морфологическим изменениям и становится причиной различных клинических проявлений. У пациентов с типичными клиническими симптомами воспалительных изменений ПЖ (например, перенесенный ранее эпизод ОП, наличие характерной боли и/или мальдигестии) с известными генетическими факторами и/или факторами риска окружающей среды при диагностике ХП в первую очередь должна использоваться именно КТ/МРТ в силу повсеместной доступности, воспроизводимости и более высокой информативности по сравнению с другими методами визуализации. Инвазивность и существенно меньшая доступность ЭУС, а также необходимость применения специфических диагностических критериев позволяют рекомендовать ЭУС для диагностики ХП, только если диагноз не подтвержден после КТ/МРТ-диагностики [7].

РКИ, посвященных сравнению диагностической точности КТ/МРТ и ЭУС в целях верификации ХП, не проводилось. Это объясняется тем,



что тестовые характеристики диагностических исследований обычно невыполнимы в рамках РКИ. Наиболее убедительные доказательные данные получены при проведении систематического обзора и метаанализа 43 исследований, включивших 3460 пациентов с предполагаемым ХП. Так, чувствительность ЭУС, МРТ и КТ достоверно не отличалась [24]: 81% (95%-й доверительный интервал (ДИ) 70–89), 78% (95% ДИ 69–85), 75% (95% ДИ 66–83) соответственно.

Специфичность для ЭУС (90%; 95% ДИ 82–95), ЭРХПГ (94%; 95% ДИ 87–98), КТ (91%; 95% ДИ 81–96), МРТ (96%; 95% ДИ 90–98) и трансабдоминального ультразвукового исследования (т-УЗИ) (98%; 95% ДИ 89–100) была также сопоставима [24]. Этот метаанализ имел некоторые ограничения, поскольку не во всех исследованиях проводился морфологический анализ в качестве золотого стандарта определения типа воспаления для сравнения результатов.

Следует также отметить, что ЭРХПГ сегодня не рассматривается в качестве диагностического исследования при ХП ввиду значимой инвазивности, локальной малодоступности, высокой стоимости [2, 5]. Результаты метаанализа согласуются с положениями ранее опубликованных немецких клинических рекомендаций S3 [25].

Критерии ХП подразделяют на паренхиматозные и протоковые. Для постановки диагноза ХП обычно используется пороговая сумма из трех-четырех критериев. Поскольку не все критерии одинаково важны, классификация Rosemont предлагает конкретные критерии ЭУС для верификации ХП с указанием их специфической достоверности [26]. По сравнению с гистологическим исследованием, используемым в качестве золотого стандарта, чувствительность ЭУС при диагностике ХП превышала 80%, а специфичность достигала 100% [27].

Для установления диагноза ХП применяются и другие методы визуализации и системы оценки, включая ЭУС с контрастным усилением, ЭРХПГ, т-УЗИ и эластографию ПЖ. Однако качественных РКИ, резуль-

таты которых позволили бы отнести перечисленные исследования к методам диагностики ХП первой линии вместо КТ/МРТ или ЭУС, не существует [7].

Как правило, т-УЗИ органов брюшной полости является первым методом визуализации, применяемым у пациентов с болями в животе и при подозрении на ХП. Эта методика доступна в большинстве учреждений, в том числе для повторных исследований. Риски, присущие другим методам визуализации (рентгеновское облучение и/или контрастные вещества), у данной методики отсутствуют. Чувствительность и специфичность УЗИ (67/98%) ниже таковых КТ (75/91%) и ЭУС (82/91%), что обусловлено зависимостью результатов т-УЗИ от опыта и знаний врача-диагноста, а также затрудненной визуализацией ПЖ при ожирении, метеоризме и др. [28]. Кроме того, т-УЗИ может эффективно использоваться для визуализации осложнений ХП, таких как скопление жидкости, псевдокисты, обострение ХП и псевдоаневризмы. РКИ, посвященные сравнению т-УЗИ и других методов визуализации, отсутствуют. Под контролем этого метода также можно проводить диагностические и терапевтические вмешательства на ПЖ (биопсия, дренирование) [29].

ЭУС с контрастированием способна повысить диагностическую точность у пациентов с ХП с кистозными и солидными очагами в ПЖ [5]. Стандартный В-режим не позволяет дифференцировать псевдотуморозный ХП от рака ПЖ. При контрастировании протоковая аденокарцинома обычно гипоехогенна в артериальной фазе из-за ее слабой васкуляризации, тогда как очаговый ХП обычно демонстрирует контрастное усиление, аналогичное тому, которое наблюдается в окружающей паренхиме ПЖ [30]. При ХП с длительным анамнезом может иметь место гетерогенная гиповаскуляризация вследствие фиброза, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику с раком ПЖ [31].

Таким образом, методы визуализации способны заменить морфологическое исследование. Типич-

ные морфологические изменения в ПЖ – важный компонент диагностики ХП. В отсутствие общепринятого золотого стандарта диагностики ХП и при наличии сложностей с проведением высококачественного и репрезентативного морфологического исследования КТ/МРТ являются для большинства врачей привычным методом и должны использоваться в качестве первичного исследования для диагностики ХП. ЭУС целесообразно проводить, если после КТ/МРТ диагноз остается под вопросом или предполагается «ХП с минимальными изменениями» (ХП без признаков фиброза), который не может быть визуализирован при КТ/МРТ. Поэтому диагностика ХП продолжает базироваться на клинической оценке в сочетании с данными анамнеза заболевания, наличием факторов риска и исключением других заболеваний при дифференциально-диагностическом поиске.

Рекомендация: проводить секретин-стимулированную магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (s-МРХПГ) рекомендуется, когда диагноз ХП после КТ/МРТ или ЭУС не подтвержден, но высоковероятен исходя из клинических данных (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

s-МРХПГ позволяет лучше визуализировать главный и боковые протоки ПЖ за счет стимулирования секреции бикарбонатов протоковым эпителием. Данное явление позволяет также количественно оценить степень заполнения двенадцатиперстной кишки секретом, которая в свою очередь может коррелировать с тяжестью ХП и степенью ВППЖ [5]. Более качественная визуализация главного панкреатического протока и патологически измененных боковых ветвей по сравнению с МРХПГ без контрастирования увеличивает чувствительность диагностики ХП с 77 до 89% [32]. Однако с учетом высокой стоимости метода s-МРХПГ применяют только в том случае, если диагноз не подтвержден при использовании методов диагностики первой линии. РКИ, прицельно оценивающие роль s-МРХПГ в диагностике ХП, отсутствуют. Проведены один



систематический обзор [33], исследование у детей с идиопатическим ХП [34], а также оценка экзокринной функции ПЖ при подозрении на ХП с минимальными изменениями [35]. К сожалению, в России пока секретин недоступен в клинической практике, что позволяет рассматривать данную технологию как перспективную.

Рекомендация: проведение гистологического исследования у пациентов с высоким риском развития ХП предлагается в качестве золотого стандарта диагностики, когда клинические данные и исследования функции ПЖ убедительны, но данные визуализирующих методов исследования не позволяют установить диагноз ХП (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

Когда ХП не может быть верифицирован на основании диагностических критериев КТ/МРТ или ЭУС, рассматривают возможность проведения гистологического исследования биоптата ПЖ. Более безопасное и технически менее сложное выполнение биопсии ПЖ для гистологического исследования стало возможным благодаря распространению тонкоигльной биопсии при ЭУС. Однако чувствительность гистологического исследования для диагностики ХП по сравнению с оценкой визуализирующих методов крайне низка. Верификация диагноза ХП по данным гистологического исследования может быть недостоверна из-за технических погрешностей и осложнений при заборе биопсийного образца, неоднородности воспалительных и фиброзных изменений в ПЖ и субъективной интерпретации результатов морфологом при оценке биоптата [7].

РКИ, систематических обзоров и метаанализов, оценивающих достоверность гистологического исследования в качестве золотого стандарта диагностики ХП, не проводилось. Тем не менее возможность гистологического исследования необходимо рассматривать только у пациентов с высоким риском ХП после того, как клинические, функциональные и визуализационные исследования

не подтвердили диагноз и пациент после всестороннего обсуждения с лечащим врачом целей и рисков процедуры дал информированное согласие на проведение биопсии ПЖ [7]. Наиболее информативным и диагностически ценным при верификации АИП и РПЖ остается гистологическое исследование [11]. **Ключевое положение:** данных о том, что проведение скрининга пациентов с ХП для выявления злокачественных новообразований ПЖ обоснованно, недостаточно.

Качественных данных, подтверждающих обоснованное проведение скрининга злокачественных опухолей ПЖ у всех пациентов, даже с высоким риском развития РПЖ и доказанными генетическими факторами или факторами риска окружающей среды, крайне мало. Несмотря на то что общая распространенность злокачественных новообразований ПЖ у пациентов с ХП выше, РКИ, систематические обзоры и метаанализы обоснованности скрининга злокачественных новообразований ПЖ в этой популяции не проводились [7].

Диагностика ВНПЖ

Ключевое положение: определение функции ПЖ – важный элемент диагностики ВНПЖ, однако ее роль в установлении диагноза ХП является дополнительной.

Каждый пациент с впервые установленным диагнозом ХП должен быть обследован на ВНПЖ. Даже при убедительных морфологических признаках ХП клинические симптомы ВНПЖ не всегда проявляются в момент постановки диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет достоверно исключить экзокринную недостаточность [4]. Низкая чувствительность функциональных тестов для верификации ХП частично связана с большим функциональным резервом ПЖ, когда только значительная потеря функции (обычно >90%) приводит к клинически очевидным проявлениям, таким как стеаторея и потеря азота с калом, а также дефициту витаминов. Однако у ряда пациентов единственным клиническим проявлением поражения панкреатических экзокринных клеток

может быть ВНПЖ, и, конечно, с прогрессированием заболевания степень ВНПЖ может увеличиваться [7]. При этом у пациентов с «компенсированной» ВНПЖ также повышен риск мальнутриции (в частности, жирорастворимых витаминов с соответствующими клиническими последствиями) [5]. Так, при сокращении жира в рационе стеаторея может не наблюдаться [36], поэтому снижение абсорбции жирорастворимых витаминов возможно и в отсутствие стеатореи при легкой и умеренной ВНПЖ [37]. РКИ, систематических обзоров и метаанализов, которые подробно описывали бы применение функциональных тестов ПЖ для диагностики ХП, не существует. Исходя из имеющихся данных, определение функции ПЖ при диагностике ХП должно использоваться только в качестве вспомогательного теста [7]. Тесты оценки функции ПЖ исторически подразделяются на прямые и непрямые. Тип используемого теста зависит от клинической доступности, опыта врачей, переносимости теста пациентом, затрат (таблица) [38, 39].

Оценка распространенности ВНПЖ затруднена, поскольку в исследованиях используются различные методы и стандарты ее диагностики. Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) считается золотым стандартом для диагностики стеатореи при тяжелой ВНПЖ и единственным тестом, утвержденным Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским медицинским агентством для диагностики и динамического контроля эффективности заместительной ферментной терапии в клинических исследованиях [5]. Тем не менее в большинстве исследований в качестве первичного диагностического теста ориентируются на наличие стеатореи либо снижение уровней фекальной эластазы. Ни один из методов не относится к высокоточным и, вероятно, не будет достаточно чувствителен к выявлению клинически значимой мальдигестии. Чаще на практике определяют уровень фекальной эластазы.



Однако необходимо учитывать несколько важных моментов. Точность диагностики ВНПЖ с помощью фекальной эластазы зависит от выбранной нижней границы нормы. В некоторых исследованиях как маркер ВНПЖ использовался уровень эластазы < 200 мкг/г, но этот уровень ассоциируется с высокой вероятностью ложноположительных результатов. Снижение уровня фекальной эластазы < 100 мкг/г имеет более высокую специфичность, но более низкую чувствительность [40, 41]. Тесты на сывороточный трипсин и/или трипсиноген применялись ранее, однако в настоящее время не применяются из-за плохой корреляции с результатами визуализирующих методов обследования [7].

Дыхательный тест с ¹³C-смешанными триглицеридами служит альтернативой тесту на КАЖ – как для диагностики ВНПЖ, так и для оценки эффективности терапии панкреатином в клинической практике, а новые модификации теста могут выявлять легкую и умеренную ВНПЖ. Однако и этот тест имеет ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатической мальабсорбции жира) [42]. Кроме того, он недоступен повсеместно и коммерциализирован только в нескольких европейских странах. В России недоступен из-за отсутствия субстрата для теста (меченых триглицеридов).

Только прямые тесты, требующие забора дуоденального сока в ответ на гормональную стимуляцию (секретином и/или холецистокинином), позволяют количественно оценивать экзокринную секрецию ПЖ и надежно определять наличие ВНПЖ легкой или умеренной степени. На основании этого они и были приняты в качестве стандарта [25]. Ранее эти тесты выполнялись путем введения назодуоденального зонда, хотя уже разработаны и эндоскопические варианты процедуры, которым в настоящее время отдается предпочтение в США и некоторых европейских странах [43]. Однако независимо от того, какой конкретно метод используется для забора секрета двенадцатиперстной

Сравнительная характеристика прямых и непрямых функциональных тестов ПЖ

Тест	Преимущества	Недостатки
<i>Прямые функциональные тесты ПЖ</i>		
Холецистокининовый тест (стимуляция ацинарных клеток с измерением трипсина и/или липазы)	Прямая оценка функции ацинарных клеток Определение легкой ВНПЖ	Обременителен Недоступен повсеместно Необходимо специализированное лабораторное оборудование Дискомфорт пациента, связанный с установкой зонда Дрейлинга Продолжительность теста 2–3 часа
Секретинный тест (стимуляция протоковых клеток с измерением бикарбоната)	Прямая оценка функции протоковых клеток Выполняется эндоскопически Используется автоматический лабораторный анализатор Продолжительность теста 60 минут Измеряется секреторная активность протоков	Недоступен повсеместно Результат подвержен ошибке измерения Риск и стоимость эндоскопии
<i>Непрямые функциональные тесты ПЖ</i>		
Фекальная эластаза-1	Повсеместно доступен Простое выполнение Неинвазивен	Средняя чувствительность Низкая чувствительность при диарее Низкая чувствительность при ВНПЖ легкой степени
Дыхательный тест с ¹³ C-смешанными триглицеридами	Простое выполнение Высокая чувствительность (90%)	Недоступен повсеместно Продолжительность теста 2–3 часа
Трипсиноген/трипсин сывотки	Повсеместно доступен Простое выполнение Неинвазивен Поддается количественному определению для повторной оценки функции	Не строго специфичен к ферментам желудочно-кишечного тракта Повышается при выраженной панкреатической боли

кишки, само обследование является инвазивным, трудоемким и дорогостоящим. Выполняется только в специализированных центрах.

Ключевое положение: пациентам с ХП следует периодически проводить оценку нутритивного статуса, в том числе исследования на остеопороз и дефицит жирорастворимых витаминов.

Пациенты с ХП подвержены риску дефицита жирорастворимых витаминов, а также цинка и магния независимо от того, диагностирована ли у них ВНПЖ [44, 45]. Степень отклонения уровней витаминов и микроэлементов от нормы, вероятно, коррелирует со степенью ВНПЖ. РКИ, систематических обзоров и метаанализов влияния диагностики этих состояний на важные клинические исходы у пациентов с ХП не существует. Не проводились и оригинальные исследования, которые позволили бы оценить роль

изменения диеты исключительно при ХП [7]. Нутритивный статус при ХП оценивают часто. Однако РКИ, систематические обзоры и метаанализы, которые представили бы данные по указанной тактике, отсутствуют. Опубликовано несколько одноцентровых исследований, продемонстрировавших, что у пациентов с ХП повышен риск остеопороза и, как следствие, переломов [46–48]. В РКИ сравнивали эффективность внутримышечного и перорального применения витамина D для лечения его дефицита при ХП. Установлено, что внутримышечное введение более эффективно [49].

Рекомендации АСГ поддерживают регламентированный панъевропейским консенсусом подход к проведению анализов на доказанные маркеры мальнутриции в качестве дополнительного метода выявления ВНПЖ: преальбу-



мин, ретинол-связывающий белок, 25(ОН) холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы (включая сывороточное железо, цинк и магний) [5]. Это согласуется с позицией российских специалистов [1–4, 49–52]. Справедливости ради отметим, что мальнутриция (истощение), вызванная ВНПЖ, не отличается от нарушения питания вследствие других причин, что определяет отсутствие строго специфичных маркеров панкреатогенной мальнутриции [53].

Модификация образа жизни

Рекомендация: пациентам с ХП рекомендуется отказаться от употребления алкоголя (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

РКИ, систематических обзоров и метаанализов, которые оценили бы, влияет ли прекращение употребления алкоголя на развитие и течение абдоминальной боли при ХП, не существует. Тем не менее в нескольких исследованиях «случай – контроль» высказывалось предположение, что прекращение употребления алкоголя уменьшает боль при ХП, но не обязательно замедляет развитие эндокринной или экзокринной недостаточности [54, 55]. Результаты одного РКИ показали, что психологическое консультирование в целях прекращения употребления алкоголя пациентов с приступом алкогольного ОП способно уменьшить количество последующих госпитализаций и приступов боли [56]. Таким образом, пациентам с ХП рекомендуется отказаться от употребления алкоголя, хотя степень, в которой подобный отказ изменяет развитие и течение ХП, неизвестна [7].

Рекомендация: пациентам с ХП рекомендуется отказаться от табакокурения (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

Больным ХП отказаться от курения очень сложно [7]. Бытует мнение, что курение табака является фактором риска развития ХП [57]. Между тем в пользу этого свидетельствуют только результаты одноцентровых исследований [23]. Имеются данные, что клинический эффект дол-

госрочного отказа от курения низок [7]. РКИ, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие, является ли прекращение курения фактором, замедляющим развитие и течение ХП, отсутствуют. Вместе с тем в нескольких исследованиях «случай – контроль» прогрессирование кальцифицирующего панкреатита замедлялось, когда пациенты отказывались от курения сразу после диагностики ХП [58]. Несмотря на то что доказательство эффекта отказа от табакокурения низкого уровня, строгий отказ от курения должен быть краеугольным камнем любой программы лечения пациентов с ХП.

Лечение боли при ХП

Ключевое положение: выполнение плановых интервенционных вмешательств у пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем, следует рассматривать с особой осторожностью. Неотложные или экстренные оперативные вмешательства при осложнениях ХП должны рассматриваться отдельно.

РКИ, систематических обзоров и метаанализов, которые могли бы дать четкие рекомендации по этому вопросу практикующим специалистам, не проводилось. Логично предположить, что пациентам, которые активно наносят себе вред и утяжеляют степень ХП, постоянно злоупотребляя алкоголем, проводить агрессивные эндоскопические или хирургические вмешательства, потенциально требующие повторных операций, опрометчиво. Однако с социальной точки зрения пациенты с ХП, которые продолжают употреблять алкоголь после соответствующего обучения, все еще должны получать медицинскую помощь. Им рекомендовано отказаться от употребления алкоголя с помощью психологического консультирования и/или других программ. Неотложные вмешательства у пациентов, продолжающих употреблять алкоголь, должны выполняться [7].

Рекомендация: хирургическое лечение пациентам с обструктивным (кальцифицирующим) ХП для долгосрочного купирования боли реко-

мендуется, если эндоскопические подходы к дренированию главного протока ПЖ были исчерпаны или не увенчались успехом (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Пациентам с симптомами обструкции вирсунгова протока целесообразно выполнять его эндоскопическую декомпрессию посредством ЭРХПГ и/или под контролем ЭУС в качестве метода лечения первой линии. Хирургическое вмешательство проводят, если попытки эндоскопического лечения не увенчались успехом или пациенты возражают против многочисленных попыток эндоскопического лечения, если декомпрессия протоковой системы ПЖ считается только потенциально успешной. Решение об использовании того или иного метода декомпрессии, в том числе литотрипсии, должно приниматься врачом-эндоскопистом исходя из локального опыта [7].

Рекомендация: антиоксидантная терапия, назначаемая больным ХП с абдоминальной болью, малоэффективна (условная рекомендация, умеренный уровень доказательности). Эффективность антиоксидантной терапии (комбинированные препараты, содержащие селен, аскорбиновую кислоту, бета-каротин и метионин и др.) при боли на фоне ХП оценивали в нескольких исследованиях. Точный механизм, с помощью которого эти препараты могут снижать интенсивность боли, не до конца изучен. Согласно существующим теориям, антиоксиданты уменьшают выраженность окислительного стресса и оказывают противовоспалительное действие. Тем не менее использование антиоксидантов при панкреатической боли не одобрено FDA, а оптимальная комбинация и доза антиоксидантов исходя из результатов предыдущих исследований не определены [7].

Ключевое положение: опиоидные анальгетики могут рассматриваться для лечения боли на фоне ХП только у пациентов, у которых другие возможные терапевтические опции исчерпаны.

С учетом риска развития зависимости, злоупотребления и толе-



рантности назначения опиатов для купирования боли у пациентов с ХП следует избегать. Применение опиатов оправданно, только если другие способы купирования боли неэффективны [7].

Рекомендация: не рекомендуется использовать заместительную ферментную терапию (ЗФТ) для уменьшения боли при ХП (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Больным ХП часто назначают ЗФТ, обычно для лечения ВНПЖ с клиническими проявлениями. Несмотря на то что эффективность лечения ВНПЖ с помощью ЗФТ описана, роль ферментных препаратов в лечении боли менее ясна. В 2009 г. в Кокрейновском обзоре было оценено десять РКИ, включавших 361 пациента. Помимо снижения интенсивности болевого синдрома в исследовании оценивали другие данные. Тем не менее анализ показал двусмысленный результат в отношении использования ферментов для лечения боли. Авторы пришли к заключению о недостаточном качестве исследований, вошедших в анализ [43].

В другой метаанализ потенциального анальгетического эффекта ферментов у пациентов с ХП вошло пять РКИ. Авторы не выявили значимого обезболивающего эффекта у пациентов, получавших ЗФТ.

Однако надо отметить, что в одном из исследований была продемонстрирована эффективность ферментов, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой [59].

В целом с учетом стоимости и отсутствия клинического эффекта ЗФТ в целях обезболивания у пациентов с ХП не должна применяться. Однако пациенты с ВНПЖ на фоне приема ЗФТ обычно испытывают некоторый положительный эффект в виде облегчения дискомфорта, вызванного спазмами в животе вследствие мальабсорбции. Поэтому, если пациенты сообщают о снижении интенсивности абдоминальной боли на фоне ЗФТ, целесообразно продолжить прием этих препаратов в отсутствие других альтернативных анальгетиков с таким же низким риском использования.

Медикаментозное лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Рекомендация: пациентам с ХП для лечения ВНПЖ и осложненной мальнутриции рекомендовано применение ЗФТ (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

На фоне применения ЗФТ уменьшается интенсивность проявления симптомов, увеличивается масса тела, улучшается всасывание жира, повышаются уровни жирорастворимых витаминов и микроэлементов, уменьшается степень осложнений мальнутриции (например, риска перелома костей вследствие остеопороза), улучшается качество жизни и снижается смертность [7]. В большинстве РКИ критерием эффективности ЗФТ является КАЖ, измеренный в течение 72 часов. В руководстве FDA для промышленных изготовителей ЗФТ указано, что КАЖ должен сокращаться как минимум на 10%, а в исследованиях должно участвовать как минимум 200 пациентов, наблюдаемых в течение шести месяцев (или 100 пациентов в течение одного года). Нормальный уровень КАЖ > 93% (допустимы потери только до 7% жира рациона со стулом).

В 17 РКИ (12 с перекрестным и пять с параллельным дизайном) оценивали эффективность ЗФТ у пациентов с ХП [46–48, 60–76]. В исследованиях использовались капсулы с кишечнорастворимой оболочкой, таблетки без кишечнорастворимой оболочки, микропланкетки и гранулы, а также некоторые недоступные в настоящее время препараты. Суточная доза (единицы липазы/день по Фармакопее США) варьировалась от < 50 000 до > 700 000. В одних исследованиях сравнивали разные препараты и дозы ЗФТ, в других – ЗФТ и плацебо. В некоторых исследованиях в дополнение к ЗФТ назначали блокатор H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы (ИПП). В Кокрейновском обзоре 2009 г. оценивали эффективность ЗФТ в уменьшении боли, купировании стеатореи и улучшении качества жизни [43]. На фоне ЗФТ значительно уменьшилось количество жира в кале и наблюдалась незначительная тенденция к набору веса

и улучшению качества жизни. Авторы обзора пришли к выводу, что данные неоднозначны, необходимы дополнительные исследования. Недавно был проведен метаанализ, в который вошли 17 исследований [77]. В 14 исследованиях сравнивали уровни КАЖ на фоне ЗФТ с исходными, ЗФТ с плацебо и другим ферментным препаратом. На фоне приема ЗФТ КАЖ значительно повышался по сравнению с исходным уровнем (83,7 ± 6,0 против 63,1 ± 15,0%; p < 0,00001). Экскреция азота с калом и масса стула снижались (p < 0,001). В ряде исследований при использовании ЗФТ также уменьшались проявления метеоризма и купировалась диарея.

В семи исследованиях сравнивали ЗФТ с плацебо. На фоне ЗФТ по сравнению с плацебо отмечалось увеличение КАЖ (83,26 ± 5,5 против 67,4 ± 7,0%; p = 0,0001; высокая гетерогенность I² = 86%).

В четырех исследованиях был проведен сравнительный анализ эффективности высоких и низких доз ЗФТ. Уровень КАЖ при дозах липазы 60 000 ЕД/сут был несколько выше. Анализ показал, что на фоне ЗФТ улучшалась абсорбция жиров и белков по сравнению с исходным уровнем или плацебо. Во всех оригинальных исследованиях, включенных в данный метаанализ, максимальный период наблюдения составил всего два месяца.

В ряде долгосрочных исследований с более длительным периодом наблюдения отмечалось значительное улучшение параметров нутритивного статуса и качества жизни, увеличение массы тела и уменьшение интенсивности симптомов [78–81]. Данных о влиянии ЗФТ на предотвращение осложнений мальдигестии (переломы костей) нет [7]. Однако результаты небольших проспективных исследований свидетельствуют об улучшении сыровоточного уровня витамина D на фоне терапии адекватными дозами Креона в течение шести месяцев [82].

В ретроспективных исследованиях показано, что ВНПЖ может увеличивать смертность. Но данных о том, способна ли ЗФТ иметь обратное действие, пока не получено [83].



Препаратами выбора при ВПНЖ являются капсулы, содержащие микросферы/минимикросферы панкреатина в кишечнорастворимой оболочке размером до 2 мм. Микро- или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм могут также быть эффективными, хотя научных данных на этот счет существенно меньше [5]. Эффективные препараты панкреатина представлены лекарственной формой в виде pH-зависимых микросфер/микротаблеток с кишечнорастворимой оболочкой, которая защищает ферменты от кислоты желудочного сока и позволяет им быстро высвободить панкреатин при pH 5,5 в двенадцатиперстной кишке. Препараты с кишечнорастворимой оболочкой продемонстрировали более высокую эффективность, чем обычные неэнтеросолюбильные препараты. Кокрейновский обзор, посвященный оценке эффективности панкреатина при муковисцидозе с ВПНЖ, продемонстрировал более высокую эффективность микросферических препаратов по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [84]. Об эффективности ЗФТ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, потеря веса, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса. У пациентов, недостаточно ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (анализ на КАЖ или ¹³C-дыхательный тест с триглицеридами) на фоне ЗФТ [5]. Купирование клинических признаков мальабсорбции стандартно считается самым важным критерием эффективности ЗФТ, что связано с улучшением качества жизни. Тем не менее в более поздних исследованиях было показано, что облегчение симптомов не всегда связано с нормализацией нутритивного статуса. Сравнительно новый обзор данных подтвердил концепцию нормализации параметров нутритивного статуса (антропометрических и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗФТ [85]. Эффективность ЗФТ нельзя оценить по концентрации фекальной

эластазы, поскольку в этом случае измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не содержащегося в полученном извне панкреатине [41]. Отсутствие полноценного эффекта ЗФТ может быть обусловлено вторичными механизмами. Поэтому в случае неудовлетворительного клинического ответа ЗФТ следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ИПП. Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину нарушения пищеварения [5]. Ингибирование секреции желудочного сока с помощью ИПП компенсирует недостаточный ответ на начальную дозу фермента [86]. Пока остается неясным, что эффективнее у этих пациентов – повышение дозы перорального фермента или добавление ИПП, хотя обе стратегии применимы [5]. У пациентов с ХП часто отмечается патологически избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, что может рассматриваться как возможная причина рефрактерности симптомов [87, 88].

Таким образом, ВПНЖ следует предполагать у лиц с длительным течением ХП или снижением массы тела на фоне ХП, нарушением нутритивного статуса, диареей, стеатореей, остеопорозом или остеопенией. По мнению экспертов ACG, клинических данных достаточно для установления диагноза и последующего подбора дозы панкреатических ферментов даже без формального измерения содержания фекального жира. Наиболее доступным диагностическим маркером в рутинной практике считается снижение уровня фекальной эластазы. Лечение должно включать адекватную дозу ЗФТ (не менее 40 000–50 000 ЕД липазы с каждым приемом пищи), получаемую во время еды [7]. Пациенты с ХП должны полноценно питаться и не ограничивать себя в количестве потребляемых жиров. Такую возможность им предоставляет адекватная ЗФТ [89].

Креон® с размером частиц 1–1,2 мм – последнее поколение панкреатина, разработанное для максимально

точного воссоздания естественного процесса пищеварения и отвечающее всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным препаратам. Это делает препарат потенциально более эффективным по сравнению с препаратами предшествующих поколений с более крупными частицами 1,8–2,0 мм [5]. Таким образом, не все панкреатины в капсулах одинаково эффективны. Панкреатин в таблетках уходит в прошлое как наименее эффективная форма выпуска. Результаты фармакоэкономических исследований подтвердили преимущества более совершенных микросферических препаратов панкреатина перед более дешевыми, но устаревшими таблетированными формами [90, 91]. В дополнение к сказанному процитируем NaPanEU [5]: показания к ЗФТ также имеются при патологических результатах функционального исследования ПЖ в сочетании с клиническими признаками мальабсорбции или антропометрическими и (или) биохимическими признаками мальнутриции (жирорастворимые витамины, преальбумин, ретинол-связывающий белок и магний) [51, 52]. Кроме того, в неопределенных ситуациях допускается назначение ЗФТ в качестве пробного экспериментального режима фармакотерапии в течение 4–6 недель [5].

Заключение

Итак, мы проанализировали ряд важнейших положений недавно опубликованных клинических рекомендаций ACG, дополнив их положениями панъевропейского консенсуса по диагностике и лечению ХП [5]. По большей части оба цитируемых документа соотносятся с отечественными согласительными документами.

Резюмируя сказанное, следует отметить, что у больных ХП в результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ развиваются фиброз и атрофия ацинусов, что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатитов с одновременным снижением объема секреции панкреатических ферментов и развитию первичной ВПНЖ. Высочайший физиологиче-



ский функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции лишь при снижении объемной секреции ферментов в двенадцатиперстной кишке до 10%, что определяет необходимость использования в качестве ЗФТ адекватных доз (40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи) современных ферментных препаратов, характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, что значительно повышает вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и предохраняет панкреатин от разрушения желу-

дочным соком (энтеросолюбильные микросферы/минимикросферы). В большинстве случаев ХП с ВНПЖ ферментные препараты назначают пожизненно, когда на первый план выходят вопросы безопасности и стоимости лечения. Препараты «чистого» панкреатина – одни из наиболее безопасных среди применяемых в гастроэнтерологии. Результаты убедительных ретроспективных и проспективных фармакоэкономических исследований продемонстрировали преимущества более совершенных микросферических препаратов панкреатина. Подобный фармакоэкономический эффект обусловлен

формой выпуска, обеспечивающей за счет минимикросфер панкреатина адекватный гастродуоденальный транспорт и эффективную сегрегацию частиц панкреатина с химусом в двенадцатиперстной кишке, а также адекватной дозой липазы в препарате.

Ярким примером подобной лекарственной формы панкреатина является препарат Креон®, отвечающий всем современным требованиям к препаратам панкреатина, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ, проанализированных выше. ☉

Литература

1. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
2. 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, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 54–80.
4. Хатъков 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.
5. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
6. Whitcomb D.C., Shimosegawa T., Chari S.T. et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis: recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club // Pancreatology. 2018. S1424–3903(18)30113–3.
7. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 3. P. 322–339.
8. Whitcomb D.C.; the North American Pancreas Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers // Clin. Transl. Gastroenterol. 2019. Vol. 10. № 6. P. e00027.
9. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The MANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. № 2. P. 101–119.
10. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology // Pancreas. 2011. Vol. 40. № 3. P. 352–358.
11. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. Монография. М., 2014.
12. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Петрова Н.В. и др. Хронический панкреатит в свете последних открытий в молекулярной генетике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 4. С. 3–10.
13. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Шитулин Г.А. и др. Генетические факторы развития хронического панкреатита // Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13. № 3. С. 29–40.
14. Yadav D., O'Connell M., Papachristou G.I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. № 7. P. 1096–1103.
15. Ammann R.W., Buehler H., Muench R. et al. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis: a comparative long-term study of 287 patients // Pancreas. 1987. Vol. 2. № 4. P. 368–377.
16. Mullady D.K., Yadav D., Amann S.T. et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis: a prospective cohort study // Gut. 2011. Vol. 60. № 1. P. 77–84.
17. Ammann R.W., Akovbiantz A., Largiader F. et al. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // Gastroenterology. 1984. Vol. 86. № 5. Pt. 1. P. 820–828.



18. *Lankisch P.G., Löhr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W.* Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*. 1993. Vol. 54. № 3. P. 148–155.
19. *Shelton C.A., Umapathy C., Stello K. et al.* Hereditary pancreatitis in the United States: Survival and rates of pancreatic cancer // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113. № 9. P. 1376–1384.
20. *Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al.* Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. № 5. P. 1324–1332.
21. *Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J. et al.* Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. № 9. P. 1457–1465.
22. *Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M. et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a national series // *Gut*. 2009. Vol. 58. № 1. P. 97–103.
23. *Tolstrup J.S., Kristiansen L., Becker U. et al.* Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 6. P. 603–609.
24. *Issa Y., Kempeneers M.A., van Santvoort H.C. et al.* Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Radiol.* 2017. Vol. 27. № 9. P. 3820–3844.
25. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. et al.* English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, etiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* 2015. Vol. 53. № 12. P. 1447–1495.
26. *Catalano M.F., Sahai A., Levy M. et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 69. № 7. P. 1251–1261.
27. *Albashir S., Bronner M.P., Parsi M.A. et al.* Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 11. P. 2498–2503.
28. *Shmulewitz A., Teefey S.A., Robinson B.S.* Factors affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients // *J. Clin. Ultrasound.* 1993. Vol. 21. № 9. P. 623–630.
29. *Strobel D., Bernatik T., Blank W. et al.* Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions – results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study) // *Ultraschall Med.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 122–131.
30. *Postema M., Gilja O.H.* Contrast-enhanced and targeted ultrasound // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 1. P. 28–41.
31. *D'Onofrio M., Zamboni G., Tognolini A. et al.* Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 26. P. 4181–4184.
32. *Hellerhoff K.J., Helmberger H., Rosch T. et al.* Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy // *Am. J. Roentgenol.* 2002. Vol. 179. № 1. P. 121–129.
33. *Madzak A., Olesen S.S., Wathle G.K. et al.* Secretin-stimulated magnetic resonance imaging assessment of the benign pancreatic disorders: systematic review and proposal for a standardized protocol // *Pancreas*. 2016. Vol. 45. № 8. P. 1092–1103.
34. *Manfredi R., Lucidi V., Gui B. et al.* Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration // *Radiology*. 2002. Vol. 224. № 3. P. 675–682.
35. *Cappeliez O., Delhaye M., Deviere J. et al.* Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation // *Radiology*. 2000. Vol. 215. № 2. P. 358–364.
36. *Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A. et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. Suppl. 6. P. S381–S406.
37. *Haas S.L., Krins S., Knauerhase A., Löhr M.* Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // *J. Pancreas*. 2015. Vol. 16. № 1. P. 58–62.
38. *Dominguez Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Reyet M.* 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. № 4. P. 484–488.
39. *Stevens T., Parsi M.A.* Update on endoscopic pancreatic function testing // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 35. P. 3957–3961.
40. *Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S. et al.* Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 8. P. 1220–1228.
41. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Хронический панкреатит: мифы и реалии // *Фарматека*. 2010. № 12. С. 24–31.
42. *Keller J., Meier V., Wolfram K.U. et al.* Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function // *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2. № 4. P. 288–294.
43. *Shafiq N., Rana S., Bhasin D. et al.* Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD006302.
44. *Duggan S.N., Smyth N.D., O'Sullivan M. et al.* The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis // *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29. № 3. P. 348–354.
45. *Girish B.N., Rajesh G., Vaidyanathan K., Balakrishnan V.* Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency // *J. Pancreas*. 2009. Vol. 10. № 6. P. 651–656.
46. *Tignor A.S., Wu B.U., Whitlock T.L. et al.* High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 12. P. 2680–2686.
47. *Duggan S.N., Purcell C., Kilbane M. et al.* An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study // *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. № 2. P. 336–345.
48. *Sikkens E.C., Cahen D.L., Koch A.D. et al.* The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 238–242.



49. Reddy S.V., Ramesh V., Bhatia E. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis // *Calcif. Tissue Int.* 2013. Vol. 93. № 1. P. 48–54.
50. Кучерявый Ю.А., Бидеева Т.В., Самойлова А.Б., Маев И.В. Диагностика панкреатической недостаточности: современные представления. Фокус на нутритивный статус // *Фарматека.* 2017. № 13 (346). С. 64–70.
51. Хатъков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания // *Фарматека.* 2016. № S5. С. 27–32.
52. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // *J. Nutritional Therapeutics.* 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
53. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J.E., Luaces-Regueira M. et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 305–310.
54. Strum W.B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis: effect on pain and outcome // *J. Clin. Gastroenterol.* 1995. Vol. 20. № 1. P. 37–41.
55. Yadav D., Whitcomb D.C. The role of alcohol and smoking in pancreatitis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7. № 3. P. 131–145.
56. Nordback I., Pelli H., Lappalainen-Lehto R. et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. № 3. P. 848–855.
57. Sankaran S.J., Xiao A.Y., Wu L.M. et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. № 6. P. 1490–1500.
58. Cote G.A., Yadav D., Slivka A. et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. № 3. P. 266–723.
59. Yaghoobi M., McNabb-Baltar J., Bijarchi R., Cotton P.B. Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015.
60. Graham D.Y. An enteric-coated pancreatic enzyme preparation that works // *Dig. Dis. Sci.* 1979. Vol. 24. № 12. P. 906–909.
61. Dutta S.K., Rubin J., Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Gastroenterology.* 1983. Vol. 84. № 3. P. 476–482.
62. Lankisch P.G., Lembcke B., Göke B., Creutzfeldt W. Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? // *Z. Gastroenterol.* 1986. Vol. 24. № 12. P. 753–757.
63. Halgreen H., Pedersen N.T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21. № 1. P. 104–108.
64. Gouerou H., Dain M.P., Parrondo I. et al. Alipase versus nonentericcoated enzymes in pancreatic insufficiency: a French multicenter crossover comparative study // *Int. J. Pancreatol.* 1989. Vol. 5. Suppl. P. 45–50.
65. Jørgensen B.B., Pedersen N.T., Worning H. Monitoring the effect of substitution therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* 1991. Vol. 26. № 3. P. 321–326.
66. Paris J.C. A multicentre double-blind placebo-controlled study of the effect of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat 25000) on impaired lipid digestion in adults with chronic pancreatitis // *Drug Invest.* 1993. Vol. 5. № 4. P. 229–237.
67. Delhaye M., Meuris S., Gohimont A.C. et al. Comparative evaluation of a high lipase pancreatic enzyme preparation and a standard pancreatic supplement for treating exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996. Vol. 8. № 7. P. 699–703.
68. Opekun A.R., Sutton F.M., Graham D.Y. Lack of dose-response with pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11. № 5. P. 981–986.
69. Halm U., Löser C., Löhr M. et al. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13. № 7. P. 951–957.
70. O'Keefe S.J., Cariem A.K., Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2001. Vol. 32. № 4. P. 319–323.
71. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 8. P. 993–1000.
72. Vecht J., Symersky T., Lamers C.B., Mascleeet A.M. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency // *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. № 8. P. 721–725.
73. Safdi M., Bekal P.K., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas.* 2006. Vol. 33. № 2. P. 156–162.
74. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 10. P. 2276–2286.
75. Toskes P.P., Secci A., Thieroff-Ekerdt R., ZENPEP Study Group. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 3. P. 376–382.



76. Thorat V., Reddy N., Bhatia S. *et al.* Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. № 5. P. 426–436.
77. De la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P. *et al.* Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // *Gut.* 2017. Vol. 66. № 8. P. 1354–1355.
78. Бидеева Т.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Эффективность заместительной ферментной терапии с использованием микрокапсулированных препаратов панкреатина при коррекции нутритивного статуса у пациентов с хроническим панкреатитом: проспективное наблюдательное исследование // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92. № 1. С. 30–35.
79. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G.A. *et al.* A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33. № 10. P. 1152–1161.
80. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. *et al.* A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 2. P. 133–139.
81. D’Haese J.G., Ceyhan G.O., Demir I.E. *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. № 6. P. 834–841.
82. Бидеева Т.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Динамика уровня витамина D у больных хроническим панкреатитом на фоне заместительной ферментной терапии // *Медицинский совет.* 2019. № 3. С. 156–160.
83. De la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J. *et al.* Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52. № 8. P. e63–72.
84. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD008227.
85. Lindkvist B., Phillips M.E., Dominguez-Munoz J.E. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use // *Pancreatology.* 2015. Vol. 15. № 6. P. 589–397.
86. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005. № 5. С. 19–28.
87. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010. Т. 20. № 5. С. 63–68.
88. Бордин Д.С., Осипенко Ю.В., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. Влияние избыточного бактериального роста в тонкой кишке на течение хронического панкреатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012. № 7. С. 43–47.
89. Domínguez-Muñoz J.E., Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2018. Vol. 47. № 1. P. 95–106.
90. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В. и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2011. № 4. С. 18–25.
91. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // *Фарматека.* 2010. № 15. С. 98–104.

ACG-2020 Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis: Overview of Key Provisions in Practice

Yu.A. Kucheryavy, MD, PhD¹, M.A. Kiryukova, MD², Ye.A. Dubtsova, MD, PhD², D.S. Bordin, MD, PhD, Prof.¹⁻³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

³ Tver State Medical University

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

In recent years, a number of international consensus documents and recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis have been published: United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) in 2017, International Consensus Statements on Early Chronic Pancreatitis in 2018, American College of Gastroenterology Clinical Guideline on chronic pancreatitis in 2020. The article analyzes the main statements of these recommendations and the possibility of their adaptation to the Russian clinical practice.

Key words: chronic pancreatitis, external pancreatic insufficiency, diagnosis, treatment, pancreatin preparations

Креон®
панкреатин

УМНАЯ КАПСУЛА ДЛЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ



- Минимикросферы Креон® признаны препаратом выбора актуальными европейскими рекомендациями¹
- Креон® максимально точно воссоздает естественное пищеварение, что и составляет задачу ферментного препарата панкреатина^{2,3}
- Применение Креон® не угнетает функцию собственной поджелудочной железы⁴

Креон® 40000, Креон® 25000. Капсулы кишечнорастворимые.
МНН: панкреатин.

Регистрационный номер: ЛСР-000832/08 для Креон® 40000, П N015582/01 для Креон® 25000.

Показания к применению: заместительная терапия экзокринной (ферментной) недостаточности поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной снижением ферментной активности поджелудочной железы вследствие нарушения продукции, регуляции секреции, доставки панкреатических ферментов или повышенного их разрушения в просвете кишечника, что вызвано разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, и наиболее часто встречающейся при: муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии, раке поджелудочной железы, частичной резекции желудка (например, Бильрот II), обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования), синдроме Шахмана-Даймонда, состоянии после приступа острого панкреатита и возобновлении питания. Только для Креон® 40000: во избежание осложнений применять только после консультации с врачом. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Применение при беременности и в период грудного вскармливания*: назначать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. Во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. Способ применения и дозы*: Внутрь. Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством жидкости. При затрудненном глотании (например, у маленьких детей или пациентов пожилого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к мягкой пище, не требующей пережевывания и имеющей кислый вкус (pH < 5,5), или принимают с жидкостью, также имеющей кислый вкус (pH < 5,5). Доза для взрослых и детей при муковисцидозе зависит от массы тела*. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи, варьируется от 25000 до 80000 ЕД пипаза, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача. Побочные действия*: со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: симптомы: гиперурикозурия и гиперурикемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования не проводились. Особые указания*: У пациентов с муковисцидозом, получавших высокие дозы препаратов панкреатина, описаны структуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. Условия отпуска из аптек: по рецепту для Креон® 40000 и без рецепта для Креон® 25000.

*Полная информация по препаратам представлена в инструкциях по медицинскому применению
СИП от 19.11.2019 на основании ИМП Креон® 40000 от 24.05.2018 и ИМП Креон® 25000 от 06.06.2018

1. Lohr JM et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar;5(2):153-199
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 40000 капсулы кишечнорастворимые от 24.05.2018 и ИМП Креон® 25000 капсулы кишечнорастворимые от 06.06.2018.
3. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД "Медпрактика-М", 2019, 528с.
4. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн.- 2008.- №3- с.7-11

000 «Эбботт Лабораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1. Тел.: + 7 (495)
258 42 80,
факс: +7 (495) 258 42 81, www.ru.abbott
www.kreon.ru
RUS2134998 от 17.04.2020

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Abbott

Реклама



¹ Новосибирский государственный медицинский университет

² Омский государственный медицинский университет

Взгляд гастроэнтеролога, или Несколько практических комментариев к Лионскому консенсусу по ГЭРБ

М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.¹, М.А. Ливзан, д.м.н., проф.²,
Е.А. Бикбулатова, к.м.н.¹, А.Б. Логинова¹

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

Для цитирования: Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Бикбулатова Е.А., Логинова А.Б. Взгляд гастроэнтеролога, или Несколько практических комментариев к Лионскому консенсусу по ГЭРБ // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 74–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-74-78

В ходе многолетнего изучения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) было установлено, что ее диагностика не всегда проста и заболевание может протекать в отсутствие типичных симптомов – изжоги и кислой регургитации. Атипичные и внепищеводные проявления без типичных пищеводных симптомов маловероятны при ГЭРБ. Согласно Лионскому консенсусу, особую значимость в диагностике ГЭРБ имеет наличие эзофагита степени С и D, пищевода Барретта с крупным сегментом метаплазии и пептических стриктур. При эзофагитах легкой степени необходимо подтвердить наличие патологического рефлюкса. В случае подтвержденного влияния рефлюкса на слизистую оболочку пищевода предлагается использовать термин «микроскопический эзофагит». Он позволяет разграничить неэрозивные формы ГЭРБ и функциональные расстройства пищевода. Лионский консенсус вернул понятие золотого стандарта диагностики ГЭРБ, направленной на выявление патологических кислых гастроэзофагеальных рефлюксов и связи субъективных симптомов с рефлюксом. К убедительным данным относятся результаты рН-метрии или рН-импедансометрии, демонстрирующие рН в пищеводе < 4 в течение более 6% времени обследования. Важным результатом Лионского консенсуса стала оценка состояния гастроэзофагеального перехода и особенностей моторики пищевода. Ведущим методом признана манометрия высокого разрешения. ГЭРБ характеризуется широким спектром симптомов, переменным ответом на лечение, гетерогенным патогенезом и разнообразием механистических фенотипов. Ключевой итог исследования – исключение/подтверждение ГЭРБ и внесение корректив в схему лечения. Оптимальное обследование пациентов, не достигших адекватного ответа на терапию ГЭРБ, предполагает проведение эзофагогастродуоденоскопии, рН-метрии/рН-импедансометрии на фоне терапии ингибиторами протонной помпы два раза в сутки и манометрии высокого разрешения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, ингибитор протонной помпы, импедансометрия, манометрия

Очередной трехлетний международный труд завершен, его результаты опубликованы. Казалось бы, теперь о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) известно все. Однако это не так. Основная парадигма ГЭРБ осталась неизменной и полностью

соответствует определению Монреальского консенсуса 2006 г. [1]. ГЭРБ диагностируется при наличии повреждений слизистой оболочки пищевода или беспокоящих симптомов гастроэзофагеального рефлюкса. Предположительный диагноз ГЭРБ подкрепляется от-

ветом на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [2]. В Лионском консенсусе уточняется, что главной детерминантой поражения слизистой оболочки является повышенная экспозиция кислоты на слизистую оболочку пищевода, что обусловлено анатомическими



или физиологическими дефектами пищеводно-желудочного перехода и особенностями перистальтики пищевода [3].

Вместе с тем результаты детального многолетнего изучения ГЭРБ показали, что чувствительность и специфичность типичных клинических проявлений данного заболевания – изжоги и кислой регургитации не так высоки, как считалось ранее, – 70 и 67% соответственно. Более того, стало понятно, что атипичные и внепищеводные проявления в отсутствие типичных пищеводных симптомов маловероятны при ГЭРБ. Что касается ответа на терапию ИПП как признака ГЭРБ, чувствительность составляет 71%, специфичность – 44%. Какие выводы можно извлечь из представленной информации?

С одной стороны, изжога и кислая регургитация не всегда сопровождают ГЭРБ, с другой, ГЭРБ может протекать и без указанных симптомов. То же можно сказать и об ответе на ИПП. Не все больные ГЭРБ и не только пациенты с ГЭРБ отвечают на ингибиторы кислотности [4].

Возникает закономерный вопрос: как диагностировать ГЭРБ? Попытка уточнить подходы к диагностике ГЭРБ была предпринята в Лионском консенсусе. В документе, в котором проанализирован эндоскопический метод диагностики ГЭРБ, подчеркивается, что высокодиагностически значимыми признаками являются эзофагит степени С и D, согласно Лос-Анджелесской классификации 1994 г., пищевод Барретта с крупным сегментом метаплазии и пептические стриктуры [5]. Эзофагиты низкой степени А и В неспецифичны для ГЭРБ и встречаются у 5–7,5% пациентов группы бессимптомного контроля с доказанным отсутствием патологического рефлюкса [6, 7]. Поэтому при эзофагитах легкой степени требуется подтверждение наличия патологического рефлюкса.

В случае подтвержденного влияния рефлюкса на слизистую оболочку пищевода предлагается использовать термин «микроскопический эзофагит», позволяющий разграничить неэрозивные формы ГЭРБ

и функциональные расстройства пищевода, прежде всего функциональной изжоги. К морфологическим признакам микроскопического эзофагита относят гиперплазию базального эпителия, удлинение сосочков, дилатацию внутриклеточных пространств, а также наличие в слизистой оболочке пищевода воспалительного инфильтрата, некроза и эрозий [7]. Эти изменения хорошо коррелируют с данными базальной ночной импедансометрии, при которой выявляются уменьшение трансэпителиальной резистентности и высокая проницаемость эпителия слизистой оболочки пищевода. Значение базового ночного импеданса слизистой оболочки пищевода без артефактов, вызванных проглатыванием слюны, коррелирует с морфологическими изменениями (дилатация межклеточных пространств) слизистой оболочки пищевода и длительностью экспозиции кислоты. Низкий уровень базового импеданса ($< 2,200 \Omega$) имеет место при доказанной ГЭРБ [8–13].

В Лионском консенсусе вновь появилось понятие золотого стандарта диагностики ГЭРБ, направленной на выявление патологических кислотных гастроэзофагеальных рефлюксов и связи субъективных симптомов с рефлюксом. Единственным на сегодняшний день методом, подтверждающим наличие патологического рефлюкса, признана рН-метрия (48–96-часовая, беспроводная) или рН-импедансометрия [14–18]. Последний метод диагностики сопоставим по результатам с многосуточной беспроводной рН-метрией, широкое использование которой в реальной клинической практике ограничено ее высокой стоимостью. Критериями патологического рефлюкса служат избыточная экспозиция кислоты в пищеводе ($\text{pH} < 4\%$) в течение более 6% оцениваемого времени [8]. Следующий этап предполагает определение числа эпизодов рефлюкса в сутки. О патологии говорят в том случае, если их число превышает 80 в сутки. Наиболее сложным с точки зрения оценки и интерпретации является установ-

ление связи рефлюкса с субъективными клиническими симптомами (индекс симптомов для ГЭРБ 50% и более). Длительность периода для установления ассоциации рефлюкса с его симптомами составляет две минуты [19].

В каких случаях необходим мониторинг рефлюкса? Прежде всего при наличии нормальной эндоскопической картины, атипичных симптомах, включая внепищеводные (кашель, удушье, ларингит и др.), и/или при хирургических антирефлюксных вмешательствах [8, 20].

Необходимость мониторинга (подтверждение рефлюксов) может возникнуть и в ходе терапии ИПП, когда нужно оценить причину ее недостаточной эффективности, подобрать оптимальную дозу препарата, исключить/подтвердить приверженность лечению [21–24]. рН-импедансометрия без приема ИПП желательна при наличии атипичных симптомов, отсутствии или легкой степени эзофагита степени А или В, а также при решении вопроса о проведении хирургических антирефлюксных вмешательств или оценке их эффективности. Напротив, при подтвержденной ГЭРБ (степень эзофагита С или D, пищевод Барретта с длинным сегментом либо ранее доказанным наличием патологического рефлюкса с помощью рН-метрии) целесообразно проводить исследование с применением ИПП, иногда в повышенной дозе. Целью подобного исследования является определение корреляции между рефрактерными симптомами и эпизодами рефлюкса и/или исключение неадекватного подавления секреции кислоты с помощью назначенных препаратов либо плохого соблюдения режима терапии как причины персистирования симптомов [25].

Еще одним важным результатом Лионского консенсуса стала оценка состояния гастроэзофагеального перехода и особенно стей моторики пищевода. Для этого используется манометрия высокого разрешения [26–28]. Основное патологическое изменение при ГЭРБ касается



недостаточности желудочно-пищеводного перехода (ЖПП), служащего антирефлюксным барьером, что делает количественную оценку состоятельности ЖПП привлекательным маркером в диагностике ГЭРБ. Однако ЖПП – сложный сфинктер, состоящий из ножек диафрагмы и нижнего пищеводного сфинктера (НПС), причем их относительное доминирование и протяженность варьируются. Давление ЖПП также варьируется во времени, при дыхании и глотании. Широким вариациям во времени подвергаются морфологические характеристики НПС. В результате этого динамического процесса ножки диафрагмы и НПП могут как совпадать, так и разделяться [29]. Кроме того, в физиологических условиях несостоятельность ЖПП иногда выявляется в виде феномена транзитной релаксации НПС (TLESR), несовпадения рефлекса НПС и ножек диафрагмы, что облегчает распространение газа из желудка.

На основании анализа данных манометрии было определено несколько вариантов анатомо-функциональных особенностей ЖПП:

- тип 1: ножки диафрагмы полностью совпадают с НПС, и разброс колебаний давления НПС неразличим;
- тип 2: наблюдается отстояние НПС от ножек диафрагмы менее 3 см; при вдохе отмечается снижение давления НПС;
- тип 3: расстояние между ножками диафрагмы и НПС более 3 см; давление НПС снижается на вдохе (при типе 3а) или повышается на выдохе (при типе 3б) [30].

Оценка состояния пищевода методом манометрии высокого разрешения выявляет ослабленную перистальтику пищевода при ГЭРБ и низкую или замедленную сократимость постпереходной зоны. Это может приводить к значительным перерывам (> 5 см) перистальтирующей контура, даже при сохраненной силе перистальтической волны (данное состояние называется фрагментированной перистальтикой).

Важным итогом Лионского консенсуса стало подразделение всех получаемых результатов обследования на несколько групп:

- ✓ *убедительные доказательства наличия патологического рефлюкса*, к которым относятся данные эндоскопии: наличие эзофагита степени С и В по Лос-Анджелесской классификации, длинносегментарного пищевода Барретта и пептической стриктуры. К убедительным данным относятся и результаты рН-метрии или рН-импедансометрии, выявивших длительность рН в пищеводе < 4 более 6% времени обследования;
- ✓ *доказательства отсутствия патологического рефлюкса* – данные рН-метрии/рН-импедансометрии, свидетельствующие о рН < 4 в течение менее 4% времени обследовании и наличии < 40 эпизодов рефлюкса за сутки;

- ✓ *пограничные или неубедительные данные в отношении наличия патологического гастроэзофагеального рефлюкса* – эзофагит степени А или В, пограничные данные рН-метрии/рН-импедансометрии (продолжительность периода с рН < 4 от 4 до 6% времени и/или наличие 40–60 эпизодов рефлюкса). В этом случае требуются дополнительные подтверждающие факторы, в частности данные гистологического исследования, электронной микроскопии или определение низкого импеданса слизистой оболочки, что будет доказывать наличие микроскопического эзофагита. Кроме того, необходимо выявить ассоциации рефлюкса с симптомами, а также при манометрии высокого разрешения – аномалии/нарушения гастроэзофагеального перехода, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, гипомобильность пищевода [3].

Различные фенотипы ГЭРБ свидетельствуют о разных механизмах возникновения заболевания.

Введены понятия модифицирующих факторов: гиперчувствительность и гипернастороженность, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, ксеро-

стомия, тревожность, депрессия, панические расстройства. Данные факторы способны влиять как на возникновение патологических рефлюксов, так и на субъективное восприятие клинических симптомов.

Таким образом, Лионский консенсус четко определил убедительные эндоскопические критерии ГЭРБ: эзофагит степени С или D, морфологически верифицированный пищевод Барретта, пептическая стриктура. Мониторинг импеданса и рН-метрия являются золотым стандартом выявления эпизодов рефлюкса. При мониторинге рефлюкса у пациентов, получающих ИПП, необходимо оценивать результаты рН-импедансометрии и рН-метрии. Результаты рН-импедансометрии подразделяют на нормальные и патологические, которые включают длительность периода с рН < 4 в пищеводе, число патологических рефлюксов, а также частоту ассоциации патологических рефлюксов с субъективными симптомами.

Измерение исходного импеданса слизистой оболочки пищевода служит дополнительным параметром при диагностике ГЭРБ.

Манометрия пищевода высокого разрешения рассматривается как уточняющий метод обследования, представляющий дополнительную информацию для оценки барьерной функции ЖПП, в том числе ее морфологического типа (I–III) и силы, моторной функции пищевода (интактная, неэффективная, фрагментарная или ее отсутствие), коррелирующей с выраженностью пищеводного рефлюкса.

Система Bilitex более не рассматривается как надежный диагностический инструмент при ГЭРБ.



Итак, ГЭРБ характеризуется широким спектром симптомов, варибельным ответом на лечение, гетерогенным патогенезом и разнообразием механистических фенотипов, на которые в значительной степени влияют гиперчувствительность и гипернастороженность. Поскольку простые алгоритмы начинаются с пробной терапии ИПП,



они не учитывают эти сложные фенотипы ГЭРБ. Как следствие – неоправданное использование ИПП, отсроченная и неточная постановка диагноза. Согласно Лионскому консенсусу, оптимальное обследование пациентов, не достигших ответа на ИПП и не имевших ранее результатов эндоскопического исследования или рН-метрии, которые подтверждали бы наличие ГЭРБ, является мониторинг рН или рН-импедансо-

метрия в условиях отложенной антисекреторной терапии. Ключевой итог исследования – исключение/подтверждение ГЭРБ и внесение корректив в схему лечения в виде отказа от использования ИПП и применение нейромодуляторов и/или когнитивной поведенческой терапии. Оптимальный алгоритм обследования пациентов, не достигших адекватного ответа на терапии ГЭРБ, включает проведение

эзофагогастродуоденоскопии, рН-импедансометрии на фоне терапии ИПП два раза в сутки и манометрии пищевода высокого разрешения. Данная комбинация исследований позволяет скорректировать диагноз, выделить механистические субтипы заболевания в соответствии с неадекватным клиренсом, избыточным количеством эпизодов рефлюкса и гиперчувствительностью и подобрать лечение. ☉

Литература

1. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
2. *Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др.* VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 2 (138). С. 3–21.
3. *Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E. et al.* Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus // *Gut.* 2018. Vol. 67. № 7. P. 1351–1362.
4. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др.* Факторы, влияющие на эффективность лечения ГЭРБ ингибиторами протонной помпы // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–21.
5. *Roman S., Gyawali C.P., Savarino E. et al.* Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an International Consensus Group // *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 29. № 10. P. 1–15.
6. *Akdamar K., Ertan A., Agrawal N.M. et al.* Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers // *Gastrointest. Endosc.* 1986. Vol. 32. № 2. P. 78–80.
7. *Takashima T., Iwakiri R., Sakata Y. et al.* Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers // *Digestion.* 2012. Vol. 86. № 1. P. 55–58.
8. *Savarino E., Zentilin P., Mastracci L. et al.* Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn // *J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 48. № 4. P. 473–482.
9. *Patel A., Wang D., Sainani N. et al.* Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44. № 8. P. 890–898.
10. *Frazzoni M., Savarino E., de Bortoli N. et al.* Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 40–46.
11. *Kessing B.F., Bredenoord A.J., Weijenberg P.W. et al.* Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. № 12. P. 2093–2097.
12. *Martinucci I., de Bortoli N., Savarino E. et al.* Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26. № 4. P. 546–555.
13. *Kandulski A., Weigt J., Caro C. et al.* Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. № 6. P. 1075–1081.
14. *Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т.* Внутрипищеводная рН-импедансометрия в диагностике ГЭРБ // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013. Т. 23. № 2. С. 4–16.
15. *Villa N., Vela M.F.* Impedance-pH testing // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. № 1. P. 17–26.
16. *Hirano I., Pandolfino J.E., Boeckxstaens G.E.* Functional lumen imaging probe for the management of esophageal disorders: expert review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 325–334.
17. *Pandolfino J.E., Vela M.F.* Esophageal-reflux monitoring // *Gastrointest. Endosc.* 2013. Vol. 15. № 4. P. 316.
18. *Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р.* Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013.
19. *Sweis R., Fox M., Anggiansah A., Wong T.* Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. Vol. 23. P. 419–426.



20. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M. et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice // Clin. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 10. № 2. P. 87–102.
21. Moayyedi P., Santana J., Khan M. et al. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 2. CD003244.
22. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, резистентная к терапии ингибиторами протонной помпы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 20. № 4. С. 4–13.
23. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K. et al. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2016. Vol. 31. № 4. P. 716–726.
24. Serrano D., Torrado S., Torrado-Santiago S., Gisbert J.P. The influence of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of proton pump inhibitor-containing *Helicobacter pylori* treatment // Curr. Drug Metab. 2012. Vol. 13. № 9. P. 1303–1312.
25. Hemmink G.J., Bredenoord A.J., Weusten B.L. et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 10. P. 2446–2453.
26. Jobe B.A., Richter J.E., Hoppo T. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel // J. Am. Coll. Surg. 2013. Vol. 217. № 4. P. 586–597.
27. Mello M., Gyawali C.P. Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterol. Clin. North Am. 2014. Vol. 43. № 1. P. 69–87.
28. Кайбышева В.О., Bredenoord A.J., Бордин Д.С. и др. Методология проведения, анализ результатов и клиническое значение манометрии пищевода высокого разрешения // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7. № 1. С. 4–27.
29. Bredenoord A.J., Weusten B.L., Timmer R., Smoutet A.J.P.M. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 2. P. 334–340.
30. Kahrilas P.J., Bredenoord A.J., Fox M. et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 // Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 27. № 2. P. 160–174.

A Gastroenterologist's Point of View or a Number of Practical Comments on the Lyon Consensus on GERD

M.F. Osipenko, MD, PhD, Prof.¹, M.A. Livzan, MD, PhD, Prof.², Ye.A. Bikbulatova, PhD¹, A.B. Loginova¹

¹ Novosibirsk State Medical University

² Omsk State Medical University

Contact person: Marina F. Osipenko, ngma@bk.ru

As shown by the results of long-term study of gastroesophageal reflux disease (GERD), its diagnosis is not always easy and the disease can occur in the absence of typical symptoms – heartburn and acid regurgitation. Atypical and extraesophageal manifestations without typical esophageal symptoms are unlikely in GERD. According to the Lyon Consensus, esophagitis of degrees C and D, Barrett's esophagus with a large segment of metaplasia and peptic strictures are of special significance in the diagnosis of GERD. With mild esophagitis, it is necessary to confirm the presence of pathological reflux. To confirm the effect of reflux on the esophageal mucosa, it is offered to use the term 'microscopic esophagitis'. It allows differentiating the non-erosive forms of GERD and functional disorders of the esophagus. The Lyon Consensus returned the concept of the gold standard for GERD diagnosis, which is based on confirmation of the presence of pathological acidic gastroesophageal reflux and the connection of subjective symptoms with reflux. Convincing data include results of pH-measurements or pH-impedance measurements, which showed the duration of pH in the esophagus < 4 more than 6% of the time of examination. An important result of the Lyon Consensus became the assessment of the state of the gastroesophageal transition and esophageal motility. High-resolution manometry is recognized as the leading method. GERD is characterized by a wide range of symptoms, variable response to treatment, heterogeneous pathogenesis, and a variety of mechanistic phenotypes. The key outcome of the study – the exclusion/confirmation of GERD and making adjustments to the treatment regimen. Optimal examination of patients who have not achieved an adequate response to GERD therapy includes esophagogastroduodenoscopy, pH-measurements/pH-impedance measurements against the background of proton pump inhibitor therapy twice a day, and high-resolution manometry.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, proton pump inhibitor, the impedance measurement, manometry

РОССИЙСКОЕ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



актуальные вопросы
ЭНДОСКОПИИ
Санкт-Петербург

11 Всероссийская научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

ГЛАВНОЕ
СОБЫТИЕ
В РОССИЙСКОЙ
ЭНДОСКОПИИ

16 СЕНТЯБРЯ: ПРЕКУРС

17-18
СЕНТЯБРЯ
2020

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
ХОЛИДЕЙ ИНН
МОСКОВСКИЕ ВОРОТА

ЭНДОСКОПИЯ.РФ

RUSENDO.RU

Оргкомитет:
ООО «Центр деловых контактов
и сотрудничества»
Тел.: +7(812)635 7015
+7(812)635 7016
endo@cdkscenter.ru

Реклама

Генеральные
спонсоры:



PENTAX
MEDICAL



Спонсоры:

Endomed

SonoScape
видеоэндоскопические системы



Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84

В статье представлен современный взгляд на патогенез и основные причины дисфункции печени при сепсисе. Освещены вопросы диагностики и современные подходы к лечению.

Ключевые слова: сепсис, дисфункция печени, гипоксический гепатит, печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность, экстракорпоральный альбуминовый диализ

Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекционный агент различной природы (бактериальный, вирусный, грибковый). Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок являются одними из ведущих причин госпитализации и смерти. Ежегодно во всем мире регистрируют около 20 млн случаев сепсиса, показатели смертности при которых варьируются от 30 до 50% [1, 2]. Изучение патогенеза сепсиса и разработка новых направлений терапии не привели к значительному снижению летальности. В настоящее время она остается высокой. Основная причина смерти при сепсисе связана с развитием синдрома

полиорганной дисфункции, в частности с прогрессирующей печеночной недостаточностью [1, 3, 4]. Тяжелый сепсис и септический шок, будучи наиболее тяжелыми формами воспалительной реакции организма, сопровождаются нарушением функций органов и систем, удаленных от основного очага инфекции. При полиорганной недостаточности с примерно одинаковой частотой нарушаются функции сердечно-сосудистой (60,2%) и центральной нервной системы (60,2%), почек (60,2%), печени (56,1%) [4]. Среди органов, поражаемых при септических состояниях, печень занимает особое место. Участвуя в ответе на системную воспалительную реакцию, она регулирует широкий спектр метаболиче-

ских и защитных реакций. Установлено, что прогрессирование печеночной недостаточности коррелирует с повышенным риском летального исхода. Поэтому актуальными задачами медицины являются своевременная диагностика осложнений септического процесса и их коррекция [3–5].

Эпидемиология

По данным многочисленных исследований, частота сепсиса в индустриально развитых странах достигает 50–100 случаев на 100 тыс. населения [1–3, 5–7]. Доказано, что исходными фоновыми факторами, влияющими на течение инфекционного процесса и развитие осложнений, связанных с нарушением функции печени, служат:

- ✓ возраст (в группе риска новорожденные и пожилые пациенты; с каждым годом жизни вероятность смерти при заболелании сепсисом повышается на 0,67%);
- ✓ сопутствующая патология (злокачественные новообразования, цирроз печени и др.);



✓ иммуносупрессия (длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС), лучевая или химиотерапия).

Кроме того, на риск развития сепсиса и его тяжесть влияют генетические факторы (дефицит комплемента, неполноценная функция нейтрофилов, дефекты паттерн-распознающих молекул, таких как CD14, TLR, измененная способность к экспрессии цитокинов) [2].

Результаты американского исследования продемонстрировали значимость расовых различий при определении прогноза летальности при сепсисе. Относительный риск смерти по сравнению с белым населением у негроидной расы, американских индейцев и коренных алеутов выше (2,24 и 1,24 соответственно), а у азиатов ниже (0,78). Относительный риск смерти среди мужского населения по сравнению с женским идентичен для всех рас – 1,27 [1, 2].

Этиопатогенез

Сегодня в большинстве многопрофильных медицинских учреждений наблюдается незначительное превалирование граммотрицательного сепсиса. В одномоментном эпидемиологическом исследовании EPIC II (2007 г.) по оценке распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с участием свыше 14 000 пациентов из 76 стран была определена этиологическая структура септических состояний. Грамположительные микроорганизмы стали причиной инфекции в отделении интенсивной терапии в 47% случаев, граммотрицательные – в 62% случаев. Установлена взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускаящей инфекционно-воспалительный процесс [2].

Клинически определяют две причины печеночной дисфункции при сепсисе [3, 7, 8]:

- ✓ гипоксический гепатит;
- ✓ сепсис-ассоциированный холестаз.

Патогенез сепсис-ассоциированного холестаза можно объяснить аналитическими методами, известными как ОМИКС-технологии. Ученым удалось оценить геном (ДНК), сигнальные РНК, аминокислоты (протеом) в клетках ткани печени и организме в целом при развитии сепсиса. Показано, что транскрипционный ядерный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции активности генов, участвующих в воспалительных, иммунных и метаболических реакциях в печени. Воспалительные сигналы снижают экспрессию гепатоцеллюлярных транспортеров в гепатоцитах. В результате возникает глубокое повреждение механизмов клеточной детоксикации, транспорта желчных кислот и билирубина, что и служит причиной холестаза [4].

Септический процесс вызывает значительные изменения макро- и микроциркуляции в печени. При сепсисе может не нарушаться оксигенация печени, но подавляется утилизация кислорода в митохондриях гепатоцитов, нарушается энергетический метаболизм в результате ингибирования NO митохондриальной функции клеток. Это состояние определяется как цитопатическая гипоксия [3, 4, 7].

Известно несколько защитных механизмов, обеспечивающих постоянство печеночного кровотока.

Первый – «печеночный артериальный буферный ответ» – центральный механизм, увеличивающий артериальный печеночный кровоток. Это свойство, называемое артериализацией печеночного кровотока, реализуется с участием аденозина. При любых условиях, приводящих к уменьшению сердечного выброса (а следовательно, кровотока портальной системы), метаболиты и тканевые гормоны (двуокись углерода, аденозин, гистамин, брадикинин, простагландины) вызывают сужение портальных венул, уменьшая портальный кровоток, но расширяют печеночные артериолы,

усиливая приток артериальной крови к печени [3, 4, 7, 9].

Второй защитный механизм обеспечивается благодаря фенестрации эндотелиальных клеток, выстилающих синусоиды, через которые происходит интенсивная диффузия кислорода к клеткам печени [3, 7].

Активация и дисфункция эндотелиально-клеточного барьера обуславливают значительное поступление лейкоцитов и тромбоцитов в микрососудистое русло печени, последующее формирование микротромбов и ишемическое повреждение печени. Инфильтрированные в печень активированные нейтрофилы, продуцируя большое количество активных форм кислорода и протеиназ, приводят к ее повреждению. Дефенестрация эндотелиальных клеток синусоидов бактериальными токсинами нарушает не только второй защитный механизм – диффузию кислорода к клеткам печени, но и обмен липопротеинов и макромолекул между кровью и гепатоцитами, что также является дополнительным механизмом гиперлипидемии при сепсисе [3, 4]. При критических ситуациях, таких как септический шок, сосудистые механизмы защиты от снижения портального кровотока изменяются, печеночный артериальный буферный ответ повреждается. Как следствие, развивается гипоксический гепатит [4, 8].

При сепсисе резкий рост числа бактерий в кишечнике, транслокация бактерий и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывают активацию купферовских клеток с выбросом пула цитокинов, воздействующих на РНК, группы провоспалительных цитокинов. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, вызывают частичную обструкцию синусоидов. Увеличение циркулирующих уровней эндотелина, эндотелий-зависимого фактора вазоконстрикции приводит к сокращению постсинусоидальных сфинктеров. В результате



повышается синусоидальное сопротивление и возрастает давление в портальной системе. Происходит перераспределение регионального объема кровотока с доминированием венозной его части. Основным проявлением этого становятся увеличение объема крови во внутренних органах, отек и возрастающие потери в третьем пространстве, что в немалой степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на максимальное компенсаторное расширение печеночной артерии вследствие эндотоксемии, потеря механизмов активного контроля ведет к неполной компенсации уменьшенного портального и системного кровотока [3–5, 7, 10]. Следовательно, при сепсисе, несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печеночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печеночного метаболизма. При этом насыщение крови кислородом снижено. Парциальное давление кислорода в центральной зоне ниже, чем на периферии печеночной доли. Это способствует

чувствительности центральных гепатоцитов к гипоксии, часто приводящей к некрозу [3, 5, 7]. Результаты исследований подтверждают, что в процессе развития сепсиса среди различных функций печени прежде всего нарушается выделительная – устранение эндо- и ксенобиотиков в результате холестаза [10].

Клинические симптомы и диагностика

Нарушения функции печени при сепсисе могут варьироваться от субклинической формы до явной недостаточности [3, 4, 7]. При поступлении в стационар больной может находиться в критическом состоянии, но это необязательное условие, которое отмечается в 50%. Как правило, клинические симптомы повреждения печени становятся очевидными в первый день госпитализации и проявляются тянущей болью в правом подреберье. При осмотре определяется увеличенная болезненная печень. Однако эти симптомы отходят на задний план на фоне клинических признаков тяжелого основного заболевания [5, 6, 11].

В условиях септического шока печеночную дисфункцию принято считать двухфазным процессом с начальным развитием гипоксического гепатита и последующим развитием (спустя несколько дней) желтухи. Обычно признаки желтухи определяются через 2–7 дней от начала развития бактериемии. Тем не менее бактериемия не является предиктором возникновения печеночной недостаточности или холестаза. Примерно 1/3 пациентов с сепсисом имеет признаки холестагической желтухи за 1–9 дней до первых положительных результатов бактериального посева крови [2, 5, 7, 11].

Общепринятыми критериями гипоксического гепатита считаются [3, 7, 9, 12, 13]:

- наличие основного заболевания с типичной клинической картиной шока;
- резкое возрастание уровня трансаминаз (обычно уровень аланинаминотрансферазы превышает уровень аспартатаминотрансферазы более чем в 20 раз относительно нормы; впоследствии (в течение 10–14 дней) отмечается быстрая нормализация значений трансаминаз);

Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется сочетанием двух или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ температура тела > 38 °С или < 36 °С; ■ частота сердечных сокращений > 90/мин; ■ частота дыхательных движений > 20/мин или признаки гипервентиляции (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.); ■ уровень лейкоцитов крови > 12 × 10⁹/л либо < 4 × 10⁹/л или незрелых форм > 10%
Локальная инфекция	Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома системной воспалительной реакции и без проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов	Наличие очага инфекции, синдрома системной воспалительной реакции в сочетании с признаками органно-системной дисфункции ≥ 2 балла по шкале SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови > 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняемой с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания среднего артериального давления > 65 мм рт. ст.
<i>Дополнительные дефиниции</i>	
Синдром полиорганной недостаточности/дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки



- раннее и острое снижение уровня протромбина;
- исключение других этиологических факторов, способствующих развитию острого гепатита.

К факторам риска, связанным с высокой смертностью больных гипоксическим гепатитом и развившейся печеночной недостаточностью, относятся [8, 12, 13]:

- уровень трансаминаз в сыворотке крови, лактатдегидрогеназы (ЛДГ4 и ЛДГ5), лактата, более чем в два раза превышающий верхнюю границу нормы;
- острое развитие гипербилирубинемии > 34,2 мкмоль/л;
- протромбиновое время или международное нормализованное отношение, более чем в 1,5 раза превышающее контрольные значения;
- состояние септического шока, более 10 баллов по шкале SOFA.

В настоящее время предполагается, что возможно раннее прогнозирование тяжести течения септического процесса при установлении содержания в плазме желчных кислот в ранние часы развития сепсиса. Проанализированные учеными результаты лабораторных исследований были связаны с тяжестью изменений в печени и коррелировали с прогнозом. Полученная информация может иметь значение при выборе лечебной тактики пациентов, находящихся в критическом состоянии [3, 6]. Данные анализы необходимо проводить после установления диагноза сепсиса (таблица). Для диагностики сепсиса целесообразно выполнять количественный прокальцитонинный тест. При концентрации прокальцитонина 2 нг/мл и более тест считается положительным. Прокальцитонинный тест – один из наиболее специфичных и чувствительных маркеров бактериальной инфекции. При неочевидной бактериальной природе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) прокальцитонинный тест позволяет в ранние сроки определить бактериальную при-

роду септического процесса. Для верификации грибковой или вирусной природы инфекционного процесса прокальцитонинный тест может использоваться для дифференцирования природы ССВР и природы инфекции. В качестве диагностического лабораторного теста при грибковой инфекции рекомендовано определение маннанового антигена и антимаггановых антител в качестве дополнительных диагностических тестов [1–3, 5–7].

Лечение

В настоящее время терапевтические возможности коррекции сепсис-индуцированной дисфункции печени базируются только на общих принципиальных положениях интенсивной терапии. Рекомендации по диагностике и терапии больных сепсисом основаны на достижениях и мировом опыте и сформулированы с позиций доказательной медицины. Основная цель терапии – раннее восстановление гемодинамики. Это позволяет восстановить перфузию печени, что крайне важно в предотвращении ее дисфункции [1, 2, 5, 6]. Исходя из современных представлений, лечение тяжелого сепсиса и септического шока должно начинаться в минимально короткий срок от развития клинической картины и установления диагноза.

Основные направления лечения тяжелого сепсиса и септического шока [1, 2] предполагают:

- санацию (контроль) очага инфекции;
- назначение антибактериальной (противовирусной, антифунгальной) терапии;
- стабилизацию гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессоры, инотропы);
- респираторную поддержку (при необходимости);
- использование дополнительных методов терапии, направленных на нормализацию функционирования органов и систем.

Дискутабельным остается вопрос эффективности исполь-

зования ГКС при сепсис-индуцированной печеночной дисфункции. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ГКС могут влиять на иммуномодуляцию вызванного сепсисом холестаза через индукцию гепатобилиарных транспортеров и восстановление транспорта желчи [2].

Искусственные системы поддержки функции печени

В качестве дополнительных методов терапии рассматриваются искусственные системы поддержки печени [1, 14, 15]. В зависимости от используемых технологий их можно разделить:

- на биологические;
- небιологические (искусственные, или свободные от клеточных технологий);
- биоискусственные (гибридные устройства).

Механизм действия биологических систем искусственной поддержки функции печени основан на перфузии крови или плазмы через экстракорпоральный био-реактор, содержащий живые культуры клеток печени. Применение этих устройств направлено на поддержку дезинтоксикационной и метаболической функции печени при развитии печеночной недостаточности. Небиологические устройства, наоборот, только удаляют водорастворимые и связанные с белками крови токсины. Биоискусственные или гибридные системы сочетают обе технологии [2, 15].

Доказано, что применение искусственных систем поддержки функции печени позволяет снизить летальность при тяжелой печеночной недостаточности. Одной из таких систем является экстракорпоральный альбуминовый диализ (ECAD), который позволяет удалять низко- и среднемолекулярные альбумин-связанные вещества, такие как эндотоксин, цитокины и NO. В одном из проведенных исследований данный метод применяли в качестве дополнительной терапии пациентов с декомпенсированным циррозом печени и прогрессирующей терминальной ста-



дией печеночной недостаточности. Применение EСAD ассоциировалось с улучшением системной гемодинамики. Метаанализ четырех рандомизированных исследований выявил увеличение выживаемости пациентов с циррозом печени и тяжелой печеночной недостаточностью, прошедших EСAD, по сравнению с группой больных,

находившихся на стандартной терапии [15].

Дальнейшее применение данного метода важно для развития эффективного направления в терапии сепсис-индуцированных состояний.

Необходимо развитие такой отрасли, как трансляционная медицина. Она дает представление о молеку-

лярных механизмах повреждения печени при сепсисе. Лучшее понимание патофизиологической реакции печени на септический процесс, раннее выявление дисфункции печени и своевременное адекватное лечение тяжелого сепсиса и септического шока играют решающую роль в увеличении выживаемости [3, 7]. ●

Литература

1. Бубнова Н.А., Зуева Л.П., Колбин А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. С. 13–75.
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. М.: МИА, 2017.
3. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени – современное состояние проблемы // Вестник интенсивной терапии. 2016. № 1. С. 3–12.
4. Трухин Г.Д. Морфофункциональные нарушения печени при сепсисе // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 2. № S1. С. 224–228.
5. Мишинёв О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 8–2. С. 267–271.
6. Мишинёв О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. и др. Современная клинико-диагностическая концепция и патологоанатомическая диагностика сепсиса // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. М.: Группа МДВ, 2017. С. 209–211.
7. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Дисфункция печени в патогенезе и прогнозе сепсиса: современное состояние проблемы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2017. Т. 28. № 3–4. С. 10–19.
8. Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю. и др. Гипоксический гепатит // Архив внутренней медицины. 2014. № 6 (20). С. 42–47.
9. Eipel C., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 48. P. 6046–6057.
10. Соколова О.В., Тюрин В.П., Гудымович В.Г. Причины нарушения функции печени в раннем послеоперационном периоде // Ученые записки Орловского государственного университета. 2013. № 6 (56). С. 251–256.
11. Nessler N., Launey Y., Aninat C. et al. Clinical review: the liver in sepsis // Crit. Care. 2012. Vol. 16. № 5. P. 235.
12. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H. et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35. № 8. P. 1397–1405.
13. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients // Curr. Opin. Crit. Care. 2013. Vol. 19. № 2. P. 128–132.
14. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в лечении печеночной недостаточности // Трансплантология. 2009. № 2. С. 35–40.
15. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Миронов Н.П. и др. Клиническая эффективность альбуминового диализа в терапии больных с гепаторенальным синдромом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. № 4. С. 51–56.

Sepsis-Induced Liver Dysfunction: Current Diagnosis and Treatment Strategies

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

The article presents a modern view of the pathogenesis and main causes of liver dysfunction in sepsis. The questions of diagnostics and modern approaches to treatment.

Key words: sepsis, liver dysfunction, hypoxic hepatitis, liver failure, multiple organ failure, extracorporeal albumin dialysis



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20–22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос–ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2020 года

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

Адрес для переписки: Людмила Дмитриевна Фирсова, firsovald@gmail.com

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 86–91.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-86-91

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра психические расстройства, обусловленные воздействием на организм человека интенсивного и/или длительного стресса, объединены в рубрику F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации». В статье рассмотрены диагностические критерии острой реакции на стресс, расстройства приспособительных реакций и посттравматического стрессового расстройства. Проанализированы особенности механизмов психической защиты в ситуации распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV).

Ключевые слова: стресс, психическая адаптация, психологические защиты

Группа психических расстройств, этиологической причиной которых является очевидный острый или продолжительный стресс, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) объединена в рубрику F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» [1]. Иными словами, развитие данных расстройств невозможно без стрессового фактора значительной интенсивности и/или продолжительности. Постстрессовые расстройства могут иметь соматические (в том числе гастроэнтерологические) проявления, выраженные при заболевании данной группы в меньшей степени по сравнению с тревожными и депрессивными расстройствами. В практике гастроэнтеролога

(видимо, чаще, чем в практике врачей других специальностей) встречается коморбидность с расстройствами адаптации. Дело в том, что стресс является триггером начала (впоследствии – обострений) хронических заболеваний органов пищеварения.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что пациенты, как правило, трактуют постстрессовые изменения собственного психического состояния как обычные для ситуации стресса и не обращаются за специализированной помощью. Поэтому вполне вероятно, что первым врачом, к которому обратится пациент по поводу ухудшения самочувствия, окажется гастроэнтеролог. Следует отметить, что текущая ситуация с распространением ко-

ронавирусной инфекции не имеет аналогов по высочайшему уровню стрессогенности. К сожалению, рост числа соматических заболеваний, в том числе гастроэнтерологических, и развитие различных постстрессовых расстройств неизбежны. Роль гастроэнтеролога в выявлении коморбидности двух заболеваний переоценить сложно.

Понятие психической адаптации

Адаптация – одно из ключевых понятий в изучении природы человека. Именно механизмы адаптации (приспособления) обеспечивают возможность существования в постоянно меняющихся условиях внешней среды [2]. Этот процесс затрагивает весь организм в целом (психофизиологическая адаптация), поскольку две ее составляющие (физиологическая и психическая адаптация) не только не существуют отдельно друг от друга, но и взаимодействуют в одном направлении и ритме. Особенно интенсивно адаптационные процессы происходят в периоды значительных изменений во внешней среде. Их интенсивность зависит от того, насколько новые условия отличаются от тех, в которых организм функционировал в привычном для него режиме. Физиологическая стрессовая реакция и ее динамика описаны канад-



ским ученым Г. Селье [3] как адаптационный синдром, включающий три стадии развития:

- 1) тревога (мобилизация защитных сил организма);
- 2) резистентность (сопротивление воздействию стрессора);
- 3) истощение адаптационных возможностей.

Длительность проживания стадий индивидуальна и зависит в большей степени от силы и продолжительности действия стрессора [4]. Исходя из единства адаптационного процесса на уровне организма в целом, можно утверждать, что стадии развития психического (эмоционального) стресса аналогичны таковым физиологического стресса [5].

Сигналом к адаптационной перестройке психики служат неблагоприятные жизненные события. Уровень эмоционального стресса можно «измерить» степенью расхождения между привычной для человека прошлой жизнью и вновь создавшимися условиями, напряженными и зачастую непонятными [5]. Клинические наблюдения подтверждают этот факт: состояния, кардинально меняющие уклад жизни (увольнение с работы, выход на пенсию, уход из жизни близкого человека, развод, отчисление из высшего учебного заведения), – нередкое явление в анамнезе гастроэнтерологических больных.

Нарушенные стрессом психические функции помогает восстановить аллопсихическая (уход из ситуации или воздействие на нее) или интрапсихическая адаптация (включение психологической защиты, под которой понимаются не осознаваемые человеком психические процессы, направленные на минимизацию психических переживаний). Фактором, активизирующим защиты, является тревога, возникающая в ответ на ощущение исходящей из ситуации угрозы.

Дальнейшее развитие событий зависит от того, какая из двух противоположно направленных сил победит. Сверхактивная мобилизация защитных механизмов на первоначальном этапе может превосходить силу действия

стрессора, поэтому на первой стадии развития адаптационного синдрома возможно не прогрессирующее ухудшение, а колебания самочувствия и настроения. В связи с этим период между началом действия стрессора и моментом обращения к врачу у гастроэнтерологических больных может быть достаточно длительным. При этом человек может чувствовать себя лучше, чем обычно, как на физиологическом, так и на психологическом уровне. Из-за усиленной мобилизации ресурсов возможно временное исчезновение симптоматики имевшихся ранее функциональных нарушений в работе органов пищеварения. Более того, описан парадоксальный факт снижения частоты функциональных расстройств и заболеваний с психосоматическим компонентом в периоды длительного психосоциального стресса (в частности, во время войны).

Исход стадии сопротивления не всегда одинаков. При относительно умеренной интенсивности стресса эффективная адаптация приводит к стабилизации состояния и реадaptации в измененных условиях. При стрессе, превалирующем над эффективностью защитных механизмов, развиваются психопатологические состояния, чаще тревожно-депрессивного характера. Действие стрессора, приближающегося по силе к пределу адаптационных возможностей или превышающего его, приводит к постстрессовым расстройствам. Рубрика F43 МКБ-10 включает несколько подразделов, характеризующих постстрессовые расстройства с различной клинической картиной [1]:

- F43.0 – острая реакция на стресс;
- F43.1 – посттравматическое стрессовое расстройство;
- F43.2 – расстройство приспособительных реакций (расстройство адаптации);
- F43.8 – другие реакции на тяжелый стресс;
- F43.9 – реакция на тяжелый стресс неуточненная.

Наиболее распространенным в гастроэнтерологической практике

(и в целом среди соматических больных разного профиля) является расстройство приспособительных реакций.

Расстройство приспособительных реакций (расстройство адаптации)

Как правило, расстройство адаптации формируется в течение месяца после стрессового события или изменения условий жизни. Суть данного расстройства заключается в невозможности забыть психическую травму, выйти из психотравмирующей ситуации или приспособиться к ней [6, 7]. Фиксация на стрессовом событии проявляется навязчивыми мыслями о происшедшем, пессимистическим прогнозом в отношении его последствий, невозможностью планировать будущее. Симптомы, характерные для расстройства приспособительных реакций, сопровождаются умеренными или слабыми депрессивными расстройствами. На этом фоне возможны вспышки агрессии или преувеличенная демонстрация переживаний. Сбой повседневного функционирования (конфликты в семье, потеря интереса к ранее важным моментам социальной жизни, проблемы в профессиональной сфере), являющийся следствием перечисленных нарушений, служит важным диагностическим признаком патологических реакций на стресс.

Среди соматических проявлений расстройства адаптации лидируют бессонница, головная боль и кардиальные нарушения в виде ощущения дискомфорта в области сердца и незначительно выраженных нарушений ритма. Комплекс гастроэнтерологических симптомов, фоновых проявлений расстройства адаптации и его соматических кардиальных симптомов обычно формирует сложную, полиморфную клиническую картину. Сопоставление относительной выраженности отдельных симптомов и их временной связи с действием стрессора позволяет гастроэнтерологу не только рассматривать стрессовый фактор как триггер обострения хронического гастро-



энтерологического заболевания, но и диагностировать коморбидную патологию как расстройство приспособительных реакций.

Расстройство адаптации – единственное постстрессовое расстройство, при котором выраженность симптоматики зависит не только от силы стрессора, но и в определенной степени от преморбидных особенностей личности. К ним относятся сверхчувствительность, склонность к тревожному реагированию на различные ситуации и длительным переживаниям по поводу жизненных неудач. Эти личностные особенности многократно усиливаются в период расстройства психики.

В случае позитивных изменений симптоматика психической дезадаптации успешно купируется, что создает некоторые трудности в дифференциальном диагнозе расстройства адаптации и депрессивной реакции на тяжелое обострение гастроэнтерологического заболевания, спровоцированного стрессовой ситуацией. Скорость восстановления нарушенных функций зависит от умения выстраивать конструктивное поведение, а также опыта борьбы с неблагоприятными жизненными обстоятельствами.

Продолжительность симптоматики обычно не превышает шести месяцев. В редких случаях, обусловленных продолжающимся действием стрессового фактора, ряд симптомов сохраняется до двух лет.

Если проявления психического расстройства остаются значимыми на протяжении более месяца, в качестве коморбидного заболевания следует рассматривать не только расстройство приспособительных реакций, но и дебют ряда психических заболеваний, прежде всего депрессивного, соматоформного и генерализованного тревожного расстройства. Для проведения дифференциальной диагностики необходима консультация психиатра.

В соответствии с МКБ-10, выделяют несколько вариантов клинического течения расстройства приспособительных реакций [1]:

- F43.20 – кратковременная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации;
- F43.21 – пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации;
- F43.22 – смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации;
- F43.23 – расстройство адаптации с преобладанием других эмоций;
- F43.24 – расстройство адаптации с преобладанием нарушения поведения.

Из-за отсутствия значимого влияния на выбор варианта лечения из 11-й редакции МКБ, которая вступит в силу на территории РФ с 1 января 2022 г., эти рубрики удалены.

Расстройство приспособительных реакций в ситуации COVID-19

Поскольку расстройство приспособительных реакций формируется примерно через месяц после начала действия стресса, можно предположить, что практически у всех пациентов, обращающихся за помощью к соматическим врачам, на текущий момент присутствует та или иная степень расстройства приспособительных реакций. К доказательствам данного предположения можно отнести и тот факт, что действующий в настоящее время стрессовый фактор характеризуется самым высоким уровнем интенсивности. Это тяжелый травматический стресс. Данная форма стрессовой реакции развивается, если стресс перегружает адаптационные возможности психики вследствие полного разрушения привычного образа жизни и появления темы смерти (человек становится свидетелем смерти, особенно близких людей, или думает о собственной смерти). В эмоциональной сфере травматический стресс может находить отражение не только в запредельно высоком уровне хронической тревоги и страха, но и в эпизодически возникающем

ощущении неотвратимости приближающейся катастрофы, иногда с прогнозированием возможного ухода из жизни.

Несмотря на фоновое действие одинакового для всех коллективного стресса, люди по-разному проживают данную ситуацию. Это зависит от ряда причин, в частности жизненных обстоятельств. Соответственно различаются и ответные психические реакции на стрессовое воздействие. Как следствие, разнообразие новых проявлений расстройства приспособительных реакций. Наглядный пример – «ковидофобия» – страх заражения коронавирусом и более тяжелое течение данного заболевания.

На фоне тревоги, превышающей адаптационные возможности организма, нередко развиваются пароксизмальные состояния, напоминающие паническую атаку. Дифференциальный диагноз острой реакции на стресс с паническим расстройством основан на облигатной связи пароксизма с интенсивным стрессом и наличии специфических симптомов данной психической реакции.

Острая реакция на стресс (F43.0)

Острая реакция на стресс считается преходящим расстройством, развивающимся через несколько минут после воздействия необычного по силе или содержанию физического или психического стрессора [6, 7].

К первому проявлению пароксизма относится состояние «ошеломления» (шока), сопровождающееся невозможностью осознать ситуацию и дезориентированностью поведения. В этот момент обычно возникают вегетативные реакции в виде побледнения или покраснения лица, избыточного потоотделения, похолодания конечностей, учащенного сердцебиения. Некоторое сужение области сознания и внимания обычно сохраняется в течение нескольких часов, интенсивность проявлений постепенно снижается. Симптоматика полностью купируется через два-три дня. При ее сохранении в течение более длительного периода времени необходима консультация психиатра.



Острая реакция на стресс возможна на любой стадии развития адаптационного синдрома, поскольку зависит исключительно от интенсивности воздействия стрессора.

Через несколько недель или месяцев от начала развития стрессовой ситуации может сформироваться еще одна специфическая реакция на стресс – посттравматическое стрессовое расстройство.

Посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1)

Суть заболевания состоит в том, что больной продолжает переживать психическую травму, в сознании периодически всплывают яркие воспоминания, его преследуют навязчивые мысли, сопровождающиеся страхом [6, 7]. Характерным изнуряющим признаком данного расстройства являются кошмарные сновидения, связанные с пережитой травмой.

Обязательным условием развития данного расстройства является переживание ситуации исключительно угрожающего характера (теракты, боевые действия, природные катаклизмы за пределами силы). Высокая степень катастрофичности ситуации может вызвать глубокий стресс почти у каждого человека.

К высочайшему уровню травматичности можно отнести современную ситуацию глобального распространения коронавирусной инфекции. Опасность развития посттравматического расстройства будет зависеть не только от фонового воздействия, но и от степени травматичности личной истории человека в процессе ее проживания.

Без сомнения, больной с развернутой клинической картиной посттравматического стрессового расстройства должен наблюдаться и лечиться у психиатра. Скорее всего пациент обратится за помощью к гастроэнтерологу во время приема психофармакологических препаратов. Однако не исключено, что и такую симптоматику больной будет рассматривать как закономерное последствие пережитой психотравмирующей ситуации.

Предположить данное заболевание можно по первому впечатлению от больного – одновременно присутствию отстраненности и возбуждения. Такой пациент в ходе дальнейшей беседы с врачом обычно демонстрирует отчуждение и раздражение.

Имея предположение о посттравматическом стрессовом расстройстве, необходимо уточнить анамнез на наличие события (или особенностей проживания длительной ситуации) и оценить степень его травматичности. С высокой долей вероятности больной будет сообщать об этом неохотно, окажется немногословным. Драматизация событий пациентам данной категории несвойственна. Здесь важны именно событие, его травмирующая сила, а не преморбидные особенности личности.

Другим важным диагностическим симптомом является избегание ситуации и разговоров, напоминающих о травме, что накладывает отпечаток на рекомендуемый стиль общения с больным. Поскольку у него сохраняется ощущение угрозы, расспросы о травме могут спровоцировать воспоминания с усилением возбуждения, что негативно отразится на дальнейшем взаимодействии с врачом.

Рекомендация «отключиться» от воспоминаний ошибочна, поскольку пациент не способен это сделать. Травматичной для него может оказаться и рекомендация обратиться к психиатру. Тем не менее консультация крайне необходима, поскольку больные с выраженной депрессией (в рамках данного расстройства это один из его определяющих признаков) склонны к суициду, злоупотреблению алкоголем и приему наркотиков.

Обосновывая необходимость консультации психиатра, следует подчеркнуть, что расстройство психики является характерным ответом на травму такого рода и зависит только от высокой степени травматичности стрессового события, а не от индивидуальных особенностей в виде «особой чувствительности» или малодушия. Максимально убедительным является предоставление инфор-

мации о том, что при правильном и длительном лечении возможно полное выздоровление. В качестве доказательства, подтверждающего необходимость консультации психиатра, не рекомендуется использовать информацию о возможном негативном варианте развития событий – хронизации симптоматики и переходе в устойчивое изменение личности. Данная клиническая динамика нашла отражение в рубрике F62.0 (стойкое изменение личности после переживания катастрофы) МКБ-10. В 11-й редакции МКБ название рубрики заменено на новую нозологическую категорию – «комплексное посттравматическое стрессовое расстройство» [8]. Основанием для этого диагноза является сочетание основных симптомов посттравматического стрессового расстройства и выраженных нарушений в аффективной сфере в виде крайне негативной самооценки и трудностей регуляции эмоций. Как следствие, проблемы в поддержании отношений с другими людьми, что может сказаться и на взаимодействии с врачом.

Описанная выше отрицательная динамика в рамках посттравматического стрессового расстройства и комплексного посттравматического стрессового расстройства свидетельствует о третьей стадии адаптационного синдрома – стадии истощения. Собственная энергия восстановления нарушенных функций полностью исчерпана, прогрессирующее усугубление личностных нарушений говорит об истощении функциональных ресурсов. Эффективная помощь может прийти только извне: больные должны находиться под постоянным наблюдением психиатра. Роль гастроэнтеролога в лечении данной категории больных (при наличии у них гастроэнтерологических жалоб) ограничивается кругом вопросов в пределах специализации.

Психологические защиты в ситуации COVID-19

Одна из проблем в ситуации с коронавирусом состоит в том, что мы полностью лишены возможности помочь себе путем алло-



психической адаптации (выхода из ситуации или воздействия на нее). Крайне важны механизмы интрапсихической (внутри своей психики) адаптации, реализующейся через психологические защиты.

У каждого человека набор функционирующих защит строго индивидуален и зависит от ряда факторов. Наиболее значимые из них – опыт, приобретенный в раннем детстве на примере родителей, и собственный опыт. В большинстве ситуаций механизмы защиты не осознаются человеком. Экстраординарная ситуация, которая сегодня сложилась в мире, – редчайший случай приобретения огромного жизненного опыта по осознанному (точнее, частично осознанному) повышению эффективности психологических защит. Для первой стадии адаптационного синдрома характерно включение механизмов психической защиты, которые в той или иной мере присутствуют у всех [9, 10]. Они особенно важны при интенсивном стрессе с высоким уровнем угрозы, когда для выживания следует немедленно снизить степень травматичности стрессора. Максимально быстро этот эффект реализуется такими психологическими защитами, как отрицание и вытеснение.

Отрицание работает как неосознанная сортировка поступающей извне информации. При этом информация, несущая угрозу, не допускается ни на сознательный, ни на подсознательный уровень. Иными словами, ее просто не существует, что позволяет полностью отгородиться даже от стресса, приближающегося к пределу возможностей психики или превышающего его.

Не менее важно для первой стадии адаптационного синдрома вытеснение факторов, вызывающих тревогу. В отличие от отрицания при данном механизме защиты тревожащая информация вытесняется в подсознание после того, как была воспринята. Это нежелательная информация, которая неосознанно забывается настолько прочно, что произвольно вспомнить ее не

представляется возможным. В результате содержащийся в ней тревожный радикал полностью скрыт от сознания и перестает создавать эмоциональное перенапряжение. Оба механизма защиты резко искажают реальность и по сути являются самообманом. Однако при столкновении с разрушительной информацией их «спасающее» значение огромно.

Данные механизмы защиты могут оставаться активными и при пролонгировании стрессовой ситуации, но тогда их действие неоднозначно с точки зрения конечного результата. Дело в том, что вытесненный материал стремится к открытому выражению и психика тратит много энергии на удержание информации в подсознании. При дальнейшем нарастании потока тревожной информации «плотина», с которой можно сравнить вытеснение, периодически прорывается. Хлынувший из подсознания поток энергии тревоги (истинная причина которого в данный момент непонятна) может проявиться по-разному – неожиданными рыданиями, всплеском немотивированных негативных эмоций, резким ухудшением самочувствия. Тревога высокой интенсивности всегда сопровождается вегетативными реакциями, что может вызвать функциональные нарушения (в частности, в системе органов пищеварения) и спровоцировать развитие психосоматических заболеваний. Как уже отмечалось, последнее характерно для заболеваний органов пищеварения.

Проявлением активности отрицания и вытеснения тревоги служит состояние, при котором тревожная информация воспринимается следующим образом: «Это может случиться, но не со мной». Например, так сегодня думают те, кто нарушает правила самоизоляции и не принимает условий карантина как осознанную необходимость.

К сожалению, механизмов психологической защиты, которые человек может применять для стабилизации психического состояния осознанно, немного [9,

10]. Прежде всего это механизм подавления эмоций, принципиально отличающийся от вытеснения сознательным контролем реагирования на стресс. Суть подавления состоит в создании преграды для нарастания тревоги намеренным удалением избытка тревожащей информации. Это осуществляется за счет переключения внимания с эмоции на другой план, например какое-либо активное действие. Отвлечение внимания с помощью избегающего поведения – не самообман. Удаленные мысли и чувства доступны для произвольного возврата в сознание, и при необходимости вспомнить нужную информацию не составляет труда. Подавление – один из механизмов психологической защиты, который не приводит к искажению реальности. Умение пользоваться данной защитой – признак зрелой личности.

Подавление эмоции успешно работает совместно с механизмом компенсации. Психическая компенсация представляет собой эффективную замену утраченной функции (аналогично последствиям физической травмы, например, в виде обострения слуха при потере зрения).

По аналогии с повреждением физического тела травмой психического плана можно считать фрустрацию (невозможность удовлетворения значимой потребности). Фрустрация значимых потребностей из-за вынужденного карантина – характерная черта нашей действительности. Общение в режиме онлайн, заменяющее реальное общение, – яркий пример успешной компенсации.

С компенсацией схожа психологическая защита сублимация – направление энергии (в данном случае – тревоги) в иное русло. В отличие от компенсации, которая включает изменения внутри того же рода занятий, сублимация означает смену вида деятельности. Характерной чертой сублимации является творческий подход к новому роду занятий, способствующий реализации скрытых способностей.



Указанные механизмы защиты не искажают реальность и действительно помогают примириться с травмирующей психику действительностью и пережить сложный период. Кроме того, при их осознанном применении в ситуации выраженного и длительного стресса у человека может раскрыться огромный, ранее не использованный потенциал.

В период самоизоляции появляется свободное время, которое можно использовать для укрепления здоровья.

В дополнение к традиционному лечению пациентам с гастроэнтерологическими заболеваниями можно рекомендовать:

- ✓ применять по показаниям отвары лечебных трав, которые при ряде гастроэнтерологических заболеваний оказывают позитивный эффект именно в такой лекарственной форме;
- ✓ тренировать вегетативную нервную систему контрастным

душем и дыхательными упражнениями с предполагаемым распространением общего оздоровительного эффекта на вегетативную регуляцию работы органов пищеварения;

- ✓ бороться с гиподинамией (стресс всегда является психофизиологическим, соответственно улучшение физического состояния оказывает прямой положительный эффект на психику).

Возможно, приведенные советы не новы, но в аспекте действия на психику могут стать важным дополнением к традиционному лечению пациентов гастроэнтерологического профиля.

Не следует забывать и о других факторах, непосредственно влияющих на психические функции. Необходимо воздерживаться от употребления алкоголя для снятия эмоционального напряжения и избегать неконтролируемого использования психофармакологических препаратов. Назначение

психофармакологических препаратов, подбор разовой и суточной дозы, а также продолжительность курса лечения должны быть строго индивидуальными.

Заключение

Итак, все рассмотренные психические расстройства являются следствием неэффективной адаптации в условиях стресса. Поэтому анамнестическое указание на наличие стресса должно быть обязательным. В 11-й редакции МКБ в названии рубрики F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» произошли изменения, уточняющие ее этиологический фактор: теперь она называется «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом» [8].

Ситуация с коронавирусом обязательно закончится. Но врачам придется еще долго заниматься диагностикой и лечением последствий пережитого стресса. ☺

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. М.: Медицина, 1997.
2. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: Медпресс-информ, 2008.
3. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1982.
4. Медведев В.И. Адаптация человека. СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003.
5. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1988.
6. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). Часть 1 / под ред. проф. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012.
7. Евсегнеев Р.А. Психиатрия в общей медицинской практике. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
8. International Classification of Diseases (ICD-11). World Health Organization, 2018.
9. Субботина Л.Ю. Психология защитных механизмов личности. Ярославль: ЯрГУ, 2013.
10. Секоян И.Э. Клиническая психология. Ереван: Маштоц, 2002.

Reaction to Severe Stress and Adaptation Disorders in a Gastroenterologist's Practice

L.D. Firsova, MD, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

In the International Classification of Diseases of the 10th Revision, mental disorders caused by the impact on the human body of intense and/or prolonged stress are grouped under the heading F43 'Reaction to Severe Stress and Adaptation Disorders'. The article considers diagnostic criteria for acute stress response, adaptive response disorders, and post-traumatic stress disorder. Analyzed the features of mental protection mechanisms in the situation of the spread of a new coronavirus infection (2019-nCoV).

Key words: stress, psychological adaptation, psychological defense

¹ Клиническая
больница
на ст. Челябинск
«РЖД-Медицина»

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

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

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога

Ж.С. Тарасова, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{2,3,4},
Д.В. Килейников, к.м.н.³, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.³

Адрес для переписки: Жанна Сергеевна Тарасова, tarasovaz7@is74.ru

Для цитирования: Тарасова Ж.С., Бордин Д.С., Килейников Д.В., Кучерявый Ю.А. Панкреатогенный сахарный диабет: взгляд эндокринолога и гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 92–100.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-92-100

Панкреатогенный сахарный диабет (СД) представляет самостоятельную группу заболеваний с различной этиологией, выделенную Американской диабетологической ассоциацией в отдельную категорию – СД типа 3с (СД3с). Несмотря на множество публикаций последних лет, в том числе международные консенсусные документы, панкреатогенный СД встречается чаще, чем диагностируется. Механизм развития эндокринной дисфункции при СД3с тесно связан с патологией экзокринной части поджелудочной железы. Развитие сахарного диабета отягощает течение хронического панкреатита и повышает риск развития рака поджелудочной железы. Диагностика СД3с имеет клиничко-лабораторные особенности, понимание которых позволяет улучшить ответ на фармакотерапию гипергликемии и качество жизни пациентов. Лечение СД3с осуществляется на основе комплексной оценки состояния пациента, его нутритивного статуса и секреции инсулина. Назначение современных препаратов панкреатина патогенетически обоснованно, улучшает не только течение синдрома мальабсорбции и нутритивный статус пациентов, но также течение эндокринной панкреатической недостаточности.

Ключевые слова: панкреатогенный сахарный диабет, хронический панкреатит, панкреатическая недостаточность, рак поджелудочной железы, лечение, заместительная ферментная терапия

Введение и дефиниция

В соответствии с действующей классификацией сахарного диабета (СД) Всемирной организации здравоохранения 1999 г. (с дополнениями), помимо СД 1-го типа и 2-го типа различают другие специфические типы СД, к которым относят СД на фоне заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ): панкреатит, травму или панкреатэктомию, опухоли, муковисцидоз (кистозный фиброз), ге-

мохроматоз, фиброкалькулезную панкреатопатию [1, 2].

В консенсусе PancreasFest 2012 г. хронический панкреатит (ХП) определен как синдром воспаления ПЖ с необратимым повреждением паренхимы и функциональными изменениями, которые осложняются прогрессирующим расстройством переваривания пищи, нарушением углеводного обмена вплоть до СД и развития метаболитических нарушений [3], что согласуется с отечественными консенсусными

документами [4]. Таким образом, панкреатогенный сахарный диабет вторичен по отношению к основному заболеванию экзокринной части ПЖ. В 2011 г. Американская диабетологическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) классифицировала СД вследствие болезней экзокринной ПЖ как СД типа 3с (СД3с) [5]. В 2016 г. консорциумом по изучению ХП, диабета и рака ПЖ (Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer, CPDPC) термин «СД типа 3с» был одобрен [6]. Российской ассоциацией эндокринологов данный термин не используется, однако Российской гастроэнтерологической ассоциацией рекомендуется к использованию [7]. В Международной классификации 10-го пересмотра рубрикация панкреатогенного СД отсутствует, но можно использовать рубрику E13.

В реальной клинической практике специалисты редко диагностируют СД3с, что связано со сложностями верификации [1, 8, 9]. В настоящее время систематические исследования потенциальных генетических различий между СД 1-го, 2-го и 3с типа немногочисленны [8].

Эпидемиология

Заболеваемость СД на 1000 населения (абс.) в РФ в 2018 г. составила 31,7, при этом на более распространенный СД 2-го типа пришлось 28,8 случая, на СД 1-го типа – 1,74, на другие типы – 1,16, что в целом составило 89 870 случаев других типов СД. Закономерно

предположить, что значительная часть других типов СД приходится именно на СДЗс [9, 10].

По мнению экспертов CPDPC, до завершения специальных исследований рабочей оценкой распространенности СДЗс может служить уровень в пределах 4–5% (от 1 до 9%) [6], что существенно выше, чем общее количество случаев других типов диабета в РФ. Вряд ли данный эпидемиологический феномен объясняется этническими отличиями. Речь скорее идет о гиподиагностике СДЗс в России, маскируемой необоснованно установленным диагнозом СД 1-го или 2-го типа.

В контексте сказанного логично привести результаты крупного эпидемиологического британского исследования ($n = 2\ 360\ 631$, январь 2005 г. – март 2016 г.), согласно которым СДЗс оказался более распространенным (2,59 случая (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,38–2,81) на 100 000 человек-лет), чем СД 1-го типа (1,64 (95% ДИ 1,47–1,82); $p < 0,001$). Справедливости ради следует отметить, что и в Англии 559 (87,8%) случаев СДЗс были ошибочно классифицированы клиницистами как СД 2-го типа [11].

Частота выявления СДЗс при диффузных заболеваниях ПЖ колеблется в пределах 25–80% [8], что обусловлено спецификой поражения ПЖ, длительностью анамнеза первичного заболевания ПЖ и т.д. Так, наиболее частыми причинами панкреатогенного СД являются (% от всех случаев СДЗс) [1, 2]:

- ХП (76–79%);
- рак ПЖ (8–9%);
- наследственный гемохроматоз (7–8%);
- кистозный фиброз (муковисцидоз) (4%);
- панкреатэктомия (2–3%).

У больных ХП СДЗс развивается в 10–90% случаев (в 50% случаев – инсулинозависимый). Вероятность развития СДЗс выше при алкогольных и наследственных ХП в Европе, тропическом кальцифицирующем панкреатите – в тропических странах и Индии [12, 13]. Длительный анамнез ХП служит важным фактором риска развития СДЗс. При хроническом рецидивирующем течении панкреатита у 25–30% пациентов через 20 лет отмечается нарушенная толерантность к глюкозе, у 40–50% развивается СД [14]. При наследственном панкре-

атите средний возраст манифестации СДЗс меньше и колеблется в пределах 38–53 лет [2, 15]. В исследованиях без учета этиологии заболевания ПЖ средний возраст верификации СДЗс составил 59 лет [11].

СДЗс существенно ухудшает качество жизни и считается самостоятельным фактором риска смерти при ХП [8]. ХП, будучи самым сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, увеличивает этот риск как минимум в 13,3 раза [16]. Однако у пациентов с ХП и СД вероятность развития рака ПЖ возрастает в 33 раза [17, 18]. В отличие от СД 1-го и 2-го типа, увеличивающего риск развития рака ПЖ, СДЗс может быть его предвестником по меньшей мере у 30% пациентов [19].

Патогенез панкреатогенного сахарного диабета

Абсолютный дефицит инсулина после объемной резекции ПЖ или тотальной панкреатэктомии, коррелирующий с объемом резецированного объема бета-клеточной массы, практикующим врачам понятен. Трудностей с верификацией СДЗс в подобных ситуациях обычно не возникает. Сложнее механизмы при воспалительных заболеваниях ПЖ, когда процент ошибочного типирования диабета возрастает.

Итак, патогенез СДЗс неотъемлемо связан прежде всего с прогрессированием диффузных заболеваний ПЖ и ХП, что определяется рядом анатомических и физиологических связей между экзокринной и эндокринной паренхимой ПЖ. На сегодняшний день можно считать доказанным тот факт, что снижение эндокринной секреции может ухудшать экзокринную функцию, и наоборот [20]. При тяжелых формах острого панкреатита, сопровождающихся панкреонекрозом, воспалительный и некротизирующий процесс с последующим фиброобразованием в ПЖ приводит к потере экзокринной ткани и островков Лангерганса с развитием как экзокринной, так и эндокринной недостаточности ПЖ. Однако легкие формы острого панкреатита иногда протекают субклинически и не всегда диагностируются. При ХП повреждение ткани ПЖ происходит медленнее. При этом нарушения углеводного обмена варьируются

от нарушенной гликемии натощак до СД. Одновременно с прогрессированием воспалительного процесса в ПЖ ухудшаются и показатели гликемии. В то же время пациенты с многолетним анамнезом СД 1-го или 2-го типа имеют более высокий риск развития острого или хронического панкреатита и внешнесекреторной панкреатической недостаточности (ВНПЖ). У пациентов с эпизодами панкреатита в анамнезе может развиваться не только СДЗс, но и СД 1-го или 2-го типа, патогенетически не связанный с возможным предшествующим заболеванием ПЖ [14]. Это лишний раз подтверждает актуальность дифференциальной диагностики типов СД у больных с возможным фоновым заболеванием экзокринной части ПЖ ввиду разных подходов к лечению и вариабельного прогноза.

Основное звено патогенеза СДЗс – инсулиновая недостаточность вследствие повреждения и/или утраты паренхимы ПЖ, что закономерно сопровождается мальдигестией. Нарушение процессов переваривания в проксимальных отделах тонкой кишки способно привести к снижению секреции инкретина и, как следствие, нарушению глюкозозависимой секреции инсулина. Основными инкретиновыми гормонами являются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), секретлируемый К-клетками в тонкой кишке, и GLP-1, секретлируемый в основном L-клетками в подвздошной и толстой кишке. Оба гормона быстро инактивируются дипептидилпептидазой 4 (DPP-4) и усиливают секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Для СД 2-го типа характерны недостаточная секреция GLP-1 и устойчивость к GIP. При СДЗс чувствительность к GLP-1, по видимому, остается неизменной, в то время как реакция секреции инсулина в поздней фазе на GIP снижается так же, как и при СД 2-го типа [6].

Даже при недлительном анамнезе ХП процессы воспаления и повышенная концентрация цитокинов в паренхиме ПЖ могут определять развитие дисфункции бета-клеток различной степени [21]. Так, провоспалительные цитокины, включая интерлейкин 1-бета, фактор некроза опухоли альфа и интерферон гамма, вызывают ингибирование стимулированного глюкозой высвобождения инсулина. Гиперэкспрессия генов интерлейки-

нов 1R и 1-бета индуцирует апоптоз бета-клеток. Повышенная экспрессия интерферона гамма приводит к нарушению транскрипции транскрипционного фактора островковых клеток PDX-1 у пациентов с ХП. Локализация PDX-1 в ядре может быть изменена путем специфического ингибирования интерферона гамма. Кроме того, адреномедуллин и ванин-1, которые также экспрессируются в ответ на воспалительный процесс в паренхиме ПЖ, вероятно, играют важную роль в измененной функции островковых клеток при СДЗс, вызванном как ХП, так и протоковой аденокарциномой ПЖ [6].

Печеночная инсулинорезистентность при ХП также может быть связана с активацией воспалением I-kB-киназы-бета и NF-kB в гепатоцитах, поскольку блокада активации NF-kB приводит к увеличению чувствительности печени к инсулину [22]. Этот эффект может быть достигнут за счет активации рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом. Именно такой активацией объясняется механизм действия антидиабетических препаратов класса тиазолидиндионов. Показано, что росиглитазон меняет печеночную резистентность к инсулину у крыс с ХП, но тщательно не изучен на людях [6].

Чувствительность к инсулину при СДЗс может сохраняться [23] либо снижаться, особенно у лиц с ожирением и гиперлипидемией [24]. Наличие инсулинорезистентности при ХП было продемонстрировано с помощью точных методов измерения чувствительности к инсулину, включая эугликемический гиперинсулинемический клэмп [25]. В то же время у пациентов с ХП периферическая чувствительность к инсулину могла быть ниже, чем у здоровых лиц и, напротив, выше, чем у пациентов с СД 1-го типа [26].

Особенностью СДЗс является то, что потеря массы островковых клеток способствует снижению секреции не только инсулина, но также глюкагона и панкреатического полипептида (ПП), что может привести к развитию так называемой хрупкой болезни (brittle disease) с существенными колебаниями значений гликемии и риском гипогликемических состояний, которые труднее контролировать, чем при СД 1-го или 2-го типа

[8]. Не исключено, что главная роль в патогенезе стойкой продукции глюкозы печенью и изолированной печеночной резистентности к инсулину при СДЗс принадлежит именно ПП. В основе дифференциального диагностического критерия СДЗс лежит его ответ на индуцированную инсулином гипогликемию или тест со смешанной пищей [14]. Отсутствие реакции ПП позволяет дифференцировать СДЗс от дебюта СД 1-го и 2-го типа, характеризующегося повышенными уровнями ПП в крови.

Клинические особенности, диагностика и дифференциальная диагностика панкреатогенного сахарного диабета

Крупные исследования, оценивающие особенности клинической картины СДЗс, до сих пор отсутствуют, что ограничивает наши представления о частоте острых метаболических осложнений, таких как гипогликемия и диабетический кетоацидоз. Поэтому сегодня судить о клиническом течении СДЗс можно исходя из небольших серий наблюдений и обсервационных исследований. Так, при наблюдении 36 пациентов с СД, ассоциированным с ХП, гипогликемические состояния отмечались достаточно часто – 78% пациентов из тех, кто получал инсулинотерапию. Частота тяжелой гипогликемии достигла 17% [27]. В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании СДЗс характеризовался более плохим контролем гликемии (скорректированное соотношение шансов 1,7; 95% ДИ 1,3–2,2; $p < 0,001$) по сравнению с СД 2-го типа [11].

Данные по осложнениям со стороны органов-мишеней при СДЗс также недостаточны. В проспективном исследовании с участием 54 пациентов с СДЗс в исходе ХП или после тотальной панкреатэктомии риск диабетической ретинопатии достиг 31% и коррелировал с продолжительностью СД [28]. В отдельных исследованиях у пациентов с СДЗс риск диабетической ретинопатии, диабетической нефропатии и микроангиопатии составил 37, 29 и 26% соответственно [29, 30]. С учетом малочисленности наблюдений и давности проведенных исследований экстраполяция этих данных не представляется возможной. Предполагается, что курение, артериальная гиперто-

ния, гиперлипидемия и ожирение оказывают дополнительное влияние на риск развития осложнений со стороны органов-мишеней, что следует изучать одновременно с СДЗс [6]. Что касается сочетания с ожирением, для пациентов с СДЗс подобное явление не редкое, поскольку средний индекс массы тела при верификации СДЗс составляет 29,2 кг/м² [11]. Данный феномен может объясняться пандемией ожирения и метаболического синдрома – состояний, не только не исключаящих развитие панкреатита с панкреатической недостаточностью или рака ПЖ, но и повышающих риск их возникновения [31]. Кроме того, значительная часть больных ХП с экзокринной панкреатической и нутритивной недостаточностью характеризуются избыточным весом [32].

Для диагностики СДЗс целесообразно использовать клинические диагностические критерии [14, 33], подразделяемые на основные (должны присутствовать обязательно) и дополнительные. Основные (большие) диагностические критерии СДЗс:

- наличие ВНПЖ (моноклональный тест на фекальную эластазу I или прямые функциональные тесты);
- патологические структурные изменения ПЖ (при ее визуализации с помощью эндоскопического, ультразвукового исследований, магнитно-резонансной или компьютерной томографии);
- отсутствие аутоиммунных маркеров СД 1-го типа.

Выявление дополнительных (малых) критериев требует специальных гормональных исследований:

- отсутствие секреции ПП;
- нарушение секреции инкретинов (например, глюканоподобный пептид 1 (ГПП-1));
- отсутствие резистентности к инсулину (например, по данным НОМА-IR);
- нарушение функции бета-клеток (например, НОМА-В, отношение C-пептид/глюкоза);
- низкий уровень жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) при их оценке.

Однако рутинное выполнение большинства из указанных тестов в повседневной практике невозможно.

При верифицированном ХП необходимо проводить скрининг для

выявления СДЗс, в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными рабочей группой PancreasFest в 2017 г. [34], и отечественными согласительными документами [4, 7]. Руководствуясь данными рекомендациями, врачи любого профиля должны оценивать состояние углеводного обмена у пациентов с ХП. Первоначальная оценка включает определение глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина HbA1c не реже одного раза в год. При сомнительных результатах одного из них требуется дальнейшая оценка. Для выявления нарушенной толерантности к глюкозе, в соответствии с показаниями, дополнительно рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с нагрузкой 75 г глюкозы. Определение уровней инсулина и/или С-пептида может быть полезно при дифференциальном диагнозе с СД 2-го типа. Для СДЗс характерно отсутствие ответа ПП на прием смешанной пищи (при СД 2-го типа ответ, как правило, повышен, а при СД 1-го типа может повышаться в ответ на пищевую нагрузку).

Диагностические подходы к выявлению нарушения углеводного обмена при муковисцидозе отличаются от представленных выше. Согласно гайдлайнам ADA и Pediatric Endocrine Society (2010 г.), гипергликемия может быть интормиттирующей и HbA1c малочувствителен; диагноз устанавливается на основании результатов ПГТТ. При этом уточняется, что диагноз диабета на основании ПГТТ коррелирует с клинически значимыми особенностями муковисцидоза, включая снижение функции легких в течение последующих четырех лет, риском возникновения микроангиопатий и ранней смерти [35].

Впервые выявленный СД представляет особый интерес для онкологии, поскольку дифференциальный диагноз «нового» диабета, обусловленного раком ПЖ, в отличие от СД 2-го типа может способствовать ранней диагностике аденокарциномы [36].

Лечение панкреатогенного сахарного диабета

В настоящее время утвержденные клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по лечению СДЗс отсутствуют. С учетом

вторичного характера лечение СДЗс складывается из терапии ХП (или других фоновых заболеваний ПЖ), назначения антидиабетической терапии, контроля гликемии, коррекции ВНПЖ и нутритивной недостаточности. Питание рекомендуется рассматривать как одну из составляющих терапевтического плана у всех пациентов СД при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии для достижения метаболических целей (уровень убедительности рекомендации С, уровень доказательности 5) [37]. Прежде всего необходимо устранить факторы риска прогрессирования ХП. Пациентам рекомендуется изменить образ жизни, отказаться от алкоголя и табакокурения, перейти на лечебное питание, снизить массу тела [4, 7]. Алкоголь резко тормозит печеночный глюконеогенез и может провоцировать гипогликемию, особенно на фоне инсулинотерапии. Основными целями лечебного питания являются предотвращение или устранение недоедания, употребление пищи, богатой растворимой клетчаткой, с низким содержанием жира, контроль симптомов стеатореи и минимизация постпрандиальной гипергликемии [38].

Важное место занимает терапия абдоминальной боли с использованием анальгетиков, трициклических депрессантов, антиоксидантов, что подробно описано в интегральных аналитических доказательных обзорах [39–41], консенсусных документах [4, 7, 42], методических руководствах для врачей [43]. При неэффективности медикаментозной терапии применяют хирургическое лечение – декомпрессию, дренаж или резекцию [44, 45]. У многих пациентов с ХП имеется мальабсорбция жира, хотя нарушения пищеварения долгое время могут оставаться незамеченными, поскольку клинически явная стеаторея обычно не наблюдается до тех пор, пока не утрачено более 90% экзокринной функции ПЖ [7, 46]. Однако соответствующее нарушение пищеварения, имеющее место у большинства пациентов с ХП, может вызвать недостаток жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К).

Пациенты с любой степенью ВНПЖ должны принимать пероральные ферментные препараты [4, 7, 32, 41]. Это необходимо для переваривания жира, контроля симптомов стеатореи

и защиты организма от недостатка жирорастворимых витаминов. Особенно важна коррекция витамина D, дефицит которого отмечается более чем у 90% пациентов с ХП, для предотвращения остеопении/остеопороза [38]. Лечение ферментами ПЖ также необходимо для поддержания секреции инкретинных, улучшающих толерантность к углеводам [14]. Показано, что на секрецию ГПП-1 и гастроинтестинального полипептида (ГИП) воздействуют процессы переваривания в тонкой кишке, а заместительная терапия ферментами ПЖ при ХП увеличивает секрецию инсулина после приема пищи и улучшает метаболизм глюкозы [47].

Итак, высочайший физиологический функциональный потенциал ПЖ позволяет развиваться клинически значимой мальабсорбции при снижении объемной секреции ферментов в двенадцатиперстную кишку до 10%, что определяет необходимость использования в качестве заместительной ферментной терапии достаточных доз (40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи) современных микрогранулированных ферментных препаратов, характеризующихся своевременной эвакуацией частиц панкреатина из желудка вместе с пищей, значительно повышающих вероятность адекватного контакта фермента на большой площади с химусом и уберігающих панкреатин от разрушения желудочным соком (например, энтеросолюбильные микротаблетки). Ярким примером подобной лекарственной формы панкреатина является препарат Эрмиталь, отвечающий современным требованиям, предъявляемым к препаратам данной группы. За счет размера микротаблеток до 1,8 мм обеспечиваются адекватный гастродуоденальный транспорт и эффективная сегрегация частиц панкреатина с химусом в двенадцатиперстной кишке. Препарат с разными дозами липазы (формы выпуска – 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД) удобен для персонализированного назначения. Как известно, в большинстве случаев ХП с ВНПЖ ферментные препараты назначают пожизненно, что признано безопасной стратегией [48]. В связи с этим необходимо учитывать и фармакоэкономические аспекты терапии. Результаты клинико-экономического исследования различных

стратегий фармакотерапии больных ХП с ВНПЖ продемонстрировали фармакоэкономические преимущества препарата Эрмиталь, обусловленные прежде всего меньшими затратами на фармакотерапию и более предпочтительными показателями затратной эффективности в достижении клинического результата [49].

Контроль гликемии при СДЗс

Вследствие многообразия патофизиологических особенностей механизма развития СДЗс назначение антидиабетической терапии требует индивидуального подхода с учетом характеристик пациента. На это указано в действующих клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по лечению СД 1-го и 2-го типа «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, 2019 г.) [37, 50, 51]. Сравнительных исследований долгосрочной эффективности и безопасности различных антигипергликемических средств при СДЗс в доступных источниках немного. Все крупные исследования, в том числе DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), специально исключали пациентов с СДЗс. Несмотря на ограниченные данные, эти пациенты, по-видимому, имеют одинаковый риск для микро- и макроангиопатий, как и при СД 1-го и 2-го типа [52].

В терапии СД следует придерживаться стратегии многофакторного воздействия, которая способна не только существенно снижать вероятность микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистый риск, но и, возможно, приводить к значимому снижению смертности, по крайней мере у пациентов с СД 2-го типа (уровень убедительности рекомендаций А, уровень доказательности 2) [53].

При выборе индивидуальных целей гликемического контроля необходимо учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, функциональную зависимость, наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, риск тяжелой гипогликемии у лиц с СД. Это может повысить безопасность терапии, обеспечить профилактику или замедление прогрессирования осложнений СД (уровень убедитель-

ности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [50].

Теоретически данный универсальный подход может иметь место при СДЗс. Так, если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, лечение можно начинать с монотерапии (приоритетным препаратом является метформин в отсутствие противопоказаний). При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его приему назначаются другие препараты с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. На данном этапе предпочтительны препараты с низким риском гипогликемии. При непереносимости или противопоказаниях к ним терапию можно начать с сахароснижающих препаратов альтернативных классов (производные сульфонилмочевины – ПСМ/глиниды). Эффективным считается темп снижения HbA1c $\geq 0,5\%$ за период до шести месяцев. Если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень на 1,0–2,5%, следует рассмотреть в качестве стартовой терапии комбинацию двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития гипергликемии. При использовании комбинированной терапии надо принимать во внимание ее рациональность, а также рекомендации по персонализации выбора сахароснижающих препаратов. Темп снижения HbA1c $\geq 1,0\%$ за период до шести месяцев считается эффективным. Ситуация, когда исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5%, часто характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности. В целях ее уменьшения необходимо начать инсулинотерапию (или использование комбинации инсулина и ПССП). В дальнейшем инсулинотерапия может быть отменена. Если в дебюте заболевания исходный уровень HbA1c превышает индивидуальное значение более чем на 2,5%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы метаболической декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), лечение начинают с альтернативного варианта – комбинации двух-трех сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития ги-

пергликемии. ПСМ могут обеспечить быстрый сахароснижающий эффект. Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) оказывают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови. Однако эти препараты не должны использоваться при выраженной инсулиновой недостаточности. Эффективным считается темп снижения HbA $\geq 1,5\%$ за период до шести месяцев [37].

При наличии ожирения и инсулинорезистентности в отсутствие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта обосновано назначение метформина как препарата первого выбора при СДЗс (уровень убедительности рекомендаций В, уровень доказательности 1) [23, 54, 55]. Обратите внимание: имеются убедительные экспериментальные данные о противоопухолевой активности метформина. Метаанализ 12 обсервационных исследований связи терапии метформином при СД 2-го типа и риска развития рака ПЖ показал его снижение (отношение риска (ОР) 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; $p = 0,023$) у пациентов, принимавших метформин [56]. В других когортных исследованиях получены аналогичные результаты. Между тем в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) эти данные не подтверждены, что требует проведения специальных спланированных исследований [6, 36, 57–59]. Кроме того, метформин способствует улучшению выживаемости пациентов с резекцией ПЖ. На основе анализа большой базы данных выявлено значительное улучшение выживаемости (ОР 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97; $p < 0,05$) в группе метформина по сравнению с контрольной группой. При этом метформин улучшал выживаемость пациентов с резекцией ПЖ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p < 0,05$) и локальными опухолями (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84; $p < 0,05$), но не при метастатическом процессе, что отражает корреляцию влияния метформина со стадией опухоли [59, 60].

Отмечено модулирующее влияние метформина на кишечную микробиоту с увеличением численности *Akkermansia muciniphila* и продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans*, что может оказывать регулирующее воздействие на Т-клеточный и цитокиновый механизмы субклинического

воспаления, тесно связанного с инсулинорезистентностью [61]. Исходя из сказанного можно предположить, что метформин снижает смертность в том числе через механизм нормализации микробиоты [59].

При наличии противопоказаний к приему метформина при СДЗс возможно назначение терапии секретагогами (ПСМ и глиниды) (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [23]. С учетом возможных проблем с нормальным приемом пищи и риском гипогликемии, повышения массы тела, реже тошноты [62], предпочтительны препараты короткого действия [52]. При этом важно помнить, что непосредственное влияние ПСМ на бета-клетки приводит к их прогрессирующей дисфункции и ухудшению секреции инсулина (так называемая вторичная неудача) [63]. D. Sola и соавт. (2015 г.) предлагают использовать ПСМ для быстрого достижения контроля в течение короткого периода (3–6 месяцев) [62]. Кроме того, продолжается дискуссия о возможном повышении онкологического риска на фоне терапии препаратами СМ [52]. У пациентов с ХП и СДЗс, не требующим инсулинотерапии, в связи с дефектом инкретинов может быть полезной антидиабетическая терапия с использованием агонистов рецепторов ГПП-1 и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [64]. Эти препараты усиливают секрецию инсулина, но их применение у пациентов с СДЗс может иметь ограничения [23]. Аналоги ГПП-1 ассоциируются с высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов. Тошнота, задержка опорожнения желудка, потеря веса – симптомы, которые нередко наблюдаются у пациентов с ХП. Широко обсуждалась возможность индукции панкреатита препаратами этой группы, как и риска развития рака ПЖ [65]. В 2014 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency, EMA) заявили, что текущие научные данные не подтверждают причинно-следственную связь между этими препаратами с панкреатитом или раком ПЖ, что требует

дальнейшего изучения [66]. Однако многие считают, что при СДЗс следует воздержаться от применения препаратов этой группы [23, 52], поскольку лучшим и более безопасным способом коррекции системы инкретинов в данном случае может быть использование адекватных доз панкреатина [14].

В настоящее время информация об использовании иНГЛТ-2 у пациентов с СДЗс отсутствует. Хотя эти препараты эффективны в управлении СД 2-го и имеют низкий риск развития гипогликемии, их основным побочным эффектом является потеря веса, которая нежелательна при заболеваниях ПЖ [35, 52]. Потенциальной терапевтической нишей могут быть ситуации сочетания ХП, СД и ожирения, когда снижение веса становится одной из целей [14]. Поэтому следует рассматривать возможность и безопасность применения иНГЛТ-2 при СД на фоне ХП с учетом фенотипа пациента (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5).

Тиазолидиндионы улучшают чувствительность к инсулину, но ассоциируются с повышенным риском задержки жидкости, застойной сердечной недостаточности и переломов. Последнее вызывает особую озабоченность, поскольку у пациентов с ХП повышен риск развития остеопороза [6, 52].

Инсулинотерапия у пациентов с абсолютной недостаточностью инсулина используется в качестве терапии первого выбора. Согласно результатам недавнего крупного британского исследования, до 20,9% пациентов после перенесенного острого панкреатита и более 45,8% пациентов с хроническими заболеваниями ПЖ нуждались в инсулинотерапии, что отмечалось значительно чаще, чем при СД 2-го типа, – 4,1% [11].

Результаты специально спланированных РКИ показывают, что при муковисцидозе инсулинотерапия не только приводит к улучшению контроля гликемии и стабилизации HbA1c, но также способствует улучшению функции легких, нормализации нутритивного статуса и снижению смертности в отличие от эффектов ПСМ, метформина, глинидов и глитазонов (уровень убедительности рекомендаций А, уровень доказательности 1) [35].

Сохраненная на определенном этапе секреция инсулина при более высокой

чувствительности периферических тканей к инсулину объясняет невысокую частоту кетоацидоза и более низкие дозы инсулина для достижения удовлетворительного контроля гипергликемии. Из-за риска развития гипогликемических состояний активное снижение гипергликемии, предрасполагающее к гипогликемиям, противопоказано [42]. При назначении инсулинотерапии необходимо пациентов и их родственников информировать об особенностях симптомов гипер- и гипогликемии, основах рационального питания, самоконтроле гликемии, купировании гипогликемических состояний (уровень убедительности рекомендаций С, уровень доказательности 5) [39]. Инсулинотерапию следует проводить пациентам с упорной хронической панкреатической болью и в случаях госпитализации [3, 52]. При ХП у пациентов с дефицитным калоражем рациона питания важны анаболические эффекты инсулина [3, 31, 52]. Здесь следует уточнить, что даже при инсулинопотребности метформин и другие пероральные гипогликемические средства могут быть использованы для снижения дозы инсулина. Что касается ПСМ, пациенты с предыдущими более высокими дозами (глимепирид ≥ 4 мг/сут) и более длительным течением диабета (свыше десяти лет) демонстрируют худший ответ на инсулин после изменения терапии (в исследовании применяли аналоговые препараты инсулина) [63]. Последнее обстоятельство представляется особенно важным в терапии СДЗс, поскольку при его длительном течении заместительная терапия инсулином – единственная эффективная альтернатива, которая должна проводиться по общим рекомендациям для СД [51]. С учетом высокого риска гипогликемии вследствие поврежденного ответа глюкагона на гипогликемию, а также мальабсорбции углеводов, несогласованных схем питания, болевого синдрома и/или тошноты во всех схемах инсулинотерапии предпочтительны аналоговые препараты. Помповая инсулинотерапия также может быть рассмотрена у мотивированных пациентов, у которых на иных режимах сохраняется высокая вариабельность гликемии [3, 23]. Планируя долгосрочное использование инсулинотерапии, следует помнить, что ин-

сулин увеличивает риск развития злокачественных новообразований [29].

Заключение

СДЗс представляет самостоятельную группу заболеваний с различной этиологией, встречается чаще, чем диагностируется, что отчасти определяется отсутствием надежных диагностических критериев данного типа СД. Согласно основным положениям су-

ществующих консенсусов, все пациенты с ХП или иной патологией ПЖ должны быть обязательно обследованы на наличие СДЗс. Но группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, предшествующей резекцией ПЖ и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита [67]. Механизм развития эндокринной дисфункции при СДЗс тесно связан

с патологией экзокринной части ПЖ. Развитие СД отягощает течение ХП. Диагностика СДЗс имеет клинико-лабораторные особенности.

Лечение СДЗс проводят исходя из комплексной оценки состояния пациента, его нутритивного статуса и секреции инсулина, опираясь на эмпирические подходы ввиду отсутствия доказательной базы для выбора того или иного метода. ●

Литература

1. Ewald N., Kaufmann C., Raspe A. et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2012. Vol. 28. № 4. P. 338–342.
2. Cui Y., Andersen D.K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // *Pancreatology.* 2011. Vol. 11. № 3. P. 279–294.
3. Rickels M.R., Bellin M., Toledo F.G. et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. PancreasFest Recommendation Conference Participants // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 4. P. 336–342.
4. Хатъков 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.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 1. P. 62–69.
6. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K. et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 1. № 3. P. 226–237.
7. 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, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
8. Bhattamisra S.K., Siang T.C., Rong C.Y. et al. Type-3c diabetes mellitus, diabetes of exocrine pancreas – an update // *Curr. Diabetes Rev.* 2019. Vol. 15. № 5. P. 382–394.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Атлас Регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. ФГБУ «НМИНЦ эндокринологии» МЗ РФ, Регистр сахарного диабета. 2019. С. 5.
10. Статистический сборник 2018 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации // www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god.
11. Woodmansey C., McGovern A.P., McCullough K.A. et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40. № 11. P. 1486–1493.
12. Choudhuri G., Lakshmi C.P., Goel A. Pancreatic diabetes // *Trop. Gastroenterol.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 71–75.
13. Perusicová J. Diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Vnitr. Lek.* 2004. Vol. 50. № 5. P. 375–378.
14. Ewald N., Hardt P.D. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 42. P. 7276–7281.
15. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. № 5. P. 1324–1332.
16. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M. et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis, aetiology, incidence, and early detection // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24. № 3. P. 349–358.
17. Liao K.F., Lai S.W., Li C.I., Chen W.C. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27. № 4. P. 709–713.
18. Andersen D.K., Andren-Sandberg A., Duell E.J. et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop // *Pancreas.* 2013. Vol. 42. № 8. P. 1227–1237.
19. Magruder J.T., Elahi D., Andersen D.K. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? // *Pancreas.* 2011. Vol. 40. № 3. P. 339–351.
20. Struyvenberg M.R., Martin C.R., Freedman S.D. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths // *BMC Med.* 2017. Vol. 15. № 1. P. 29.
21. Кучерявый Ю.А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // *Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.* 2003. Т. 11. С. 398–414.
22. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. № 2. P. 183–190.

23. *Gudipaty L., Rickels M.R.* Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2015.
24. *Ребров А.П., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Архангельская Е.Е.* Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. № 8 (3). С. 862–867.
25. *Niebisz-Cieślak A.B., Karnafel W.* Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010. Vol. 120. № 7–8. P. 255–263.
26. *Vlasakova Z., Bartos V., Spicak J.* Diabetes mellitus in chronic pancreatitis and insulin sensitivity // *Vnitr. Lek.* 2002. Vol. 48. № 9. P. 878–881.
27. *Linde J., Nilsson L.H., Barany F.R.* Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1977. Vol. 12. № 3. P. 369–373.
28. *Tiengo A., Segato T., Briani G. et al.* The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis // *Diabetes Care.* 1983. Vol. 6. № 6. P. 570–574.
29. *Briani G., Riva F., Midea E. et al.* Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease // *J. Diabet. Complications.* 1988. Vol. 2. № 1. P. 50–52.
30. *Ziegler O., Candiloros H., Guerci B. et al.* Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis // *Diabetes Metab.* 1994. Vol. 20. № 6. P. 540–545.
31. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н.* Ожирение и коморбидность. Пособие для врачей. М., 2016.
32. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Хронический панкреатит: мифы и реалии // *Фарматека.* 2010. № 12. С. 24–31.
33. *Ewald N., Bretzel R.G.* Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) – are we neglecting an important disease? // *Eur. J. Intern. Med.* 2013. Vol. 24. № 3. P. 203–206.
34. *Sheth S.G., Conwell D.L., Whitcomb D.C. et al.* Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a Multidisciplinary Chronic Pancreatitis Working Group at PancreasFest // *Pancreatology.* 2017. Vol. 17. № 3. P. 419–430.
35. *Moran A., Brunzell C., Cohen R.C. et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 12. P. 2697–2708.
36. *Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M. et al.* Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer // *Diabetes.* 2017. Vol. 66. № 5. P. 1103–1110.
37. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых. МКБ 10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9». Год утверждения (частота пересмотра): 2019. ID 290. URL. Профессиональные ассоциации: общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России.
38. *Sikkens E.C., Cahen D.L., Koch A.D. et al.* The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 3. P. 238–242.
39. *Lew D., Afghani E., Pando S.* Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment // *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. № 7. P. 1702–1712.
40. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А.* Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике // *Терапевтический архив.* 2013. Т. 85. № 4. С. 84–89.
41. *Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.А. и др.* Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90. № 8. С. 81–85.
42. *De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al.* The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // *Pancreatology.* 2013. Vol. 13. № 1. P. 18–28.
43. *Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Израилов Р.Е. и др.* Основные принципы диагностики и лечения хронического панкреатита. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы № 99. М., 2019.
44. *Bellin M.D., Freeman M.L., Gelrud A. et al.* Total pancreatectomy and islet auto transplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest // *Pancreatology.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 27–35.
45. *Егоров В.И., Кучерявый Ю.А., Петров Р.В., Ванькович А.Н.* Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. № 4. С. 54–65.
46. *Singh V.K., Haupt M.E., Geller D.E. et al.* Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 39. P. 7059–7076.
47. *Knop F.K., Vilsbøll T., Larsen S.* Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. № 1. P. E324–330.
48. *Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А.* Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // *РМЖ.* 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
49. *Ряженков В., Максимкин С.* Фармакоэкономический анализ различных стратегий заместительной терапии у российских пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью // *Врач.* 2015. № 1. С. 75–79.
50. Клинические рекомендации «Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.

51. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Год утверждения (частота пересмотра): 2019. ID 286. URL. Профессиональные ассоциации: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава России.
52. *Mauck J.* Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2016. Vol. 9. P. 311–315.
53. *Gæde P., Oellgaard J., Carstensen B. et al.* Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial // *Diabetologia.* 2016. Vol. 59. № 11. P. 2298–2307.
54. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 193–203.
55. *Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С.* Многоплановые эффекты метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* 2017. Т. 20. № 3. С. 210–219.
56. *Wang Z., Lai S.T., Xie L. et al.* Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol. 106. № 1. P. 19–26.
57. *Dong Y.W., Shi Y.Q., He L.W. et al.* Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer: a meta-analysis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 33. P. 55478–55488.
58. *Kowall B., Rathmann W., Kostev K.* Are sulfonylurea and insulin therapies associated with a larger risk of cancer than metformin therapy? A retrospective database analysis // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. № 1. P. 59–65.
59. *Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С.* Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3С: современное состояние проблемы // *Медицинский совет.* 2018. № 4. С. 28–35.
60. *Li X., Li T., Liu Z. et al.* The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 5825.
61. *Tilg H., Moschen A.R.* Microbiota and diabetes: an evolving relationship // *Gut.* 2014. Vol. 63. № 9. P. 1513–1521.
62. *Sola D., Rossi L., Schianca G.P.C. et al.* Sulfonylureas and their use in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. № 4. P. 840–848.
63. *Lee Y.H., Lee B.W., Chun S.W. et al.* Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 10. P. 1076–1084.
64. *Knop F.K.* Incretin hormones and beta cell function in chronic pancreatitis // *Dan. Med. Bull.* 2010. Vol. 57. № 7. B4163.
65. *Iyer S.N., Tanenberg R.J., Mendez C.E. et al.* Pancreatitis associated with incretinbased therapies // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 4. P. e49.
66. *Egan A., Blind E., Dunder K. et al.* Pancreatic safety of incretinbased drugs – FDA and EMA assessment // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 9. P. 794–796.
67. *Ломакина Е.Ю., Таратина О.В., Белоусова Е.А.* Хронический панкреатит и сахарный диабет: обзор литературы // *Альманах клинической медицины.* 2019. Т. 47. № 6. С. 525–534.

Pancreatogenic Diabetes Mellitus: Endocrinologist's and Gastroenterologist's Point of View

Zh.S. Tarasova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2,3,4}, D.V. Kileynikov, PhD³, Yu.A. Kucheryavy, PhD³

¹ 'Russian Railways – Medicine' Clinical Hospital on the Chelyabinsk Station

² A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

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

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Zhanna S. Tarasova, tarasovaz7@is74.ru

Pancreatogenic diabetes mellitus (DM) is the independent group of diseases with different etiologies, allocated by the American Diabetes Association in theseparate category – 3C-type of DM (DM-3C). Despite numerous publications in recent years, including international consensus documents, pancreatogenic diabetes is met more often than diagnosed. The mechanism of development of endocrine dysfunction in DM-3C is closely related to the pathology of the exocrine part of the pancreas. The development of diabetes mellitus aggravates the course of chronic pancreatitis and increases the risk of pancreatic cancer development. Diagnosis of DM-3C has clinical and laboratory features, understanding of which can improve the response to pharmacotherapy of hyperglycemia and the quality of patients' life. The treatment of DM-3s is based on the comprehensive assessment of the patient's condition, nutritional status and insulin secretion. The use of modern Pancreatin drugs is pathogenetically justified; it improves not only the course of malabsorption syndrome, the nutritional status of patients, but also the course of endocrine pancreatic insufficiency.

Key words: pancreatogenic diabetes mellitus, chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency, pancreatic cancer, treatment, enzyme replacement therapy

Эрмиталь®

панкреатин



Производится в Германии

Общая стоимость терапии препаратом Эрмиталь® **НИЖЕ ДО 30%** по сравнению с другими препаратами¹

Реклама

Для правильного подбора дозировки необходимо учитывать форму выпуска	Дозировка	Липаза, ЕД	Амилаза, ЕД	Протеаза, ЕД
	Эрмиталь® 10 000	10 000	9 000	500
	Эрмиталь® 25 000	25 000	22 500	1 250
	Эрмиталь® 36 000	36 000	18 000	1 200

¹ Информация представлена на анализе цен на лекарственные препараты с МНН Панкреатин Государственного реестра предельных отпускных цен www.grs.mosminzdrav.ru. Расчет произведен на основании сравнительной месячной стоимости лечения различными ферментными препаратами в расчете 100 000 ЕД липазы в сутки на 1 человека.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции и т.д.

ЛСР 002032/08 дата выдачи 21.03.2008.
АО «Нижфарм» 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.
Тел.: 8 (495) 648-95-01, 8 (495) 648-95-03, www.stada.ru





Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 102–111.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – широко распространенное в популяции заболевание, снижающее качество жизни в такой же степени, как бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. У части пациентов выраженная клиническая симптоматика сопровождается ограничением трудоспособности. В настоящее время стратегии лечения больных СРК остаются неудовлетворительными, поскольку разработка новых терапевтических средств затруднена из-за отсутствия полного представления о патогенезе заболевания. При этом очевидно, что СРК достаточно гетерогенное заболевание и его клинические проявления весьма вариабельны. Особую сложность в клинической практике представляет купирование абдоминальной боли – основного клинического симптома СРК, отличающего его от других функциональных расстройств кишечника.

В статье представлены основные механизмы формирования абдоминальной боли при СРК, включая висцеральную гиперчувствительность, изменения кишечной микробиоты, повышенную кишечную проницаемость и воспаление «низкой степени активности».

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, абдоминальная боль, висцеральная гиперчувствительность, кишечная микробиота, воспаление «низкой степени активности»

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта среди лиц молодого возраста. СРК не повышает риск инвалидизации и смерти в попу-

ляции, но приводит к значительному снижению качества жизни пациентов и ограничению трудоспособности. Упорное, длительное течение заболевания часто сопряжено с повторными визитами к врачам, необоснованным дооб-

следованием, а значит, еще большим снижением качества жизни и существенными экономическими затратами.

Перечень лекарственных препаратов, которые могут быть назначены больным СРК, достаточно широк. Тем не менее, согласно международным и национальным рекомендациям, управлять течением заболевания (табл. 1) сложно.

Эффективность предложенных в настоящее время схем терапии СРК, направленных исключительно на купирование отдельных симптомов, не превышает 25–40%. Это требует выделения различных фенотипов больных СРК и разработки индивидуализированных, персонализированных схем терапии.

Особую сложность в клинической практике представляет контроль над ключевым симптомом, отличающим СРК от других функциональных расстройств кишечника, – абдоминальной болью. Это обусловлено прежде всего отсутствием четких представлений о патогенезе абдоминальной боли при СРК. Соответствующие исследования малочисленны, носят в основном экспериментальный характер, и их результаты весьма противоречивы.

Нейроанатомия абдоминальной боли при СРК

С клинической точки зрения абдоминальная боль при СРК относится к висцеральной, то есть возникающей при раздражении болевых рецепторов кишечника (ноцицепторов), расположенных в мышечной стенке [1].

Восприятие висцеральной боли и ее психологическая обработка отличаются от таковых при соматической боли. Висцеральная боль не связана с повреждением внутренних органов, носит диффузный характер и обычно ощущается в местах, расположенных на удалении от самого органа, а также сопряжена с различными моторными нарушениями и вегетативными реакциями [1, 2]. Паттерн болевого ощущения при данном типе боли может быть сходным для разных органов. То есть расстройства кишечника, мочевого пузыря и других внутренних органов воспринимаются как общая боль в животе, тазовая боль или боль в спине. Нередко конкретную локализацию определить не удается [1–3]. Сенсорная информация в центральную нервную систему (ЦНС) от пищевода до поперечной ободочной кишки передается через афферентные пути в составе блуждающего нерва (*nervus vagus*), от оставшейся части толстой кишки – через тазовые нервы чревного сплетения (*plexus coeliacus*). Небольшая группа афферентов в составе внутренностных нервов (*nn. splanchnic*), клеточные тела которых возникают из грудного отдела симпатического ствола, иннервируют весь пищеварительный тракт [3].

Обработка сигналов, поступающих из кишечника, в основном происходит в ядре солитарного тракта продолговатого мозга и ганглиях дорсальных корешков T2–L2 и S1–5 [4]. Афференты висцерального отдела проникают в спинной мозг и образуют синапсы с нейронами дорсальных рогов, противоположных участку входа, затем восходят к таламусу и среднему мозгу, формируя спиноталамический, спиноретиколярный и спинномозговой тракты [4, 5]. В результате возникает обширная диффузная активация ЦНС. Показано, что области мозга, иннервируемые этими путями, такие

Таблица 1. Принцип назначения медикаментозной терапии больным синдромом раздраженного кишечника (обобщенные данные международных и национальных клинических рекомендаций)

Заболевание	Терапия
Синдром абдоминальной боли	Антагонисты 5HT ₃ Спазмолитики Рифаксимин Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элюксадолин) ¹ Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид) ¹ Производные простагландина Е (любипростон) ¹ Агонисты 5HT ₄ <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 СИОЗС ТЦА
Диарейный синдром	Лоперамид Антагонисты 5HT ₃ Рифаксимин Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элюксадолин) ¹ Секвестранты желчных кислот (холестирамин) ¹
Синдром запора	Пищевые волокна Осмотические слабительные Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид) ¹ Производные простагландина Е (любипростон) ¹ Агонисты 5HT ₄ <i>Bifidobacterium lactis</i> DN-173010
Синдром повышенного газообразования	Рифаксимин Агонисты и антагонисты опиоидных рецепторов (элюксадолин) ¹ Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С (линаклотид) ¹ Производные простагландина Е (любипростон) ¹ Агонисты 5HT ₄ <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 <i>Bifidobacterim lactis</i> DN-173010 Пробиотический коктейль VSL № 3
Рефрактерные симптомы	СИОЗС ТЦА СИОЗСН Аналоги ГАМК Нейролептики Психотерапия Гипноз Когнитивно-поведенческая терапия

¹ В настоящий момент не зарегистрированы в РФ.

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

как миндалевидное тело, префронтальная кора и таламус, объединенные в так называемую мозговую модель «матрицы боли», активируются в ответ на колоректальную стимуляцию у больных СРК [5]. Возбуждение миндалевидного тела в ответ на болевой стимул ассоциировано с формированием эмоций, а префронтальной коры – с модификацией поведенческих реакций. При этом ключевая роль в функционировании «матрицы боли» отводится лимбической системе, а именно центральному ядру миндалевидного

тела, в которое в большинстве своем поступают болевые сигналы от кишечника [3–5].

Кроме того, компоненты лимбической системы имеют прямые синаптические взаимодействия с норадренергическими нейронами голубого пятна ствола мозга – частью ретикулярной формации, отвечающей за физиологическую реакцию на тревогу, что подчеркивает роль стресса в развитии абдоминальной боли при СРК [1, 4]. Миндалевидное тело также получает сенсорную информацию от кишечника через

к захвату и транспорту 5HT из синаптической щели обратно в выделяющий его пресинаптический нейрон [4]. В силу существенных различий в используемой методологии, неоднородности выборок пациентов результаты исследований, содержания SERT у больных с СРК достаточно противоречивы [12, 13]. Тем не менее в большинстве работ продемонстрировано, что у пациентов с СРК значительно ниже уровень экспрессии SERT в слизистой оболочке кишечника и способность энтероцитов поглощать 5HT [12, 14]. Кроме того, показана статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем 5HT и экспрессией SERT.

Экспрессия SERT регулируется транскрипционными и посттранскрипционными механизмами. В настоящее время активно изучается ассоциация между полиморфизмом гена SERT и риском развития СРК. Имеющиеся данные достаточно разнородны и зависят от региона и принадлежности к конкретной этнической группе [15]. Вместе с тем экспрессия SERT, а следовательно, концентрация 5HT могут изменяться под действием кишечной микробиоты. Эта гипотеза была проверена экспериментально методом трансплантации фекальной микробиоты от лиц с функциональной патологией кишечника мышам, чья микробиота была ослаблена антибиотикотерапией [16]. Мыши, получившие трансплантат, быстро демонстрировали изменение экспрессии SERT в толстой кишке, концентрации серотонина и аномальные параметры дефекации.

Дисбаланс серотонина в организме тесно связан с психическими расстройствами, которые широко распространены среди пациентов с СРК [17]. Неудивительно, что антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), давно и прочно вошли в стандарты терапии больных СРК. Между тем данные об их эффективности весьма противоречивы. Так, систематический обзор и метаанализ, выполненный А.С. Ford и соавт. в 2014 г., показали высокую эффективность антидепрессантов у пациентов с СРК [18]. Однако метаанализ С. Хие и соавт., опублико-

ванный спустя год в журнале PLoS One, напротив, продемонстрировал отсутствие положительного клинического результата от применения СИОЗС в когорте больных СРК [19]. В качестве еще одного медиатора абдоминальной боли рассматривается глутамат, обнаруженный в спинномозговых афферентных нервных волокнах [1, 20]. По своей химической структуре глутамат является аминокислотой, которая синтезируется 40% нейронами головного и спинного мозга. Глутамат относится к возбуждающим медиаторам, то есть всегда вызывает возбуждение в синапсах и запускает передачу нервного импульса в отличие от серотонина, ацетилхолина, норадреналина, оказывающих разнонаправленное действие в зависимости от ситуации [20]. Хотя прямые доказательства связи между глутаматом и висцеральной ноцицепцией отсутствуют, имеется информация о том, что антагонисты ионотропных глутаматных N-метил-D-аспарат-рецепторов (NMDA-рецепторы) снижают чувствительность толстой кишки к действию механических раздражителей [21]. На модели СРК показано, что активация NMDA-рецепторов в толстой кишке уменьшает висцеральную гипералгезию, а также вызывает высвобождение пептида, связанного с геном кальцитонина, и субстанции P, которые играют важную роль в лечении хронической и выраженной боли [20, 21]. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGlu), за исключением рецептора mGlu6, экспрессируются во всех областях «матрикса боли». Действие рецепторов mGlu может быть ноцицептивным или антиноцицептивным в зависимости от подтипа и места действия [1, 22]. В эксперименте антагонист рецептора mGlu5 снижал повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления, вызванное колоректальным расширением [23]. Кроме того, установлено, что стимуляция толстой кишки увеличивает количество Fos-положительных нейронов в дорсальных рогах грудного и поясничного отделов спинного мозга, вовлеченных в процессы формирования долговременной памяти [24]. Из-за негативных побочных эффек-

тов, в первую очередь психомиметической активности, наблюдаемых при модуляции ионотропных глутаматных рецепторов, соединения, которые нацелены на агонизм с ними, не подходят для длительного лечения боли. Для контроля трансмиссии глутамата с целью антиноцицепции более перспективной представляется разработка ингибиторов его обратного захвата. R.D. Gosselin и соавт. показали, что селективное ингибирование транспортеров глутамата с помощью dl-Тreo-β-бензилоксипартата и дигидрокаината вызывает дозозависимое снижение обусловленной стрессом висцеральной гиперчувствительности у наивных крыс [25].

Патофизиология СРК указывает на то, что стресс – один из наиболее значимых факторов риска его развития. С повышенным риском СРК чаще всего связан стресс, перенесенный в раннем детском возрасте: физическая травма, потеря родителя, жестокое обращение. Предшествовать дебюту СРК могут и такие острые стрессорные события, как сексуальное насилие, угрожающая жизни травма, военные действия. Хронический стресс может изменять индивидуальные реакции организма и играть важную роль в обострении симптомов при СРК [26]. При этом реакции людей на стресс весьма вариabельны, а стрессоустойчивость как феномен представляет огромный интерес для всех областей клинической психологии и психиатрии.

Основной осью стресса у млекопитающих является ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» (ГГН), анатомические структуры которой расположены как в ЦНС, так и на периферии. Основные компоненты системы ГГН локализованы в паравентрикулярно ядре гипоталамуса, передней доле гипофиза и надпочечниках. В ответ на стресс кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) высвобождается и перемещается в переднюю долю гипофиза, где связывается со своими рецепторами (CRHR1 и CRHR2), приводя к высвобождению адренокортикотропного гормона (АКТГ) в системную циркуляцию. АКТГ стимулирует выработку корой надпочечников кортизола – основной эффекторной молекулы реакции на стресс, который регулирует физиологическую адаптацию

организма. Экспериментально показано, что хронический стресс может вызывать дезадаптивные изменения в виде снижения экспрессии CRHR 1 в передней доле гипофиза [27]. Считается, что нарушение регуляции оси ГГН посредством ее неадекватной или чрезмерной активации способствует развитию широкого спектра не только функциональных, но и соматических заболеваний [28].

СРК чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин ~ 2:1). Не случайно на протяжении многих лет активно изучается вклад половых гормонов в развитие заболевания. Действительно, во многих клинических исследованиях сообщается о половых различиях в реакции на стресс и вызванной стрессом модуляции боли [29–31]. Однако подобная закономерность не подтверждена экспериментально, что отчасти связано с использованием самцов грызунов в большинстве доклинических испытаний, посвященных оценке роли стресса в развитии висцеральной гиперчувствительности [32]. Кроме того, изучение гендерных различий при СРК сопряжено со значительными трудностями. Из-за подавляющего числа женщин, у которых диагностировано данное функциональное расстройство и которые в большей степени подвержены стрессу, часто числа мужчин в группе сравнения недостаточно для выявления статистически значимых различий.

Тем не менее генез гендерных различий в восприятии висцеральной боли, вероятно, является многофакторным и предполагает не только психологическое, но и биологическое (гормональное) воздействие. Установлено, что циклическое изменение секреции половых гормонов, прежде всего эстрогена и прогестерона, в течение менструального цикла, а также снижение функции яичников во время и после наступления менопаузы в значительной степени ассоциированы с нарушениями моторной функции кишечника и висцеральной гиперчувствительностью [31]. Это продемонстрировано в ряде исследований, подтверждающих влияние менструального цикла на возникновение гастроинтестинальных симптомов, в том числе абдоминальной боли при СРК [31, 33]. Более того, у многих

женщин с СРК наблюдается усиление не только абдоминальной боли, но и нарушений стула во время поздней лютеиновой фазы и фазы менструаций по сравнению с другими фазами цикла [31]. Определенную сложность при проведении подобных клинических исследований и интерпретации их результатов представляет применение женщинами различных фармакологических агентов (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия), влияющих на менструальный цикл и связанные с ним функции.

Как известно, базальные и стрессовые уровни АКТГ и кортизола у женщин выше, чем у мужчин [31, 33]. При этом имеющиеся данные свидетельствуют о том, что женские половые гормоны, в частности эстрогены, служат важными регуляторами деятельности оси ГГН и при активации рецепторов эстрогена увеличивается экспрессия КРГ [33]. Кроме того, у женщин более высокие уровни КРГ, АКТГ и кортизола во время проэструса – фазы овариального цикла, характеризующейся самым высоким уровнем эстрадиола [1, 31, 32]. Колебания концентрации эстрадиола во время менструального цикла также могут приводить к нарушениям взаимодействия между серотонинергической и глутаматергической нейротрансмиттерными системами, что влияет на возникновение и выраженность абдоминальной боли при СРК [31].

На сегодняшний день связь между уровнем половых гормонов и висцеральной гиперчувствительностью кишечника не вызывает сомнений, однако противоречивые результаты доклинических и клинических испытаний подчеркивают сложность интерпретации данной ассоциации, которая требует дальнейшего изучения.

Висцеральная гиперчувствительность

В патогенезе абдоминальной боли при СРК центральное место отводится висцеральной гиперчувствительности. С современных позиций висцеральная гиперчувствительность признана своеобразным биологическим маркером СРК и рассматривается как основной субстрат для развития абдоминальной боли при данном заболевании [9, 26].

Феномен висцеральной гиперчувствительности впервые был обнаружен и описан W.E. Whitehead в 1980 г. у больных СРК при использовании баллонно-дилатационного теста, который до сих пор, несмотря на все ограничения в использовании, считается эталонным методом объективизации боли и определения уровня болевого порога при СРК [6]. Установлено, что у больных с СРК висцеральная гиперчувствительность может проявляться в виде снижения порога болевой чувствительности (висцеральной гипералгезии) или повышения чувствительности при нормальном пороге восприятия (аллодинии) [9].

Микробиота, повышенная кишечная проницаемость и воспаление «низкой степени активности»

Состав кишечной микробиоты у пациентов с СРК значимо отличается от такового у здоровых лиц, а добавление пробиотиков к схемам лечения СРК уменьшает выраженность клинических проявлений [34].

В доклинических исследованиях заселение кишечника так называемыми полезными бактериями рода *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* способствует обратному развитию висцеральной гиперчувствительности.

Показано, что смесь из восьми пробиотических штаммов (VSL № 3) оказывает протективное действие в отношении развития висцеральной гиперчувствительности у экспериментальных особей в модели отделения новорожденных от матери. Кроме того, при введении VSL № 3 уменьшается экспрессия гена TRH1, кодирующего синтез фермента триптофан-гидроксилазы, который участвует в продукции серотонина – ключевого нейротрансмиттера при СРК [35]. К тому же в эксперименте смесь VSL № 3 снижала висцеральную гиперчувствительность, вызванную инстилляцией 4%-ной уксусной кислоты в толстую кишку [36].

Отдельные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в частности *B. infantis* 35624, эффективны в уменьшении индуцированной стрессом висцеральной гипералгезии. Бактерии рода *Bifidobacterium* способны ингибировать активность сериновых протеаз, которые в большом количестве обна-

руживаются в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у больных СРК [34]. Как известно, сериновые протеазы раздражают нейроны ЭНС, способствуя формированию афферентных ноцицептивных импульсов. Выявление феномена антибиотик-ассоциированной висцеральной гиперчувствительности также подтверждает роль кишечной микробиоты в патофизиологии абдоминальной боли. Возможно, именно с этим связан положительный клинический эффект полусинтетического, неабсорбируемого антибиотика рифаксимина у больных СРК [37].

Нарушение состава кишечной микробиоты способствует повышению межклеточной проницаемости слизистой оболочки кишечника, которая уже давно является объектом пристального внимания как исследователей, так и клиницистов [6]. Еще в 1907 г. И.И. Мечников предположил, что разрушение и старение тканей – следствие «кишечной аутоинтоксикации», возникающей в результате проникновения через эпителий кишечника в системный кровоток токсичных продуктов жизнедеятельности бактерий [38].

В настоящее время установлено, что эпителий кишечника представляет собой своеобразную динамическую систему, необходимую для поддержания гомеостаза организма. Целостность эпителиального кишечного барьера обеспечивается взаимодействием белков плотных контактов (tight junctions, TJ) [39]. Расширение межэпителиальных пространств вследствие дисфункции TJ приводит к проникновению бактериальных антигенов и продуктов микробного метаболизма через слизистую оболочку кишечника с последующей активацией иммунных клеток, запуском воспалительного каскада, раздражением афферентных нервных окончаний подслизистого нервного сплетения и возникновением абдоминальной боли (рис. 2).

В ряде исследований показана связь между выраженностью абдоминальной боли и степенью повышения проницаемости кишечника [39, 40]. Определенную сложность в реальной клинической практике представляет отсутствие диагностически значимых биологических маркеров кишечной

проницаемости. Тройной сахарный тест, основанный на изучении соотношения содержания лактулозы, маннитола и сукралозы в моче, низкоспецифичен и крайне трудоемок [40]. Различные методы оценки уровня экспрессии TJ непосредственно в слизистой оболочке кишечника требуют проведения инвазивных диагностических процедур. Поэтому сегодня ведется активный поиск серологических биомаркеров измененной кишечной проницаемости с целью последующей разработки индивидуализированных подходов к терапии различных заболеваний пищеварительного тракта, в том числе СРК.

В качестве потенциальных маркеров повышенной межэпителиальной кишечной проницаемости при СРК рассматривается зонулин – человеческий аналог *zonula occludens* токсина *vibrio cholerae*, который является эндогенным модулятором запирающих межклеточных контактов, и цитозольного белка, связывающего кишечные жирные кислоты (I-FABP) [41, 42].

В недавно опубликованном исследовании P. Singh и соавт. продемонстрировано, что для больных СРК независимо от типа нарушения кишечной моторики характерно повышение уровня зонулина и снижение I-FABP в сыворотке крови [42]. Несмотря на то что в данной работе не установлена корреляция между данными серологическими маркерами и степенью выраженности абдоминальной боли, выявлена прямая связь между уровнем зонулина и частотой стула у больных СРК с преобладанием диареи, сопоставимая с таковой при активной целиакии.

Установлено, что психоэмоциональный стресс – один из многих факторов агрессии, приводящих к повышению проницаемости слизистой оболочки пищеварительного тракта [6, 43]. При изучении кишечной проницаемости с использованием тройного сахарного теста у здоровых добровольцев T. Vanuytsel и соавт. показали, что публичное выступление в незнакомой аудитории сопровождается повышением кишечной проницаемости в той же степени, как и прием нестероидного противовоспалительного препарата индометацина [43]. Кроме того, в группе лиц после публичного выступления наблюдалось повышение уровней

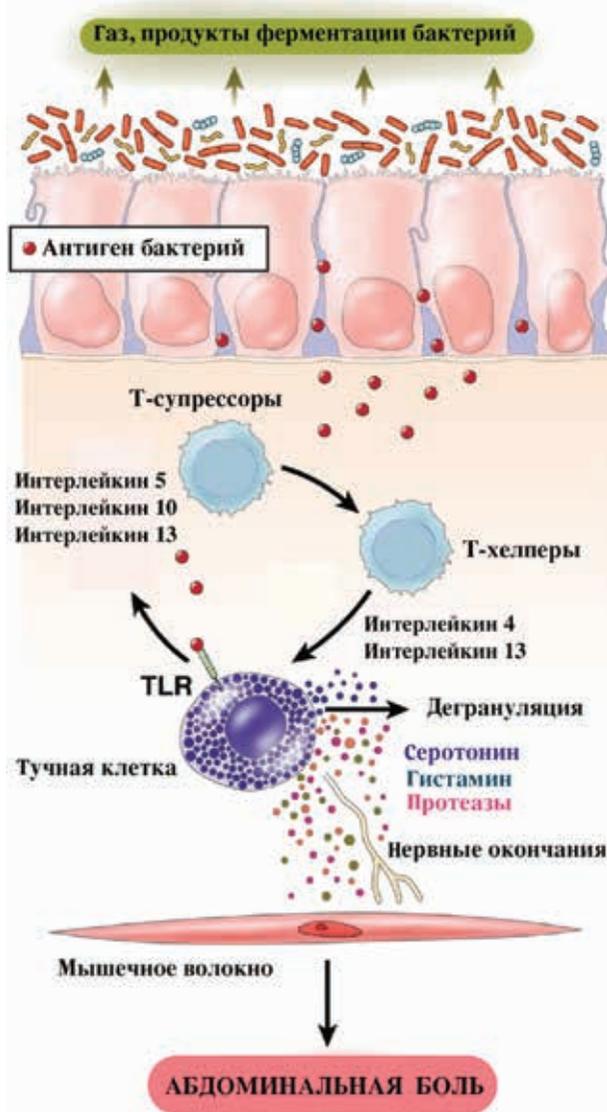


Рис. 2. Роль кишечной микробиоты, повышенной кишечной проницаемости и иммунного воспаления в формировании абдоминальной боли при СРК

кортизола в слюне и КРГ в сыворотке крови, которые коррелировали со степенью кишечной проницаемости. Интересно, что проницаемость эпителиального кишечного барьера нормализовалась под действием стабилизаторов мембран тучных клеток, а прием кромоглициевой кислоты перед публичным выступлением предупреждал изменение кишечной проницаемости. Авторы пришли к выводу, что связь между кишечной проницаемостью и психологическим стрессом объясняется активацией тучных клеток, опосредованной действием оси ГГН. Безусловно, иммунная система играет важную роль в поддержании го-

меостаза в кишечнике, поэтому роль воспаления в патофизиологии СРК изучается уже на протяжении многих лет. V.S. Chadwick и соавт. при иммуногистологическом исследовании обнаружили увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, в том числе Т-лимфоцитов, нейтрофилов и тучных клеток в колонобиоптатах пациентов с СРК [44]. Последующие исследования продемонстрировали, что наиболее специфичным маркером воспаления при СРК является увеличение количества тучных клеток в слизистой оболочке кишечника [1, 45]. Тучные клетки при дегрануляции высвобождают ряд воспалительных медиаторов, в результате чего в слизистую оболочку кишечника привлекаются другие воспалительные клетки, участвующие в формировании висцеральной гиперчувствительности желудочно-кишечного тракта. Показано, что увеличение числа тучных клеток в колонобиоптатах у пациентов с СРК коррелирует с выраженностью абдоминальной боли и вздутием живота [44].

Другим открытием стало наличие активированных Т-лимфоцитов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, полученных от пациентов с СРК [1, 44]. Результаты ряда исследований показали распространение воспалительного инфильтрата, состоящего из мононуклеарных клеток, вплоть до межмышечного нервного сплетения у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [45]. Кроме того, пациенты с СРК имеют больше активированных Т-клеток не только непосредственно в кишке, но и в образцах крови [44].

Видимо, именно воспаление «низкой степени активности» лежит в основе развития СРК-подобных симптомов, прежде всего абдоминальной боли, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в фазе клинико-эндоскопической ремиссии [46]. Роль воспаления в патогенезе СРК подтверждает тот факт, что нередко дебют СРК наблюдается после перенесенного бактериального гастроэнтерита, так называемый постинфекционный СРК (ПИ-СРК) [47]. Появление симптомов, характерных для СРК, у больного после перенесенной тяжелой кишечной инфекции впервые было описано G.T. Stewart в 1950 г.

[48]. Известно, что большинство пациентов с инфекционным гастроэнтеритом выздоравливают в течение 3–5 дней, но приблизительно у 10% пациентов гастроинтестинальные симптомы (чаще абдоминальная боль и диарея) сохраняются в дальнейшем. В метаанализе M. Thabane и соавт. показан повышенный в шесть-семь раз риск развития СРК у пациентов с указанием в анамнезе на наличие эпизода острого гастроэнтерита [47].

Воспаление «низкой степени активности» признано основным патофизиологическим механизмом формирования ПИ-СРК. M. El-Salhy и соавт. сообщили, что у пациентов с ПИ-СРК после перенесенного *Campylobacter*-ассоциированного гастроэнтерита увеличивается количество лейкоцитов, лимфоцитов и тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки прямой кишки. При этом степень воспалительной инфильтрации коррелирует с выраженностью абдоминальной боли [49]. ПИ-СРК может развиваться не только в исходе гастроэнтерита бактериальной природы, но и после перенесенной вирусной инфекции [50].

Имеются доказательства прямой связи между воспалительными и иммунными клетками и нейроэндокринной системой кишечника, контролирующей сенсорно-моторную функцию желудочно-кишечного тракта. Так, S.P. Dunlop и соавт. обнаружили корреляцию между выраженностью абдоминальной боли, тревоги, депрессии и степенью гиперплазии энтерохромаффинных клеток, воспалительной инфильтрации, а также повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника у пациентов с ПИ-СРК [51]. Секреторные продукты иммунных клеток снижают продукцию серотонина энтерохромаффинными клетками, в результате чего происходит их компенсаторная гиперплазия. В свою очередь изменение содержания серотонина во внеклеточном пространстве сопровождается развитием абдоминальной боли, нарушений моторики кишечника и изменений психического статуса по типу тревоги и депрессии.

Немаловажная роль в функционировании иммунной системы кишечника отводится Toll-подобным рецепторам (TLR), распознающим структуры микроорганизмов и активирующих

клеточный иммунный ответ. Передача сигналов от TLR осуществляется двумя путями: MyD88-зависимым путем, ведущим к провоспалительному ответу, и MyD88-независимым путем, ассоциированным с гиперпродукцией интерферона бета и созреванием дендритных клеток. MyD88-зависимый путь является общим для всех TLR, кроме TLR3 [52].

Имеются сообщения об участии TLR4 в формировании абдоминальной боли у пациентов с СРК. Экспрессия TLR4 обнаружена в ЭНС, микроглии и ганглиях дорсальных корешков спинного мозга, что указывает на роль TLR4 в передаче сенсорной информации из желудочно-кишечного тракта. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что одновременно с TLR4 активируются опиоидные (мю, каппа, дельта) рецепторы ЭНС [53]. Это позволяет рассматривать TLR в качестве потенциальной терапевтической мишени для купирования абдоминальной боли при СРК.

Генетические факторы

Генетическая предрасположенность наряду с факторами окружающей среды лежит в основе развития абдоминальной боли у пациентов с СРК. В крупномасштабном эпидемиологическом исследовании среди моно- и дизиготных близнецов показано, что вклад генетики в развитие СРК составляет 33% [54].

В качестве потенциальных генов-кандидатов, связанных с формированием абдоминальной боли при СРК, рассматриваются гены, ответственные за синтез транспортера 5HT (SLC6A4), нейротрансмиттерных рецепторов, TLR и цитокинов (табл. 2).

Наиболее изученным считается ген SLC6A4, локализующийся в хромосоме 17q11.2. SLC6A4 содержит 14 экзонов и в итоге кодирует белок, состоящий из 603 аминокислот. Существует ряд полиморфных областей, способных влиять на экспрессию или функцию SERT и изменять обратный захват 5HT [15].

Показано, что генотип SLC6A4 с низкой экспрессией транспортера 5HT может лежать в основе генетической предрасположенности к СРК, а полиморфизм 5-HTTLPR гена ассоциирован с выраженностью абдоминальной боли. Транскрипционная актив-

ность генотипа L/L полиморфизма 5-HTTLPR выше по сравнению с генотипами L/S и S/S. Генотип L/L характеризуется повышенной экспрессией SERT в кишке и чаще выявляется у пациентов с СРК, предъявляющих жалобы на наличие выраженной абдоминальной боли. Аллель S, приводящая к снижению транскрипции SLC6A4 и экспрессии SERT, способствует уменьшению обратного захвата 5HT и более высокому содержанию 5HT во внеклеточном пространстве, что коррелирует с низкой интенсивностью абдоминальной боли при СРК [55]. A. Sikander и соавт. и C. Pata и соавт. независимо друг от друга установили, что генотип S/S чаще встречается у пациентов с СРК с запорами в индийской и турецкой популяции соответственно [56, 57]. В то же время I. Wendelbo и соавт. пришли к выводу, что повышенное содержание SERT в эпителии подвздошной кишки характеризуется низкой интенсивностью абдоминальной боли при СРК независимо от типа нарушения кишечного транзита [13]. Метаанализ 25 клинических исследований с участием свыше тысячи больных СРК выявил этнические различия в отношениях между полиморфизмом 5-HTTLPR и развитием симптомов СРК. Так, генотип L/L, или скорее аллель L, были более релевантными в восточноазиатской популяции [58]. Другой метаанализ показал, что полиморфизм SLC6A4 связан с низким риском развития СРК в американской и азиатской популяциях [15].

Заключение

Патофизиология абдоминальной боли при СРК является многофакторной и с современных позиций рассматривается в контексте роли

Таблица 2. Потенциальные гены-кандидаты, ассоциированные с формированием абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника

Ген	Полиморфизм	Продукт гена	Функция
SLC6A4	5-HTTLPR (S и L аллели) rs25531 (A и G аллели)	Натрий-зависимый транспортер серотонина	Участствует в обратном захвате и транспорте серотонина из синаптической щели обратно в выделяющий его пресинаптический нейрон
5HT2A 5HT3A 5HT3E	1438 (G/A), 102 (C/T) с.-42C>T rs62625044 – 76 (G/A)	Рецепторы серотонина	Опосредуют серотонинергические взаимосвязи между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой
TLR4	Asp299Gly (A + 896G) Thr399Ile (C + 1196T)	Toll-подобный рецептор 4-го типа	Активирует иммунную систему посредством распознавания специфических паттернов микроорганизмов
IL10	rs1800870 – 1082 (G/A) rs1800871 – 819 (C/T) rs1800872 – 592 (A/C)	Интерлейкин 10	Реализует противовоспалительное действие
TNFSF15	rs4263839	TNF-подобный лиганд 1A	Модулирует воспалительные реакции в кишечнике
CRHR 1	rs110402 rs242924 rs7209436	Рецептор 1-го типа к кортикотропин-рилизинг-гормону	Активирует взаимодействие по оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» в ответ на стресс
CB1	AAT triplets rs324420 rs806378	Каннабиноидный рецептор 1-го типа	Участствует в передаче антиноцицептивных импульсов между нейронами

висцеральной гиперчувствительности, изменений состава кишечной микробиоты, повышенной кишечной проницаемости и воспаления «низкой степени активности».

Кишечная микробиота тесно связана с основным патофизиологическим феноменом формирования абдоминальной боли при СРК – висцеральной гиперчувствительностью посредством экспрессии ферментов, участвующих в синтезе нейромедиаторов, и продуктов бактериальной ферментации. К тому же дисбиоз способствует повышению кишечной проницаемости, проникновению бактериальных антигенов, развитию

воспаления «низкой степени активности», сенсibilизации афферентных волокон ЭНС и возникновению абдоминальной боли. ☉

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Информация о финансовой поддержке: грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-138 от 17 марта 2020 г.) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».*

Литература

1. Moloney R.D., O'Mahony S.M., Dinan T.G., Cryan J.F. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities // Front. Psychiatr. 2015. № 6. P. 1–30.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25. № 4. С. 71–80.
3. Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review // Brain Res. 2004. Vol. 1000. № 1–2. P. 40–56.
4. Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B. Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014. Vol. 351. № 2. P. 327–335.
5. Sharma A., Lelic D., Brock C. et al. New technologies to investigate the brain-gut axis // World J. Gastroenterol. 2009. Vol. 15. № 2. P. 182–191.
6. Гаус О.В., Ливзан М.А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 8. С. 42–48.

7. *Morales-Soto W, Gulbransen B.* Enteric glia: a new player in abdominal pain // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 7. № 2. P. 433–445.
8. *McCann C.J., Alves M.M., Brosens E. et al.* Neuronal development and onset of electrical activity in the human enteric nervous system // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156. № 5. P. 1483–1495.e6.
9. *Костенко М.Б., Ливзан М.А.* Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000. № 10. С. 32–35.
10. *Spiller R.* Serotonin and GI clinical disorders // *Neuropharmacology.* 2008. Vol. 55. № 6. P. 1072–1080.
11. *Shufflebotham J., Hood S., Hendry J. et al.* Acute tryptophan depletion alters gastrointestinal and anxiety symptoms in irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 11. P. 2582–2587.
12. *Coates M.D., Mahoney C.R., Linden D.R. et al.* Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 126. № 7. P. 1657–1664.
13. *Wendelbo I., Mazzawi T., El-Salhy M.* Increased serotonin transporter immunoreactivity intensity in the ileum of patients with irritable bowel disease // *Mol. Med. Rep.* 2014. Vol. 9. № 1. P. 180–184.
14. *Faure C., Patey N., Gauthier C. et al.* Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. № 1. P. 249–258.
15. *Areeshi M.Y., Haque S., Panda A.K., Mandal R.K.* A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: a meta-analysis // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 9. P. e75567.
16. *Cao H., Liu X., An Y.* Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 10322.
17. *Lee Y.T., Hu L.Y., Shen C.C. et al.* Risk of psychiatric disorders following irritable bowel syndrome: a nationwide population-based cohort study // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 7. P. e0133283.
18. *Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al.* Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. № 9. P. 1350–1365.
19. *Xie C., Tang Y., Wang Y. et al.* Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 8. P. e0127815.
20. *Petrenko A.B., Yamakura T., Baba H., Shimoji K.* The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 97. № 4. P. 1108–1116.
21. *McRoberts J.A., Coutinho S.V., Marvizon J.C. et al.* Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats // *Gastroenterology.* 2001. Vol. 120. № 7. P. 1737–1748.
22. *Goudet C., Magnaghi V., Landry M. et al.* Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain // *Brain Res. Rev.* 2009. Vol. 60. № 1. P. 43–56.
23. *Lindstrom E., Brusberg M., Hughes P.A. et al.* Involvement of metabotropic glutamate 5 receptor in visceral pain // *Pain.* 2008. Vol. 137. № 2. P. 295–305.
24. *Bianchi R., Rezzani R., Borsani E., Rodella L.* mGlu5 receptor antagonist decreases Fos expression in spinal neurons after noxious visceral stimulation // *Brain Res.* 2003. Vol. 960. № 1–2. P. 263–266.
25. *Gosselin R.D., O'Connor R.M., Tramullas M. et al.* Riluzole normalizes early-life stress-induced visceral hypersensitivity in rats: role of spinal glutamate uptake mechanisms // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138. № 7. P. 2418–2425.
26. *Schmulson M.J., Drossman D.A.* What is new in Rome IV // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 23. № 2. P. 151–163.
27. *Smith S.M., Vale W.W.* The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 8. № 4. P. 383–395.
28. *Song H., Fang F., Tomasso G. et al.* Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease // *JAMA.* 2018. Vol. 319. № 23. P. 2388–2400.
29. *Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В.* Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019. Т. 170. № 10. С. 12–17.
30. *Meleine M., Matricon J.* Gender-related differences in irritable bowel syndrome: potential mechanisms of sex hormones // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 22. P. 6725–6743.
31. *Kim Y.S., Kim N.* Sex-gender differences in irritable bowel syndrome // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Vol. 24. № 4. P. 544–558.
32. *Moloney R.D., O'Leary O.F., Felice D. et al.* Early-life stress induces visceral hypersensitivity in mice // *Neurosci. Lett.* 2012. Vol. 512. № 2. P. 99–102.
33. *Mulak A., Taché Y.* Sex difference in irritable bowel syndrome: do gonadal hormones play a role? // *Gastroenterol. Pol.* 2010. Vol. 7. № 2. P. 89–97.
34. *Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В.* Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Терапия.* 2017. № 3 (13). С. 49–55.
35. *Chong P.P., Chin V.K., Looi C.Y. et al.* The Microbiome and irritable bowel syndrome – a review on the pathophysiology, current research and future therapy // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 1136.
36. *Dai C., Guandalini S., Zhao D.H., Jiang M.* Antinociceptive effect of VSL#3 on visceral hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome: a possible action through nitric oxide pathway and enhance barrier function // *Mol. Cell Biochem.* 2012. Vol. 362. № 1–2. P. 43–53.
37. *Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M., Chey W.D.* The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. № 1. P. 28–35.
38. *Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C. et al.* Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction // *Cell Host. Microbe.* 2017. Vol. 21. № 4. P. 455–466.
39. *Öhman L., Törnblom H., Simrén M.* Crosstalk at the mucosal border: importance of the gut microenvironment in IBS // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 12. № 1. P. 36–49.

40. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability: a new target for disease prevention and therapy // BMC Gastroenterol. 2014. Vol. 14. P. 189.
41. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G. et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children: a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. № 1. P. 8671.
42. Singh P., Silvester J., Chen X. et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D // Unit. Eur. Gastroenterol. J. 2019. Vol. 7. № 5. P. 709–715.
43. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism // Gut. 2014. Vol. 63. № 8. P. 1293–1299.
44. Chadwick V.S., Chen W., Shu D. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2002. Vol. 122. № 7. P. 1778–1783.
45. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении (биопсийное исследование). Омск, 1993.
46. Vivinus-Nébot M., Frin-Mathy G., Bziouche H. et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation // Gut. 2013. Vol. 63. № 5. P. 744–745.
47. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 26. № 4. P. 535–544.
48. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis // Br. Med. J. 1950. Vol. 1. № 4650. P. 405–409.
49. El-Salhy M., Gundersen D., Hatlebakk J.G., Hausken T. Low-grade inflammation in the rectum of patients with sporadic irritable bowel syndrome // Mol. Med. Rep. 2013. Vol. 7. № 4. P. 1081–1085.
50. Маев И.В. Бордин Д.С., Еремина Е.Ю. и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 158. № 10. С. 68–73.
51. Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R., Spiller R.C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // Gastroenterology. 2003. Vol. 125. № 6. P. 1651–1659.
52. Tramullas M., Finger B.C., Moloney R.D. et al. Toll-like receptor 4 regulates chronic stress-induced visceral pain in mice // Biol. Psychiatry. 2014. Vol. 76. № 4. P. 340–348.
53. Hutchinson M.R., Zhang Y., Shridhar M. et al. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects // Brain. Behav. Immun. 2010. Vol. 24. № 1. P. 83–95.
54. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E. et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. № 4. P. 799–804.
55. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls // J. Gastrointest. Liver Dis. 2012. Vol. 21. № 1. P. 31–38.
56. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K. et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population // J. Clin. Gastroenterol. 2009. Vol. 43. № 10. P. 957–961.
57. Pata C., Erdal M.E., Derici E. et al. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. 2002. Vol. 97. № 7. P. 1780–1784.
58. Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X. et al. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies // BMC Gastroenterol. 2014. Vol. 14. P. 23.

Fundamental Basis for the Formation of Abdominal Pain in Patients with Irritable Bowel Syndrome

O.V. Gaus, PhD, M.A. Livzan, MD, PhD, Prof.

Omsk State Medical University

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

Irritable bowel syndrome (IBS) is widespread in the population. IBS leads to a significant decrease in the quality of life like bronchial asthma, coronary heart disease, and diabetes. In some patients, severe clinical symptoms are accompanied by a limited ability to work. Currently treatment strategies for patients with IBS remain unsatisfactory. The development of new therapeutic agents is complicated by the lack of detailed knowledge basic mechanisms of development IBS. IBS is a rather heterogeneous disease and its clinical manifestations are highly variable. Of particular difficulty in clinical practice is the treatment of abdominal pain. Abdominal pain is the main symptom of IBS distinguishing it from other functional bowel disorders.

This article presents the main mechanisms for formation of abdominal pain in IBS, including visceral hypersensitivity, changes in intestinal microbiota, increased intestinal permeability and inflammation of 'low degree of activity'.

Key words: irritable bowel syndrome, abdominal pain, visceral hypersensitivity, intestinal microbiota, inflammation of 'low degree of activity'



Саркоидоз органов пищеварения: диагностические и терапевтические аспекты

Т.Г. Шаповалова, д.м.н., проф.¹, И.В. Козлова, д.м.н., проф.¹,
А.Ю. Рябова, д.м.н., проф.¹, Е.Е. Архангельская, к.м.н.²,
М.М. Шашина, к.м.н.¹, М.А. Бурджулиани¹, М.А. Занкин¹,
Л.И. Лекарева, к.м.н.¹, Е.А. Савина, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Татьяна Германовна Шаповалова, T.G.Shapovalova@gmail.com

Для цитирования: Шаповалова Т.Г., Козлова И.В., Рябова А.Ю. и др. Саркоидоз органов пищеварения: диагностические и терапевтические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 112–117.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-112-117

На основании данных литературы рассматривается проблема саркоидоза органов пищеварения: ротовой полости, пищевода, желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы. Отмечается, что наряду с объективными трудностями диагностики этих состояний непростой задачей является выбор лечебной тактики при саркоидозе органов пищеварения, в том числе целесообразность и эффективность различных вариантов иммуносупрессивной терапии при внелегочной локализации процесса.

Ключевые слова: саркоидоз органов пищеварения, диагностика, лечение

Введение

Саркоидоз – системное заболевание неизвестной этиологии с образованием неказеифицирующихся гранул и определенной частотой вовлечения в патологический процесс различных органов [1]. К особенностям данной патологии относятся латентное течение, способствующее поздней диагностике, возможность спонтанного выздоровления, высокий процент диагностических и лечебных ошибок. Последние могут быть обусловлены не только невозможностью использования некоторых методов диагностики в силу их высокой стоимости, но и недостаточной компетентностью врачей различных специальностей ввиду

сравнительно низкой распространенности заболевания [2, 3]. Поражения органов пищеварения при саркоидозе многообразны. Однако гастроэнтерологи и врачи других специальностей редко включают это заболевание в дифференциально-диагностический ряд [3]. Саркоидное поражение лимфатических узлов может отмечаться по всей протяженности желудочно-кишечного тракта. Увеличенные лимфоузлы могут сдавливать органы системы пищеварения на любом участке пищеварительной трубки. Поражение полых органов при саркоидозе встречается реже [2, 3]. Частота поражения органов пищеварения при саркоидозе весьма вариабельна. Так, поражение пищевода отмечает-

ся у 0,1–1% пациентов, поджелудочной железы – у 0,1–0,5% пациентов. В то же время печень вовлекается в патологический процесс у 15–70% больных [2]. Не исключено возникновение эрозивно-язвенного поражения желудка. Описаны случаи кишечной непроходимости на фоне саркоидоза [3]. Проявления саркоидоза полости рта обычно диагностируются стоматологами [4]. Еще более сложным для клинициста является выбор лечебной тактики при саркоидозе органов пищеварения, особенно назначение иммуносупрессивных препаратов [2, 3]. Различная частота собственно саркоидного поражения органов пищеварительной системы и вариантов исхода данной патологии, с одной стороны, и недостаточная изученность вопроса, с другой, а также отсутствие клинических рекомендаций по диагностической и лечебной тактике для практикующих врачей обуславливают актуальность обозначенной проблемы [2, 3].

Саркоидоз ротовой полости и пищевода

Саркоидоз полости рта встречается нечасто и не относится к первым признакам заболевания [4–6]. Впервые



саркоидные гранулемы на слизистой оболочке ротовой полости были описаны в 1942 г. [7]. Чаще поражаются слюнные железы, что клинически проявляется ксеростомией и двусторонним отеком, причем мелкие слюнные железы редко вовлекаются в патологический процесс [5, 6]. Из локализаций орального саркоидоза наиболее распространены внутрикостные поражения челюстей, реже слизистой оболочки щек, десен, языка, губ и неба [7]. Описаны лишь единичные случаи изолированного поражения слизистой оболочки щеки [7].

Наиболее типично сочетание орального саркоидоза с поражением слезных, слюнных желез и верхних дыхательных путей [8]. Проявления саркоидного воспаления в полости рта сопровождаются отеком слизистой оболочки, язвами и узелками, локализованными на слизистых оболочках щек, ткани пародонта [8]. Диагноз во всех случаях требует морфологической верификации с хроническими инфекциями, включая туберкулез, микобактериозы, микозы, ВИЧ, а также болезнью Бехчета, гранулематозом с полиангиитом [7, 9]. Алгоритм лечения орального саркоидоза предполагает использование различных методов, в том числе назначение глюкокортикостероидов (ГКС), метотрексата, гидроксихлорохина, доксицилина [7, 8]. Положительная клиническая динамика симптомов орального саркоидоза отмечается на фоне применения наружных ГКС [7]. Результаты назначения других указанных препаратов неоднозначны [8]. Саркоидоз пищевода встречается нечасто. Описаны различные формы поражений пищевода, в том числе эрозивно-язвенные, развитие дивертикулов, стриктур пищевода или его утолщений, сужение дистального отдела, ахалазии, которые могут способствовать нарушению моторики и механической обструкции [2, 3]. Дивертикулы средней части пищевода могут быть и тракционными, их развитие связано с лимфаденопатией средостения [10]. Эти состояния дифференцируют с поражением пищевода при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности гранулематозном энтерите, а также с опухолями пищевода и желудка, причем эти патологические процессы могут

сочетаться [11]. Такое состояние, как правило, вызывает значительные дифференциально-диагностические трудности.

Распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) при саркоидозе колеблется от 3,5 до 8% [12, 13]. ГЭРБ при саркоидозе может поддерживать персистенцию респираторных симптомов (кашля, экспираторного диспноэ), а также способствовать возникновению бронхообструктивного синдрома. Развитие ГЭРБ может быть спровоцировано лекарственной терапией саркоидоза. Системные ГКС, которые до 2014 г. широко использовались для лечения пациентов с саркоидозом, снижают давление в нижнем пищеводном сфинктере [13]. Так, применение преднизолона увеличивает время взаимодействия желудочного содержимого со слизистой оболочкой пищевода более чем в два раза и способствует возникновению ГЭРБ [14]. Механизм описываемого эффекта преднизолона до конца не изучен. В когортном исследовании терапия системными ГКС повышала риск развития рака пищевода [14]. Антирефлюксная терапия, включавшая ингибиторы протонной помпы, прокинетики, купировала диспепсические и респираторные симптомы при саркоидозе пищевода [12].

В пользу гипотезы о возможной связи ГЭРБ и базисной лекарственной терапии саркоидоза свидетельствует и тот факт, что после изменения показаний для назначения системных ГКС при саркоидозе внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) и легких и уменьшения количества пациентов, принимающих эти препараты, снижается и выявляемость ГЭРБ [13].

Саркоидоз желудка

Показано, что клинически манифестная патология желудочно-кишечного тракта отмечается менее чем у 1% пациентов с саркоидозом. При этом желудок поражается в 10% случаев, преимущественно у лиц в возрасте от 30 до 50 лет [15, 16]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается антральный отдел желудка [15]. Варианты поражений варьируются от клинически незначимых, случайно выявленных гранулем до язвенных поражений слизистой оболочки,

способных вызвать кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [15]. Саркоидоз желудка может протекать как изолированная форма заболевания [15]. Однако значительно чаще саркоидоз желудка диагностируется у пациентов с генерализованной формой с вовлечением в патологический процесс ВГЛУ, легких и других органов [16]. Для изолированного саркоидоза желудка характерно бессимптомное течение. Клиническая симптоматика обычно появляется вследствие образования эрозий и язв на слизистой оболочке желудка. У большинства пациентов (75%) патология желудка манифестирует болевым синдромом, у каждого пятого – кровотечением [15].

Осложненное течение саркоидоза желудка связано с развитием стеноза привратника [17]. Диагностика саркоидоза желудка затруднена. Так, при рентгенографии с контрастированием он трудно отличим от некоторых форм злокачественных опухолей и хронического гипертрофического полиаденоматозного гастрита [16]. При эндоскопическом исследовании возможно выявление разнообразных патологических процессов. Могут обнаружиться признаки стеноза и эрозивно-язвенных поражений препилорической области. Не исключены истончение слизистой оболочки желудка и появление складок по типу «мозговых извилин» или «бульжной мостовой» [16]. Для верификации диагноза необходимо гистологическое исследование [15]. Однако и его результаты могут быть недостаточно специфичными [17]. Так, неказеифицирующиеся эпителиоидно-клеточные гранулемы выявляются только у 40% пациентов с саркоидозом желудка [17]. Поэтому в случае неспецифичной морфологической картины необходима дифференциальная диагностика с туберкулезом, сифилисом желудка, гастроудоденальной формой гранулематозного энтерита, изолированным идиопатическим гранулематозным гастритом с хроническими эрозиями [18–20]. Поражение двенадцатиперстной кишки при саркоидозе встречается крайне редко, тогда как для гранулематозного энтерита наиболее типично сочетанное вовлечение в патологический процесс этих органов [21]. Рекомендации по ведению

пациентов с саркоидозом желудка основаны на единичных клинических наблюдениях. При бессимптомном течении проводится динамическое наблюдение без назначения лекарственной терапии [19]. Системные ГКС эффективны у 66% пациентов [22]. При наличии эрозивно-язвенных поражений ингибиторы протонной помпы способствуют купированию абдоминального болевого синдрома и эпителизации язвенных поражений [19]. Массивное кровотечение, стеноз привратника служат показаниями к хирургическому лечению [15].

Саркоидоз кишечника

Сведения о саркоидозе кишечника представлены только отдельными клиническими наблюдениями. Случаев описания саркоидоза тонкой кишки немного [23, 24]. Основные симптомы малоспецифичны, включают диарею или констипацию, абдоминальный болевой синдром, анорексию. Болевой синдром при саркоидозе кишечника может иметь стойкий характер, его связь с приемом пищи и дефекацией отсутствует. Чаше абдоминальная боль локализуется в околопупочной области. Возможно развитие неспецифических симптомов хронической интоксикации, таких как похудание, субфебрилитет, слабость. Иногда развиваются осложнения в виде терминального илеита. Саркоидоз кишечника может сочетаться с поражением печени, проявляющимся только повышением активности ферментов. Тем не менее возможны и изолированные формы заболевания. При эндоскопическом исследовании обнаруживаются признаки иррегулярного окрашивания слизистой оболочки дистальной части тощей и проксимальной части подвздошной кишки, значительная вариабельность в размере и форме ворсинок (но в отсутствие деструкции слизистой оболочки и стенки кишечника). Визуализировать лимфоузлы сниженной экзогенности округлой или овальной формы позволяет компьютерная томография брюшной полости. Размеры лимфоузлов варьируются от 5 до 15 мм. Лапароскопия дает возможность выполнить биопсию парабрыжеечных лимфатических узлов и стенки

тонкой кишки. В гистологических препаратах при саркоидозе выявляются четко очерченные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками без казеозного некроза. Таким образом, ключом к верификации диагноза саркоидоза тонкого кишечника является наличие гистологических признаков неказеозного гранулематозного воспаления. Вместе с тем необходимо учитывать, что при интестинальной липодистрофии, туберкулезе, грибковых инфекциях, сифилисе, инородном теле возможна саркоидная реакция со схожими морфологическими признаками. Терапия Метипредом 12 мг/сут при саркоидозе кишечника может быть эффективной [24]. Толстая кишка при саркоидозе поражается чрезвычайно редко. В патологический процесс вовлекается преимущественно сигмовидная кишка [16, 25, 26]. Клинические, эндоскопические и рентгенологические признаки не являются специфическими и могут имитировать другие заболевания.

Клинический случай. Пациентка 64 лет с неактивным легочным саркоидозом, перемежающимися запором и диареей. Колоноскопия выявила стенолитическую опухоль в восходящей ободочной кишке. Гистологически не определена природа поражения. Рентгенологически обнаружены признаки длинной стенозирующей опухоли восходящей ободочной кишки, связанной с множественной сателлитной лимфаденопатией. Эндоскопические и рентгенологические признаки свидетельствовали в пользу злокачественности процесса. Пациентке выполнены лапаротомия и правосторонняя гемиколэктомия. Исследование резецированного образца показало фолликулярную структуру с центральными эпителиоидными и гигантскими клетками и окружающими фибробластами, что подтвердило диагноз саркоидоза толстой кишки. Данное клиническое наблюдение демонстрирует неспецифичность эндоскопических и рентгенологических признаков саркоидоза толстой кишки. В такой клинической ситуации приоритетным должно стать проявление настороженности в отношении опухоли толстой кишки, в том числе при наличии саркоидоза в анамнезе. Диагноз трудно подтвердить из-за

высокого внешнего сходства со злокачественной опухолью. Диагноз саркоидоза правомочен, если гистология не показала опухолевую пролиферацию и при наличии неказеозных гранулем в биоптате. В противном случае ведение больного аналогично ведению пациента с карциномой [27].

Саркоидоз толстой кишки может проявляться афтозными эрозиями, множественными узелками, полипами, небольшими точечными кровотечениями, развитием кишечной непроходимости из-за сдавления увеличенными лимфоузлами, а также напоминать трансмуральный илеит [28–30]. Гистопатологические особенности, отличающие саркоидоз от регионарно-терминального илеита, включают содержание кальция и белковых включений в цитоплазме многоядерных гигантских клеток Пирогова – Лангханса (тела Шомана), внутрислизистые, а не подслизистые гранулемы и отсутствие свищей. Важно, что при саркоидозе отсутствуют признаки нарушения архитектоники слизистой оболочки. Терапевтический эффект преднизолона при саркоидозе выражен более отчетливо, чем при трансмуральном илеите [31].

Саркоидоз печени

При генерализованном саркоидозе печень вовлекается в патологический процесс в 66–80% случаев [2, 3]. Для саркоидоза печени наиболее типичны гепатомегалия (10–20%), спленомегалия. Реже выявляются желтуха и асцит (5%). Развитие желтушного синдрома может быть обусловлено внепеченочным холестазом, поскольку увеличенные лимфатические узлы ворот печени могут сдавливать желчные протоки [32]. Поражение печени при саркоидозе можно заподозрить с помощью лабораторных маркеров: гипергаммаглобулинемии, повышенных уровней щелочной фосфатазы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [2, 33]. Визуализирующий критерий саркоидоза печени при ультразвуковой, компьютерной и магнитно-резонансной томографии – множественные очаги пониженной плотности, гетерогенность паренхимы органа, крупнозернистая эхоструктура, неровность контуров печени, которые могут быть



обнаружены в отсутствие изменений в легочной ткани [33]. При проведении позитронно-эмиссионной томографии при саркоидозе печени не исключен ложноположительный результат. Магнитно-резонансная томография не позволяет с уверенностью исключить злокачественную опухоль. Поэтому в сложных клинических ситуациях рекомендовано выполнение гепатобиопсии. Лапароскопия позволяет обнаружить множественные узелки на поверхности органа, а гистологическое исследование – выявить типичные неказеифицирующиеся эпителиоцитные гранулемы, причем многоядерные гигантские клетки чаще располагаются ближе к ветвям портальной венозной сети. Кроме того, при гистологическом исследовании гепатобиоптатов могут быть выявлены холестатические, некрозно-воспалительные, сосудистые и фиброзные изменения [33]. Гепатопульмональный синдром, трактуемый как гипоксемия, связанная с вазодилатацией легочных капилляров у пациентов с портальной гипертензией, при саркоидозе диагностируется редко [33, 34]. Следует учитывать, что в 19% случаев морфологическая картина не позволяет исключить наличие первичного билиарного цирроза, а в 13% – первичного склерозирующего холангита [35]. Так, типичным гистологическим критерием при первичном склерозирующем холангите служит феномен «луковичной шелухи» [35]. Последний проявляется пучками соединительной ткани, расположенными концентрически вокруг пораженных желчных протоков. Эти изменения нетипичны для саркоидоза и первичного билиарного цирроза [35]. В литературе описаны случаи overlap-синдрома в виде сочетания саркоидоза и первичного билиарного холангита [36]. Для саркоидных гранулем характерна тенденция к слиянию и формированию крупных узлов, которые иногда ошибочно принимают за новообразование при инструментальной визуализации [36]. Возможны и другие варианты поражения печени при саркоидозе, в том числе в форме гранулематозного гепатита, цирроза печени, венозного тромбоза [32]. Портальная гипертензия обнаруживается при саркоидозе печени в 3–18% случаев [33, 34]. К редким проявлениям

ям саркоидоза печени относят облитерирующий флебит печеночных вен, острую печеночную недостаточность (0,12%) [37]. Описан вариант манифестации саркоидоза печени с острой билиарной обструкцией [38]. Саркоидоз печени может протекать под клиническими масками холангита, холангиокарциномы [39–41]. Несмотря на то что частота формирования цирроза при саркоидозе печени не превышает 3–6%, предикторы его развития не изучены [32]. У 40% пациентов с саркоидозом требуется исключение таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, поражения печени лекарственной, вирусной этиологии, а также наследственные заболевания, в частности гемохроматоз и гепатоцеребральная дистрофия [42, 43]. В клинической практике возможны случаи коморбидной патологии, например сочетание саркоидоза с хроническими вирусными гепатитами, поликистозом печени [44–46]. По мнению ряда авторов, поражение печени в большинстве случаев является маркером генерализованной формы саркоидоза, но возможен и изолированный процесс без вовлечения других органов пищеварения и легких [2, 3, 32–34, 47, 48]. В настоящее время стандарты и клинические протоколы лечения саркоидоза печени в Российской Федерации отсутствуют. Показания и схемы назначения системных ГКС и других иммуносупрессивных препаратов (азатиоприна, метотрексата, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, лефлуномида) не регламентированы. Данные об их эффективности при саркоидозе печени противоречивы [32, 34, 43, 49]. Имеется положительный опыт лечения пациентов с саркоидозом печени с синдромом внутрипеченочного холестаза урсодезоксихолевой кислотой [50, 51]. При неэффективности лекарственной терапии, развитии терминальной печеночной недостаточности возможна трансплантация печени [52]. Однако на долю трансплантации при саркоидозе приходится всего 0,01% общего числа выполненных трансплантаций печени [52]. Выживаемость пациентов после трансплантации при саркоидозе существенно

не отличается от таковой при другой этиологии поражения печени [52]. Описано развитие рецидива саркоидоза в печеночном трансплантате [53].

Саркоидоз поджелудочной железы

Поджелудочная железа поражается при саркоидозе редко, выявленные изменения могут напоминать опухоль [2, 3, 54]. У большинства пациентов поражение поджелудочной железы сочетается с внутригрудной лимфаденопатией [2, 3]. Самая частая жалоба таких пациентов – постоянная боль в животе. Из лабораторных параметров следует обращать внимание на перманентное повышение уровней липазы и амилазы сыворотки крови [54, 55]. Визуализирующие методики позволяют обнаружить признаки фиброза, множественные очаговые образования в поджелудочной железе с пониженной или средней интенсивностью сигнала [2, 3]. Не исключено развитие панкреатогенного сахарного диабета [54]. Описан также случай острого панкреатита при саркоидозе поджелудочной железы со спонтанным разрешением патологического процесса [56]. Наряду с симптоматической терапией при саркоидозном панкреатите эффективен микофенолат мофетил [57]. Кроме того, спустя восемь недель терапии системными ГКС 0,5 мг/кг/сут симптомы полностью купируются [58].

Заключение

Несмотря на большое количество литературных источников по проблеме саркоидоза органов пищеварения в целом, представленные в них данные не систематизированы. Больше всего сообщений касается саркоидоза печени, пищевода и желудка. В отношении саркоидоза полости рта, кишечника и поджелудочной железы публикации единичны. Это может быть обусловлено невысокой распространенностью или недостаточной диагностикой подобных состояний. С проявлениями саркоидоза органов пищеварения может столкнуться врач любой специальности, в том числе терапевт, гастроэнтеролог, хирург. Вместе с тем верификация саркоидоза органов пищеварения, особенно в отсутствие внутригрудной лимфаденопатии и характерных изменений легочной паренхимы,

сложна и зачастую требует выполнения дополнительных лабораторных тестов, применения дорогостоящих визуализирующих методик, а также получения биопсийного материала с последующим гистологическим исследованием, что в условиях страховой медицины и отсутствия соответ-

ствующих стандартов и клинических протоколов весьма проблематично. Непростым для интерниста является и выбор лечебной тактики при саркоидозе органов пищеварения. Данные систематических обзоров о целесообразности назначения различных вариантов иммуносупрессивной

терапии при саркоидозе органов пищеварения отсутствуют.

Исходя из сказанного, необходимы дальнейшие наблюдения и анализ тактики ведения пациентов с саркоидозом органов пищеварения. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // РМЖ. 2014. Т. 22. № 5. С. 356–360.
2. Моногарова Н.Е. Поражение органов системы пищеварения при саркоидозе // Новости медицины и фармации в Украине. 2013. № 1–2. С. 20–23.
3. Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз и поражение органов пищеварения // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3. Вып. 1. С. 43–50.
4. Wessendorf T.E., Bonella F., Costabel U. et al. Diagnosis of sarcoidosis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015. Vol. 49. № 1. P. 54–62.
5. Kolokotronis A.E., Belazi M.A., Haidemenos G. et al. Sarcoidosis: oral and perioral manifestations // Hippokratia. 2009. Vol. 13. № 2. P. 119–121.
6. Radochova V., Radocha J., Laco J. et al. Oral manifestation of sarcoidosis: a case report and revive of the literature // J. Indian Soc. Periodontol. 2016. № 20. Vol. 6. P. 627–629.
7. Blinder D., Yahatom R., Taicher S. Oral manifestations of sarcoidosis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1997. Vol. 83. № 4. P. 458–461.
8. Bouaziz A., Le Scannff J., Chapelon-Abrie C. et al. Oral involvement in sarcoidosis: report of 12 cases // QJM. 2012. Vol. 105. № 8. P. 755–767.
9. Skef W., Hamilton M.J., Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 13. P. 3801–3812.
10. Razel A., Landau O., Fintsi Y. et al. Sarcoidosis and giant midesophageal diverticulum // Dis. Esophagus. 2000. Vol. 13. № 14. P. 317–319.
11. Usami O., Nara M., Tamada T. et al. Systemic sarcoidosis associated with double cancers of the esophagus and stomach // Intern. Med. 2007. Vol. 46. № 24. P. 2019–2022.
12. Медведев А.В. Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь у больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов // Евразийский научный журнал. 2016. № 6 // www.gastroscan.ru/literature/authors/9237.
13. Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Рябова А.Ю. и др. Патология органов пищеварения у пациентов с саркоидозом: взгляд пульмонолога // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. № 9 (157). С. 195–200.
14. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 8. С. 135–140.
15. Akinyemi E., Rohewal U., Tangotta M. et al. Gastric sarcoidosis // J. Natl. Med. Assoc. 2006. Vol. 98. № 6. P. 948–949.
16. Vahid B., Spodik M., Braun K.N. et al. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52. № 12. P. 3316–3320.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Саркоидоз желудка // Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 11. С. 18–22.
18. Loftus E.V. Upper gastrointestinal tract Crohn's disease // Clin. Perspect. Gastroenterol. 2002. Vol. 5. P. 188–191.
19. Inomata M., Ikushima S., Awano N. et al. Upper gastrointestinal sarcoidosis: report of three cases // Intern. Med. 2012. Vol. 51. № 13. P. 1689–1694.
20. Маев И.В., Гаджиева М.Г., Кучерявый Ю.А. Современные представления об эрозивно-лимфоцитарном гастрите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 5. С. 4–9.
21. Sands B.E., Siegel C.A. Crohn's disease / Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J., eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2010.
22. Ebert E.C., Kierson M., Hagspiel K.D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 12. P. 3184–3192.
23. Esmadi M., Ahmad D.S., Odum B. et al. Sarcoidosis: an extremely rare cause of granulomatous enterocolitis // J. Gastrointest. Liver Dis. 2012. Vol. 21. № 4. P. 423–425.
24. Лу Е.Д., Белова Г.В., Борискина Т.В. и др. Мультидисциплинарный подход в диагностике саркоидоза тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 3 (103). С. 99–100.
25. MacArthur K.L., Forouhar F., Wu G.Y. Intra-abdominal complications of sarcoidosis // J. Formos. Med. Assoc. 2010. Vol. 109. № 7. P. 484–492.
26. Maamouri N., Guellouz S., Ben Hariz F. et al. Gastrointestinal sarcoidosis // Rev. Med. Interne. 2010. Vol. 31. № 4. P. 262–267.
27. Daldoul S., Triki W., El Jeri K., Zaouche A. Unusual presentation of a colonic sarcoidosis // Case Rep. Med. 2012.
28. Dumot J.A., Adal K., Petras R.E., Lashner B.A. Sarcoidosis presenting as granulomatous colitis // Am. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 93. № 10. P. 1949–1951.
29. Amarpurkar D.N., Patel N.D., Amarpurkar A.D. Hepatic sarcoidosis // Indian J. Gastroenterol. 2003. Vol. 22. № 3. P. 98–100.
30. Brunner J., Sergi C., Müller T. et al. Juvenile sarcoidosis presenting as Crohn's disease // Eur. J. Pediatr. 2006. Vol. 165. № 6. P. 398–401.
31. Silverstein E., Fierst S.M., Simon M.R. et al. Angiotensin-converting enzyme in Crohn's disease and ulcerative colitis // Am. J. Clin. Pathol. 1981. Vol. 75. № 2. P. 175–178.
32. Фомин В.В., Бровка М.Ю., Калашиников М.В. и др. Поражение печени при саркоидозе // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 4. С. 4–12.
33. Маев И.В., Пенкина Т.В., Дичева Д.Т. и др. Генерализованный саркоидоз // Клиническая гепатология. 2012. Т. 92. № 1. С. 37–39.



34. Маев И.В., Павлов Ч.С., Дичева Д.Т. и др. Портальная гипертензия как клиническое проявление поражения печени при саркоидозе // Клиническая медицина. 2012. Т. 90. № 11. С. 64–67.
35. Lewis J. Histopathology of granulomatous liver disease // Clin. Liv. Dis. 2018. Vol. 11. № 3. P. 77–80.
36. Попова Е.Н., Некрасова Т.П., Танащук Е.Л. и др. Вариантная форма аутоиммунного гепатита/первичного билиарного цирроза в сочетании с генерализованным саркоидозом // Доказательная гастроэнтерология. 2017. Т. 6. № 3. С. 51–59.
37. Mueller S., Boehme M.W., Hofmann W.J., Stremmel W. Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver // Scand. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 35. № 9. P. 1003–1008.
38. Greenwood R. Atypical presentation of hepatic sarcoidosis // Hawaii J. Med. Public Health. 2013. Vol. 72. № 9. P. 55.
39. Farooq P.D., Potosky D.R. The Klatskin tumor that wasn't: an unusual presentation of sarcoidosis // ACG Case Rep. J. 2016. Vol. 3. № 4. P. 1–4.
40. Gaduputi V., Ippili R., Sakam S. et al. Extrahepatic biliary obstruction: an unusual presentation of hepatic sarcoidosis // Clin. Med. Insights Gastroenterol. 2015. Vol. 8. P. 19–22.
41. Suzuki I., Zenichi M., Shinpei F. et al. Hepatic sarcoidosis mimicking hilar cholangiocarcinoma: case report and review of the literature // Case Rep. Gastroenterol. 2011. Vol. 5. № 1. P. 152–158.
42. Modaresi E., Culver D., Plesac T. et al. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 9. № 3. P. 349–358.
43. Ayyala U., Padilla M. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis // Curr. Treat Options Gastroenterol. 2006. Vol. 9. № 6. P. 475–483.
44. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. и др. Случай наблюдения пациента, страдающего хроническим вирусным микст-гепатитом (В+С) и саркоидозом // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10. № 3 (52). С. 17–19.
45. Федотова Т.Ф., Якимчук Г.Н., Воробьева Н.Н. Саркоидоз печени и лимфатических узлов у больного хроническим гепатитом С, генотип 1b // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 4. С. 84–89.
46. Waseem A., Jagroop S., Parthvi R. Polycystic liver disease and sarcoidosis: unusual coexisting etiologies of portal hypertension // Cureus. 2017. Vol. 9. № 1. P. e996.
47. Крулякова Л.В., Маркова Е.В., Сулима М.В. Генерализованный саркоидоз с поражением органов пищеварения, мочевыделения и лимфатической системы (клиническое наблюдение) // Амурский медицинский журнал. 2017. № 2 (18). С. 72–76.
48. Saito H., Ohmori M., Iwamuro M. et al. Hepatic and gastric involvement in a case of systemic sarcoidosis presenting with rupture of esophageal varices // Intern. Med. 2017. Vol. 56. № 19. P. 2583–2588.
49. Bakker G., Haan Y., Maillette de Buy Wenniger L. et al. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? // Neth. J. Med. 2012. Vol. 70. № 8. P. 349–361.
50. Cremers J., Drent M., Driessen A. et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 24. № 1. P. 17–24.
51. Alenezi B., Lamoureux E., Alpert L. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on granulomatous liver disease due to sarcoidosis // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 1. P. 196–200.
52. Bilal M., Satapathy S., Ismail M. et al. Long-term outcomes of liver transplantation for hepatic sarcoidosis: a single center experience // J. Clin. Exp. Hepatol. 2016. Vol. 6. № 2. P. 94–99.
53. Lipson E., Fiel M., Florman S. et al. Patient and graft outcomes following liver transplantation for sarcoidosis // Clin. Transplant. 2005. Vol. 19. № 4. P. 487–491.
54. Romboli E., Campana D., Piscitelli L. et al. Pancreatic involvement in systemic sarcoidosis. A case report // Dig. Liver Dis. 2004. Vol. 36. № 3. P. 222–227.
55. Duerksen D.R., Tsan M., Parry D.M. Chronic hyperlipasemia caused by sarcoidosis // Dig. Dis. Sci. 2000. Vol. 45. № 8. P. 1545–1548.
56. Pohlmann A., Wahlländer A. Sarcoidosis – rare cause of an acute pancreatitis // Z. Gastroenterol. 2006. Vol. 44. № 6. P. 487–490.
57. O'Connor A.S., Navab F., Germain M.J. et al. Pancreatitis and duodenitis from sarcoidosis: successful therapy with mycophenolate mofetil // Dig. Dis. Sci. 2003. Vol. 48. № 11. P. 2191–2195.
58. Saito H., Ohmori M., Iwamuro M. et al. Rare presentation of sarcoidosis as a pancreatic head mass // Case Rep. Pulmonol. 2017.

Sarcoidosis of the Digestive System: Diagnostic and Therapeutic Aspects

T.G. Shapovalova, MD, PhD, Prof.¹, I.V. Kozlova, MD, PhD, Prof.¹, A.Yu. Ryabova, MD, PhD, Prof.¹, Ye.Ye. Arkhangelskaya, PhD², M.M. Shashina, PhD¹, M.A. Burdjuliani¹, M.A. Zankin¹, L.I. Lekareva, PhD¹, Ye.A. Savina, PhD¹

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

² Saratov City Clinical Hospital № 8

Contact person: Tatyana G. Shapovalova, T.G.Shapovalova@gmail.com

The article provides an overview of the literature on the problem of sarcoidosis of the digestive system: the oral cavity, esophagus, stomach, intestines, liver and pancreas. There are objective difficulties in diagnosing these conditions, and it is also a difficult task to determine therapeutic tactics for sarcoidosis of the digestive organs, including the feasibility and effectiveness of various immunosuppressive therapy options for extrapulmonary localization of the process.

Key words: sarcoidosis of the digestive system, diagnostics, treatment



¹ Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом

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

³ Московская инфекционная клиническая больница № 2

Саркоидоз брюшины и органов дыхания: редкое клиническое наблюдение

Д.В. Плоткин, к.м.н.^{1,2}, М.Н. Решетников, к.м.н.¹, А.А. Прядкин¹, А.В. Никаноров², Ю.Р. Зюзя, к.м.н.³, М.В. Синицын, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Дмитрий Владимирович Плоткин, kn13@list.ru

Для цитирования: Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Прядкин А.А. и др. Саркоидоз брюшины и органов дыхания: редкое клиническое наблюдение // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 118–121.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-118-121

Саркоидоз считается мультисистемным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии. Легкие и лимфатическая система поражаются в 90 и 30% случаев соответственно. Внелегочные локализации саркоидоза, по данным литературы, имеют место у 30% пациентов. При этом поражение брюшины отмечается менее чем в 1% случаев. В статье представлен клинический случай саркоидоза брюшины в сочетании с саркоидозом органов дыхания. Пациентке 32 лет без каких-либо клинических проявлений заболевания, но с рентгенологическими признаками диссеминированного процесса в легких и увеличением внутригрудных лимфатических узлов была выполнена диагностическая лапароскопия при подозрении на острый аппендицит. Макроскопическая интраоперационная картина расценивалась как канцероматоз брюшины. Окончательный диагноз верифицирован после полного гистологического исследования биоптатов брюшины и сальника – выявлены саркоидозные гранулемы. Рассмотренный клинический случай свидетельствует о том, что даже в редких случаях, когда имеют место имитирующие друг друга заболевания (гранулематозные процессы инфекционной и неинфекционной природы и опухолевые диссеминации) с поражением брюшины, обязательно проведение гистологического исследования.

Ключевые слова: саркоидоз, брюшина, канцероматоз, биопсия, туберкулез

Введение

Саркоидоз рассматривается как мультисистемное идиопатическое гранулематозное заболевание

с поражением различных органов и тканей. Чаще диагностируется саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов и органов ды-

хания. Другие локализации саркоидоза встречаются в клинической практике значительно реже [1–6]. Как правило, при генерализованном саркоидозе легочный процесс сочетается с саркоидозом лимфатической системы (30%), сердца (5%), кожи (25%) и органа зрения (11–83%), реже нервной ткани, мышц, костей и слюнных желез [7]. Что касается органов брюшной полости, по данным многолетних наблюдений, поражение печени по частоте следует за поражением легких и лимфатических узлов, хотя обычно протекает бессимптомно и не вызывает значительных нарушений функций органов [8]. Поражение серозных оболочек – уникальное проявление заболевания. В работах, опубликованных на английском языке до 2018 г., сообщалось только о 39 случаях саркоидоза брюшины [7–9]. Вовлечение серозного покрова клинически может проявляться в виде скопления экссудата в брюшной полости (асцит) или протекать бессимптомно.

В одной из публикаций описан случай острой кишечной непроходимости, вызванной саркоидозом.



дозом висцеральной брюшины тонкой кишки. В большинстве случаев саркоидные диссеминаты на брюшине являются случайной находкой при лапароскопии, выполненной для диагностики других заболеваний [10].

По данным литературы, саркоидоз брюшины обычно приходится дифференцировать с канцероматозом и туберкулезным перитонитом [9, 11].

История болезни

Пациентка 32 лет в течение трех месяцев наблюдалась в противотуберкулезном учреждении по поводу диссеминированного процесса в легких и увеличения внутригрудных лимфатических узлов, выявленных при плановом диспансерном обследовании. На протяжении последнего года самочувствие больной оставалось удовлетворительным, жалобы отсутствовали. При рентгенографии грудной клетки определялась мелкоочаговая диссеминация, местами сливного характера, на фоне измененного легочного рисунка с преимущественной локализацией в прикорневой зоне. Корни легких структурны, умеренно расширены за счет лимфаденопатии.

Пациентка госпитализирована в противотуберкулезный стационар для обследования.

Результаты нативной компьютерной томографии (КТ) показали в обоих легких, преимущественно в верхних и средних отделах, множественные мелкие перилимфатические очаги вдоль междольковых перегородок и по ходу плевры. Структуры средостения и корней легких дифференцированы, определены множественные дифференцированные увеличенные лимфатические узлы центрального средостения до 12 мм однородной структуры (рис. 1).

Клинический анализ крови и общий анализ мочи – без патологических сдвигов основных показателей. Обращал на себя внимание повышенный примерно в четыре раза уровень С-реактивного белка. ВИЧ-статус отрицательный, Диаскин-тест отрицательный.

На основании данных КТ и отрицательного бактериологического

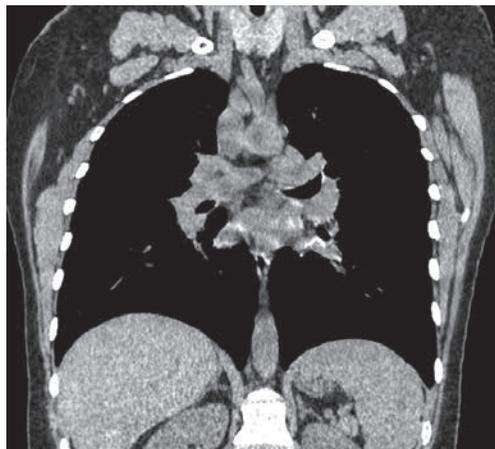


Рис. 1. Саркоидоз второй стадии органов дыхания. Мультиспиральная компьютерная томография. Фронтальный скан

и молекулярно-генетического исследования мокроты диагноз туберкулеза легких был отвергнут в пользу саркоидоза органов дыхания второй стадии.

На пятые сутки от момента госпитализации у пациентки появились боли в правой подвздошной области, тошнота, повышение температуры до 37,3 °С. Осмотр хирургом – предположительно острый аппендицит.

Данные экстренного трансабдоминального ультразвукового исследования брюшной полости: свободной жидкости нет.

В течение четырех часов динамического наблюдения боль не купировалась. Было принято решение о выполнении диагностической лапароскопии.

В брюшной полости, преимущественно между петлями кишечника, интраоперационно выявлено скудное количество серозного прозрачного выпота. Большой сальник несколько утолщен, на его серозном покрове многочисленные плотные неправильной формы белесоватые образования до 7–8 мм в диаметре. Подобные образования также визуализировались на париетальной брюшине по латеральным каналам и на плоскостных спайках в малом тазу (рис. 2). Мезентериальные лимфатические узлы внешне не увеличены и не изменены. Острой воспалительной патологии со стороны органов брюшной полости не выявлено. Боль купи-

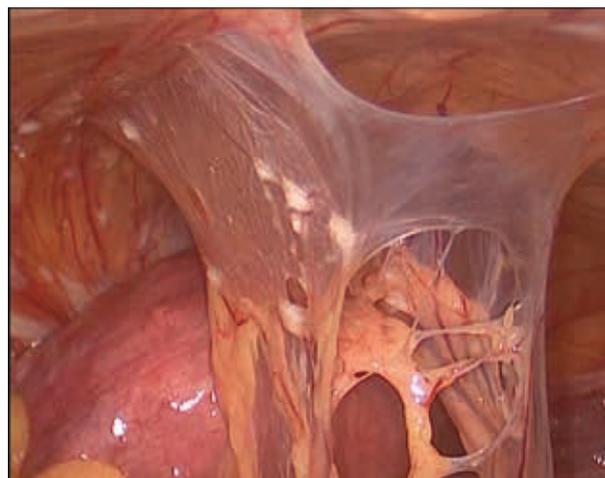


Рис. 2. Саркоидозные диссеминаты на брюшине. Лапароскопия

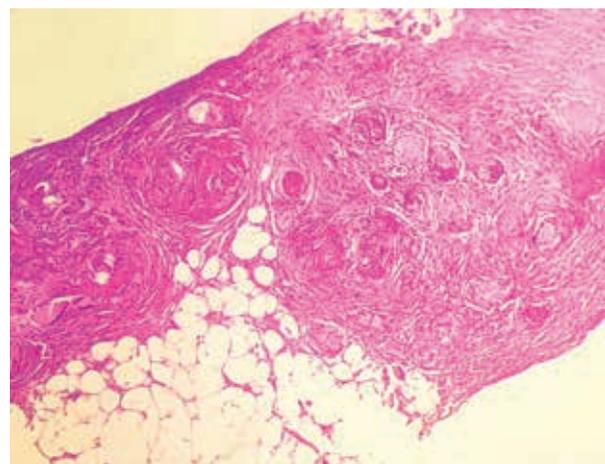


Рис. 3. Саркоидозные гранулемы в брюшине. Окраска гематоксилин-эозином (100-кратное увеличение)

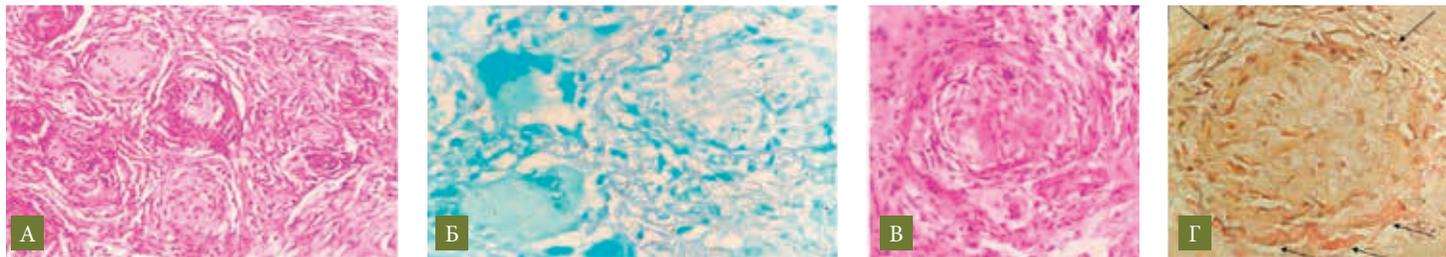


Рис. 4. Саркоидозные гранулемы в брюшине (фрагменты предыдущего рисунка): мономорфные несливающиеся гранулемы без некроза и лейкоцитов в центре, четко очерченные, «штампованного» вида, 200-кратное увеличение, окрашивание гематоксилином и эозином (А); в гранулемах кислотоустойчивых бактерий не найдено, 1000-кратное увеличение, окрашивание по Цилю – Нильсену (Б); гранулема с кольцевидным фиброзом, 400-кратное увеличение, окрашивание гематоксилином и эозином (В); гранулема с кольцевидным фиброзом (указан стрелками, фиброзные волокна красного цвета), 400-кратное увеличение, окрашивание по ван Гизону (Г)

рована введением спазмолитиков и анальгетиков. Образец экссудата отправлен на цитологическое и бактериологическое исследование. Выполнена биопсия большого сальника и участков париетальной брюшины. Таким образом, интраоперационная картина не позволяла исключить перитонеальный канцероматоз, саркоидоз или туберкулез брюшины.

Биоптаты тканей, полученных при лапароскопии, фиксировали в 10%-ном формалине, затем обрабатывали по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии, по ван Гизону – для выявления фиброзной ткани и гиалиноза, по Цилю – Нильсену – для определения кислотоустойчивых микобактерий.

При гистологическом исследовании в брюшине обнаружены очажки гранулематозного воспаления. Гранулемы мелкие, близко расположенные, но несливающиеся, мономорфные, макрофагально-эпителиоидные с единичными гигантскими многоядерными клетками. Некроз и лейкоциты в гранулемах не выявлены. Вокруг гранулем сформирован узкий ободок из фиброзных волокон с образованием кольцевидного фиброза, что придает гранулемам четкие контуры (так называемые штампованные гранулемы). При окрашивании препаратов по Цилю – Нильсену кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Перифокально вокруг гранулем лимфоидный вал не сформирован, мезотелий на поверхности брюшины

без реактивных изменений (рис. 3 и 4). В выпоте преобладали клетки лимфоцитарного ряда, атипичных клеток не зафиксировано. При молекулярно-биологическом исследовании нативного материала и фрагментов ткани из парафиновых блоков методом полимеразной цепной реакции ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружено.

Таким образом, у пациентки подтвержден генерализованный саркоидоз с поражением легких, внутригрудных лимфатических узлов и брюшины, назначен курс терапии глюкокортикостероидами с положительной рентгенологической динамикой в течение двух месяцев.

Обсуждение

Абдоминальный саркоидоз не имеет патогномичных симптомов и может имитировать опухолевые или неинфекционные заболевания, такие как лимфома, канцероматоз брюшины и эндометриоз [11–13]. Интраоперационная картина ряда редких инфекционных заболеваний, в частности абдоминального актиномикоза, нетуберкулезных микобактериозов и глубоких микозов, схожа с таковой саркоидоза брюшины [11–17]. Но перитонеальный саркоидоз следует в первую очередь дифференцировать с туберкулезным перитонитом, причем даже при отрицательных результатах туберкулиновых проб и Диаскин-теста [10]. Саркоидоз брюшины встречается редко и практически всегда входит в структуру генерализованного саркоидоза у молодых женщин в возрасте 20–40 лет [2–4, 15]. Из типичных

морфологических признаков перитонеального саркоидоза можно назвать асцит различного объема и гранулематозные диссемиаты на серозном покрове брюшной полости [7, 9, 14–16].

В рассматриваемом случае клиническая картина полностью соответствует демографическому профилю генерализованного саркоидоза. Первоначально выявлено поражение легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлов, а через три месяца появились первые абдоминальные симптомы, которые послужили основанием для проведения диагностической лапароскопии. Выявленная интраоперационная морфологическая картина могла соответствовать как перитонеальному канцероматозу или туберкулезному перитониту, так и саркоидозу брюшины. Поскольку туберкулез брюшины не относится к орфанным заболеваниям в РФ, его следует рассматривать в контексте дифференциальной диагностики, особенно у молодых пациентов с легочной патологией и отсутствием признаков первичных злокачественных новообразований.

Саркоидоз отличается доброкачественным течением и хорошо реагирует на консервативную терапию. Диагностическое оперативное вмешательство (лапаротомия или лапароскопия с биопсией) остается единственным способом, позволяющим адекватно верифицировать заболевание и своевременно начать лечение. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Борисов С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. Т. 83. № 4. С. 4–8.
2. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. № 2. С. 3–10.
3. Bourdillon L., Lanier-Gachon E., Stankovic K. et al. Lofgren syndrome and peritoneal involvement by sarcoidosis // Chest. 2007. Vol. 132. № 1. P. 310–312.
4. Vaughman R.P., Lower E.E., du Bois R.M. Sarcoidosis // Lancet. 2003. Vol. 361. № 9363. P. 1111–1118.
5. Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз и поражение органов пищеварения // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3. № 1. С. 43–50.
6. Кружлякова Л.В., Маркова Е.В., Сулима М.В. Генерализованный саркоидоз с поражением органов пищеварения, мочеиспускания и лимфатической системы (клиническое наблюдение) // Амурский медицинский журнал. 2017. Т. 18. № 2. С. 72–76.
7. MacArthur K.L., Forouhar F., Wu G.Y. Intra-abdominal complications of sarcoidosis // J. Formos. Med. Assoc. 2010. Vol. 109. № 6. P. 484–492.
8. Tadros M., Forouhar F., Wu G.Y. Hepatic sarcoidosis // J. Clin. Transl. Hepatol. 2013. Vol. 2. № 1. P. 87–93.
9. Lee S.V., Lee M.H., Lee J.E. et al. Peritoneal sarcoidosis. A case report // Medicine. 2019. Vol. 98. № 24. P. e16001.
10. Nicolini A., Vita M., Lanata S. Peritoneal sarcoidosis: an unusual presentation and a brief review of the literature // Monaldi Arch. Chest Dis. 2011. Vol. 75. № 2. P. 132–134.
11. Pannu H.K., Bristow R.E., Montz F.J., Fishman E.K. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer // Radiographics. 2003. Vol. 23. № 3. P. 687–701.
12. Eren S., Kantarci M., Erdoğan F. Ovarian Burkitt's lymphoma as a cause of 'omental cake' sign on computerised tomography // J. Obstet. Gynaecol. 2004. Vol. 24. № 4. P. 463–465.
13. Robertson L.E.Jr., Cunningham J.T. Primary peritoneal sarcoidosis // Dig. Dis. Sci. 1990. Vol. 12. № 35. P. 1545–1548.
14. Gioviale M., Fonnesu C., Soriano A. et al. Atypical sarcoidosis: case reports and review of the literature // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2009. Vol. 13. Suppl. 1. P. 37–44.
15. Hackworth W.A., Kimmelshue K.N., Stravitz R.T. Peritoneal sarcoidosis: a unique cause of ascites and intractable hiccups // Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 12. № 5. P. 859–861.
16. Lubner M.G., Pickhardt P.J. Peritoneal sarcoidosis: the role of imaging in diagnosis // Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 12. № 5. P. 861–863.
17. Gorkem U., Gungor T., Bas Y., Togrul C. Abdominal sarcoidosis may mimic peritoneal carcinomatosis // Case Rep. Obstet. Gynecol. 2015. ID 263945.

Peritoneal and Respiratory Sarcoidosis: a Rare Clinical Observation

D.V. Plotkin, PhD^{1,2}, M.N. Reshetnikov, PhD¹, A.A. Pryadkin¹, A.V. Nikanorov², Yu.R. Zyuzya, PhD³, M.V. Sinityn, MD, PhD¹

¹ Moscow Research and Clinical Center for TB Control

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Moscow Infectious Clinical Diseases Hospital № 2

Contact person: Dmitry V. Plotkin, kn13@list.ru

Sarcoidosis is considered a multisystem inflammatory disease of unknown etiology. The lungs and the lymphatic system are affected in 90% and 30% of cases, respectively. According to the literature, extrapulmonary localization of sarcoidosis occurs in 30% of patients, the peritoneal lesion having been noted in less than 1% of cases.

The submitted clinical observation describes peritoneal sarcoidosis in combination with respiratory sarcoidosis. A 32-year-old patient without any clinical manifestations of the disease, but with X-ray signs of a disseminated process in the lungs and an increase in intra-thoracic lymph nodes, was performed diagnostic laparoscopy for suspected acute appendicitis. The macroscopic intraoperative image was regarded as peritoneal carcinomatosis. The final diagnosis was verified after a complete histological examination of peritoneal and omentum biopsies – sarcoid granulomas were defined. This clinical example shows the need for mandatory histological research in simulating each other diseases (granulomatosis of infectious and non-infectious nature and tumor dissemination) with peritoneal lesions, no matter how rare they are considered.

Key words: sarcoidosis, peritoneum, carcinomatosis, biopsy, tuberculosis



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

XIX

Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

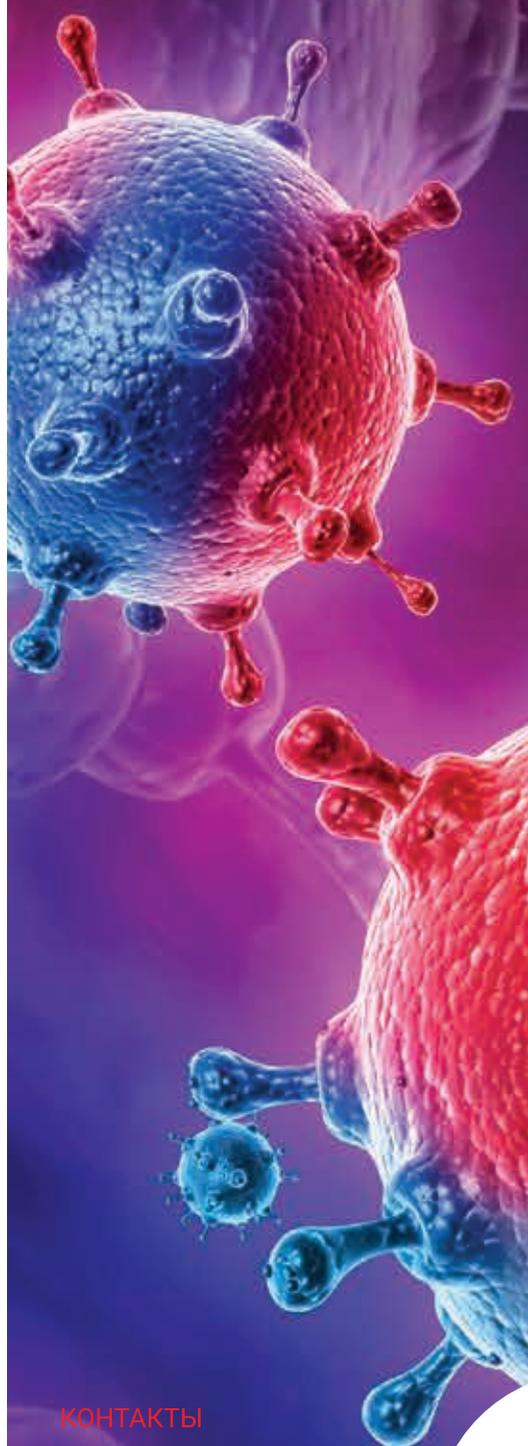
«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

- > ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8)

ОРГАНИЗАТОРЫ

- > Министерство здравоохранения Российской Федерации
- > Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- > Департамент здравоохранения города Москвы
- > НП «Национальная медицинская палата»
- > ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- > ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург
- > ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
- > ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- > ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
- > Медицинский факультет ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
- > ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора
- > ГУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Российской академии медицинских наук
- > ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
- > ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
- > Союз педиатров России
- > Ассоциация педиатров-инфекционистов



КОНТАКТЫ

- > Руководитель научной программы
Шамшева Ольга Васильевна
Заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор, генеральный директор Ассоциации педиатров-инфекционистов
+7 (916) 516-22-57,
+7 (495) 959-88-01 (доб. 2118)
ch-infection@mail.ru
- > Спонсорское участие и участие в выставке
Менеджер проекта
Анна Романова
+7 (926) 612-48-79
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
romanova@mediexpo.ru

- > Подробная информация на сайте конгресс-оператора «МЕДИ Экспо»
mediexpo.ru

**Конгресс
пройдет
17-19
декабря
2020 года**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

М+Э МЕДИ Экспо

Реклама

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



Конгресс «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В XXI ВЕКЕ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ»



23–24 ноября 2020 года, Санкт-Петербург

Организаторы:

- Совет Федерации Федерального Собрания РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- Союз госпиталей ветеранов войн
- Правительство Санкт-Петербурга
- СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России
- ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России

Место проведения:

- гостиница «Санкт-Петербург» (Санкт-Петербург, Пироговская набережная, д. 5/2)

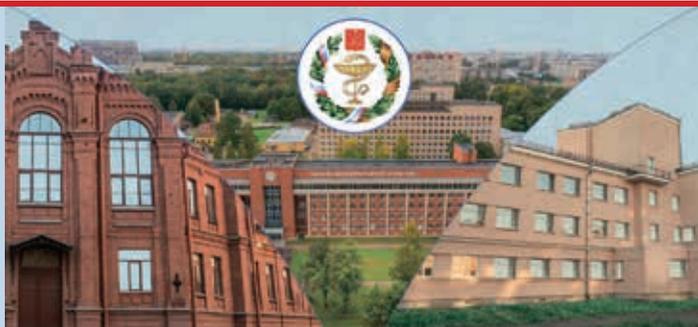
Важные даты:

Предварительная регистрация участников на сайте	до 16 ноября 2020 года
Регистрация на месте	23–24 ноября 2020 года
Научная программа конгресса	23–24 ноября 2020 года

Расписание конгресса:

- **23 ноября:**
 - 12.00–14.00 Пленарное заседание
 - 15.00–18.00 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Пульмонология», «Гастроэнтерология», «Гериатрия»
- **24 ноября:**
 - 09.00–10.00 Лекция «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА — ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»
 - 10.30–17.30 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Кардиология», «Терапия», «Реабилитация»
 - 17.30–18.00 Закрытие конгресса

Предварительная программа конгресса размещена на сайте www.scaf-spb.ru



ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН

Технический комитет конгресса:

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-943-36-62; +7-812-339-89-70
e-mail: conference@scaf-spb.ru
сайт: www.scaf-spb.ru

11-12
декабря
2020



МОСКВА



VIII
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС
АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ
РОССИИ

г. Москва, пл. Европы, 2,
отель «Рэдиссон Славянская»

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Реклама



Журнал для организаторов здравоохранения

УВЕРЕННОСТЬ ВНУТРИ



АКТИВНЫЕ БАКТЕРИИ

ЛИНЕКС®
ФОРТЕ



БАКТЕРИИ
ИДЕНТИЧНЫ
ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ*

РАБОТАЮТ
ВО ВСЕМ
КИШЕЧНИКЕ!

SANDOZ A Novartis
Division

Реклама

Торговое наименование: Линекс® Форте. Рег. номер: ЛП-001920. Показания к применению: лечение и профилактика дисбактериозов; облегчение запоров у взрослых и детей старше 12 лет; дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у взрослых и детей старше 12 лет; в комплексной терапии и для профилактики диареи, метеоризма и других нарушений пищеварения, вызванных: - вирусными и бактериальными инфекциями желудочно-кишечного тракта (например, ротавирусные инфекции, диарея путешественника); - терапией антибиотиками широкого спектра действия и другими противомикробными препаратами; - лучевой терапией органов брюшной полости и малого таза. Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы, изомальтазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочные действия: Возможно возникновение реакций гиперчувствительности. Особые указания: Не следует запивать горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем. Необходимо проконсультироваться с лечащим врачом перед приемом препарата, если у Вас: температура тела выше 38 °С; следы крови или слизи в стуле; диарея длится более двух дней и сопровождается острыми болями в животе, обезвоживанием и потерей веса; хронические заболевания (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) или иммуно-дефицитные состояния (например, ВИЧ-инфекция). Диарею у детей младше 6 лет необходимо лечить под наблюдением врача. Если запор длится более семи дней, необходимо проконсультироваться с врачом. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). *Лактобациллюс ацидофилус (LA-5) в составе препарата. Т. Осадчук М. А., Осадчук М. М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии //РМЖ – 2015. – Т. 23. – №. 28. – С. 1690-1692. ЗАО «Сандоз», 125315 Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3, тел. +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru. RU1904990039

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

«ДА» СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБП для лечения болезни Крона^{1,2}

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии³
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии⁴
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо^{3,4}

ССЫЛКИ:

1. Электронный реферат от 28.08.2019 URL.: <http://grfs.rosminzdrav.ru>
2. Armuzzi A. et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660

* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения
ИЛ – интерлейкин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Регистрационный номер – ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ), № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ). Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий (130 мг), раствор для подкожного введения (45/90 мг). Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Блещный псориаз** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ)). Лечение взрослых пациентов и детей от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью блещного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориазический артрит** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ)). Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориазическим артритом (ПА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона** (ЛСР-006465/09, ЛП-001104 (ДОЗИРОВКА 45/90 МГ) и № ЛП-005728 (ДОЗИРОВКА 130 МГ)). Препарат Стелара® предназначен для: **индукции и поддержания клинического ответа, индукции и поддержания клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни** у взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или 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. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 12 лет (по показаниям «блещный псориаз»), до 18 лет (по показаниям «псориазический артрит» и «болезнь Крона»); беременность и лактация; серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные новообразования в анамнезе, пожилой возраст, у пациентов, получающих или ранее получавших иммунодепрессивные препараты, особенно если такая терапия связана с анафилактикой. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** **Беременность.** В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении дозы, примерно в 45 раз превышающих самую высокую эквивалентную дозу, предназначенную для применения у пациентов с псориазом. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакции, развивающиеся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара® нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара® следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидаемая польза от применения у матери превышает потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара® с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируются ли препарат Стелара® системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара® на фертильность человека не проводилась. В исследовании фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® в лекарственной форме «концентрат для инфузий» предназначен для внутривенного введения. Препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Блещный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Коррекция дозы.** Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такой режим дозирования не эффективен, дозу препарата до 90 мг следует вводить каждые 8 недель. **Возобновление лечения.** Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псориазический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона.** Иницирующая терапия 130 мг. Пациентам с болезнью Крона рекомендуется однократное, инициирующее введение внутривенное введение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (таблица 1). Через 8 недель после введения инициирующей дозы препарат Стелара® вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара® в лекарственной форме «раствор для подкожного введения». Поддерживающая терапия 45/90 мг. Последующие подкожные введения препарата осуществляются 1 раз каждые 12 недель. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа на инъекцию в течение 12 недель после введения инициирующей дозы препарат Стелара® можно продолжить терапию в дозе 90 мг. Пациентам с болезнью Крона можно продолжать терапию иммуномодуляторами и/или кортикостероидами. Пациентам, у которых удалось добиться ответа на терапию препаратом Стелара®, терапию кортикостероидами можно сократить или отменить, в соответствии со стандартами терапии. При прерывании терапии возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. **Дети. Блещный псориаз.** Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг используется следующая формула: $\text{масса тела (кг)} \times 0,0083 \text{ (мг/кг)}$. Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочное действие.** (Часто): **Инфекции и инвазии:** инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит. **Нарушения со стороны нервной системы:** головвокружение, головная боль. **Нарушения со стороны дыхательной системы:** острое респираторное заболевание, орофарингеальная боль. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:** зуд, нечасто: акне. Нечасто: пустулезный псориаз. **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. **Нарушения со стороны иммунной системы.** Нечасто: реакция гиперчувствительности (в том числе анафилаксия и ангионевротический отек). **Передача инфекции.** При однократном внутривенном введении дозы до 6 мг/кг не отмечалась токсичности, ограничивающей дозу. В случае пародонитов рекомендуется наблюдать пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии. **Особые указания.** **Инфекции.** Препарат потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. Не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Применять с осторожностью у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Перед началом терапии препаратом следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Не применять у пациентов с активными инфекциями. При развитии серьезной инфекции следует проводить тщательное наблюдение пациента и не применять препарат до разрешения инфекционного процесса. **Злокачественные новообразования.** У некоторых пациентов, получающих препарат в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® при применении в комбинации с иммунодепрессантами или фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. **Иммунизация.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунизацию аллергическими заболеваниями, не установлена. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 126164, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2; Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-63-57 Факс: (495) 755-63-58. **Перед применением обязательно ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению!**