

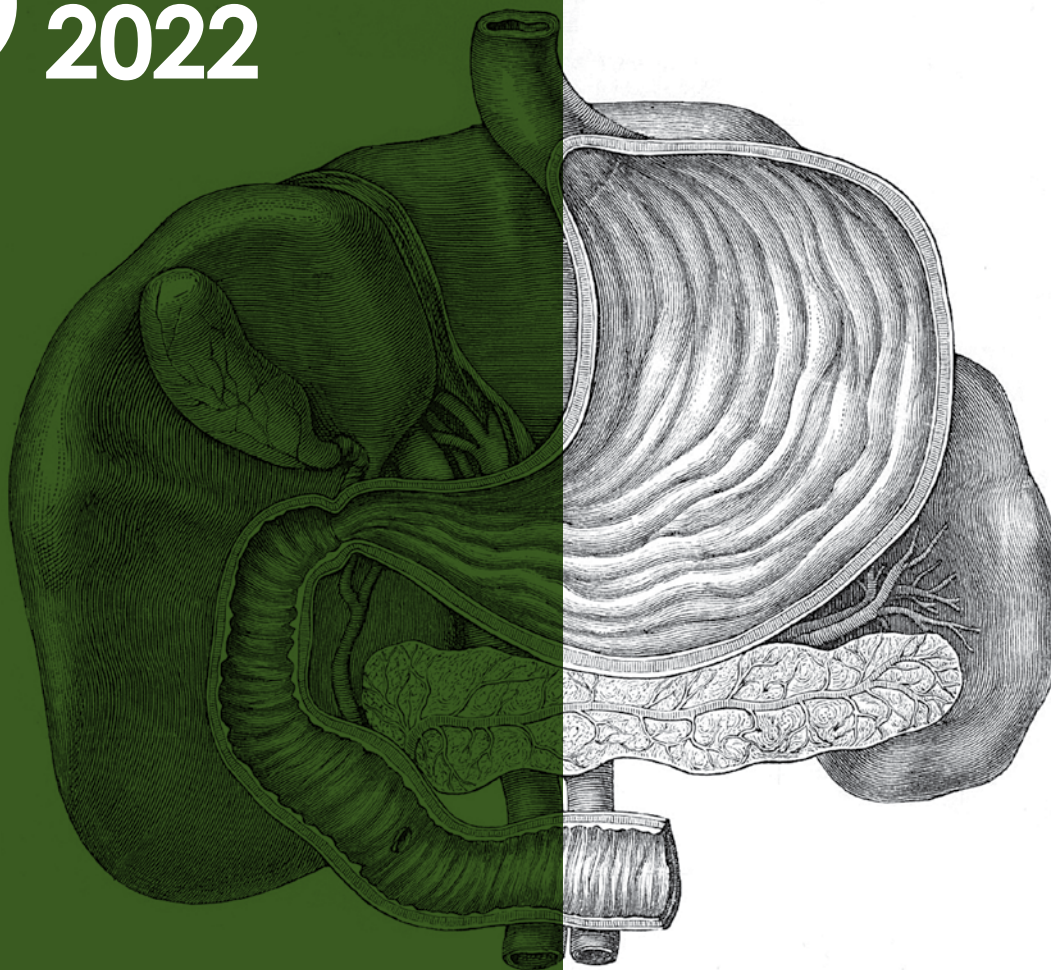
ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№

42

ТОМ 18

2022



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 4

Профессор
Л.Б. ЛАЗЕБНИК
о наиболее
перспективных
направлениях
гастроэнтерологии

7

Молекулярно-генетический
метод определения
устойчивости *H. pylori*
к антибиотикам

16

Рекомендации
по ведению больных
с кандидозом
пищевода

60



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Скорость наступления эффекта

Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций **уже на 1-й неделе** терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона и **уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе** терапии при язвенном колите³

Долгосрочная клиническая ремиссия

3 из 4 пациентов на терапии препаратом Стелара® **сохраняют ремиссию** в течение не менее 3 лет при болезни Крона⁴ и в течение не менее 2 лет при язвенном колите⁵

Благоприятный профиль безопасности

Профиль **безопасности** устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации **сопоставим с плацебо** и препаратами селективного механизма действия⁶

Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует **самую высокую выживаемость терапии** по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – **75%** пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии^{6,10}

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК



Janssen
Medical Cloud™

Приглашаем Вас посетить онлайн-ресурс для профессионального развития специалистов сферы здравоохранения
www.JanssenMedicalCloud.ru

БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.
1. Brand S. Gut. 2009; 58: 1152–67. 2. Neurath M.F. Nat. Med. 2007; 13: 26–8. 3. Benson, et al. mAbs. 2011; 3: 535–45. 4. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG poster abstract P2145. 5. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis. Results from the UNIFI Induction Trial: 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019. – Volume 114. – Issue – P. 3404. 6. Hanauer S., et al. IM-UNITI: 3-Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. January 2020. Volume 14. Issue 1. P. 23–32. 7. Sands B.E., et al. Efficacy of Ustekinumab for ulcerative colitis in biologic non-responders, and biologic failure populations through 2 years: UNIFI Long-term extension. TU1885. 8. Clark B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. Inflammatory Bowel Disease. 2019; 11: 1–11. 9. Ko Y., et al. Presentation at ECCO. 2020; P361. 10. Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Broillet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022 Feb; 7(2): 161–170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377.0. Epub. 2021 Nov. 29. PMID: 34856198. 11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. 12. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®, ЛП-001104, ЛСР-006465/09.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®. Перед применением ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. **Бляшечный псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе циклоспорина, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Бляшечный псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псориатический артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псориатическим артритом (ПСА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих противопоказания к проведению такой терапии. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной и тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показанию «бляшечный псориаз»), до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»), «болезнь Крона», «язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; 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 опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® «раствор для подкожного введения» предназначен для подкожных инъекций. Взрослые пациенты. Бляшечный 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 неэффективен, дозу препарата 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. Псориатический 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 и язвенный колит. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное введение препарата Стелара® «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 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 при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введения до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезни Крона или язвенного колита возобновление её посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным. Дети (6 лет и старше). Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг: рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/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.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай), вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головное головокружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (оропарианальная боль, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (зуд, акне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, миалгия, артралгия), общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема, в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (в том числе кровотечения, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения. **Пострегистрационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе сыпь, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактическая и ангионевротическая отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, зоонозная пневмония, организуемая пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пулстующий псориаз, шелушение кожи, эритродермический псориаз, экфолиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). **Особые указания.** Инфекции. Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара®, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Злокачественные новообразования. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. Реакции гиперчувствительности. В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактико и ангионевротический отек. Вакцинация. Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия. В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуномодуляторами или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Иммуно-терапия. Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммуно-терапию аллергических заболеваний, не установлена.

Дата выпуска: ноябрь, 2022 CP-347498

На правах рекламы



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

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 42. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 42. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Л.Б. Лазебник:
«Не нужно бороться с тьмой – несите свет» 7
- Направления развития гастроэнтерологии: что доступно
уже сейчас и каких изменений ожидать в будущем? 10
- Быть в тренде: более тысячи гастроэнтерологов
повысили квалификацию 12
- Итоги осеннего сезона Московской школы гастроэнтеролога 14

Клинические исследования

- Л.А. ЦАПКОВА, В.В. ПОЛЯКОВА, Н.А. БОДУНОВА,
И.В. БАРАТОВА, И.Н. ВОЙНОВАН, Н.Н. ДЕХНИЧ,
Н.В. ИВАНЧИК, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Д.С. БОРДИН
Возможности молекулярно-генетического метода выявления
резистентности к кларитромицину и левофлоксацину
у *Helicobacter pylori* 16
- Э.Р. ВАЛИТОВА, В.В. ОГАРЕВ, Н.А. СИРОТА, О.И. БЕРЕЗИНА,
Д.С. БОРДИН, А.А. ПЕТРОВ, Н.А. БОДУНОВА
Психологический портрет больного с ахалазией 22

Обзор

- Е.Л. БУЕВЕРОВА, А.О. БУЕВЕРОВ
Есть ли место метформину в лечении рака
различной локализации? 28
- Л.Б. ЛАЗЕБНИК
Итоприда гидрохлорид – прокинетики широких возможностей:
данные метаанализов и систематических обзоров 42
- И.В. МАЕВ, В.И. РЕШЕТНЯК
Хроническая гипергликемия как фактор поддержания
метаболического гомеостаза *Helicobacter pylori*
при сахарном диабете 48
- Н.В. БАКУЛИНА, И.В. САВИЛОВА,
М.Н. КОНДАКОВА, Д.С. БОРДИН
Следует ли рекомендовать применение рифабутина
и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России? 54

Лекции для врачей

- М.А. ШЕВЯКОВ, Д.С. БОРДИН
Практические аспекты диагностики и лечения
кандидозного эзофагита 60
- О.Н. МИНУШКИН, О.И. ИВАНОВА, А.Е. ЕВСИКОВ
Новые технологии лечения железодефицитных анемий 64
- Л.Д. ФИРСОВА, В.В. ПОЛЯКОВА
Вегетативная дисфункция у гастроэнтерологических
пациентов: вопросы диагноза и лечения 70

Клиническая практика

- Е.С. СБИКИНА, С.Н. БАЦКИХ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, Ю.Г. САНДЛЕР,
С.Г. ХОМЕРИКИ, Т.Ю. ХАЙМЕНОВА, Д.С. БОРДИН
Вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита:
клиническое наблюдение 76
- Е.В. СОСНОВСКАЯ, Б.Р. САЙТАДЖИЕВ, Т.Л. МОГИЛЬНИЦКАЯ,
Д.А. МАРЧЕНКО, Е.Д. ХАДИЕВА, Л.Ф. НЕКРАСОВА
Выбор биологической терапии с позиции долгосрочной
эффективности у пациента молодого возраста
с болезнью Крона 80

Официальные документы

- Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум:
актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей» 86

Contents

People. Events. Dates

- Professor L.B. Lazebnik:
"There is No Need to Fight with the Darkness – Bring Light"
Trends of Gastroenterology Development: What is Available Now
and What Changes Can We Expect in the Future?
Be in Trend: More Than a Thousand Gastroenterologists
Have Improved Their Qualifications
Moscow School of Gastroenterology Autumn Season Results

Clinical Studies

- L.A. TSAPKOVA, V.V. POLYAKOVA, N.A. BODUNOVA,
I.V. BARATOVA, I.N. VOYNOVAN, N.N. DEKHNICH,
N.V. IVANCHIK, E.A. SABELNIKOVA, D.S. BORDIN
Possibilities of the Molecular Genetic Method
for Detecting Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin
in *Helicobacter pylori*
E.R. VALITOVA, V.V. OGAREV, N.A. SIROTA, O.I. BEREZINA,
D.S. BORDIN, A.A. PETROV, N.A. BODUNOVA
Perception of the Disease by Patients with Achalasia

Review

- E.L. BUEVEROVA, A.O. BUEVEROV
Is There a Place for Metformin in the Treatment
of Cancer of Carious Localization?
L.B. LAZEBNIK
Itopride Hydrochloride – a Broad-Based Prokinetic:
Data From Meta-Analyses and Systematic Reviews
I.V. MAEV, V.I. RESHETNYAK
Chronic Hyperglycemia as a Factor in Maintaining
the Metabolic Homeostasis of *Helicobacter pylori*
in Diabetes Mellitus
N.V. BAKULINA, I.V. SAVILOVA,
M.N. KONDAKOVA, D.S. BORDIN
Should We Recommend the Use of Rifabutin and Rifampicin
for Pylori Eradication in Russia?

Clinical Lectures

- M.A. SHEVYAKOV, D.S. BORDIN
Practical Aspects of Diagnosis and Treatment
of Candidiasis Esophagitis
O.N. MINUSHKIN, O.I. IVANOVA, A.E. EVSIKOV
New Technologies for the Treatment of Iron Deficiency Anemia
L.D. FIRSOVA, V.V. POLYAKOVA
Vegetative dysfunction in gastroenterological
patients: diagnosis and treatment issues

Clinical Practice

- E.S. SBIKINA, S.N. BATSKIKH, E.V. VINNITSKAYA, Yu.G. SANDLER,
S.G. KHOMERIKI, T.Yu. KHAIMENOVA, D.S. BORDIN
Viral Hepatitis A as the Trigger of Autoimmune Hepatitis:
Clinical Observation
E.V. SOSNOVSKAYA, B.R. SAYTADZHIEV, T.L. MOGIL'NICKAJA,
D.A. MARCHENKO, E.D. KHADIEVA, L.F. NEKRASOVA
Choice of Biological Therapy Based on Long-Term
Efficacy in a Young Patient with Crohn's
disease

Official documents

- Resolution of the Experts' Council "Biliary Continuum:
an Up-to-date View of Biliary Tract Diseases"

Каждый специалист время от времени сталкивается с профессиональными научно-медицинскими вопросами, на которые он не может быстро найти ответы

Ваши вопросы — наши ответы!

Экспертная поддержка в области научно-медицинских вопросов

Сервис научно-медицинской информации для специалистов здравоохранения

 myMedInfo



Используя медицинский сервис **myMedInfo**, ООО «Такеда Фармасьютикалс» предоставит специалистам здравоохранения запрашиваемую информацию для повышения качества диагностики и лечения пациентов

Задать вопрос
через QR-код



Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения. Сообщения о нежелательном явлении или особой ситуации на препараты компании Такеда, пожалуйста, направьте по адресу электронной почты AE.Russia@takeda.com или по телефону +74959335511.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
ул. Усачева, д. 2, стр. 1, 119048, г. Москва, Россия
Тел: + 7 (495) 933-55-11, Факс: +7 (495) 502-16-25
www.takeda.com/ru-ru
VV-MEDMAT-76373



Задать вопрос Вы можете:



Через форму на сайте:
http://takeda.info/myMedInfo_ru или через QR-код



По телефону бесплатной горячей линии:
8 (800) 555 55 79



По электронной почте: Russia@takeda.com



Какие вопросы можно задать через MyMedInfo?

Вопросы, касающиеся препаратов, выпускаемых ООО «Такеда Фармасьютикалс», и следующих тем:

- нежелательная реакция на препарат;
- данные об эффективности и безопасности препарата;
- научные исследования;
- программы раннего доступа к препарату;
- диагностические программы;
- пациентские сервисы;
- доступность препарата в интересующем регионе;
- статус регистрации препарата

и другие научно-медицинские вопросы, связанные с деятельностью компании.

Сотрудник подразделения по вопросам медицины ООО «Такеда Фармасьютикалс» регистрирует Ваш запрос в системе myMedInfo и предоставит объективную, достоверную и актуальную научную информацию.



Задать вопрос
через QR-код



Профессор Л.Б. ЛАЗЕБНИК: «Не нужно бороться с тьмой – несите свет»

Вся жизнь Леонида Борисовича ЛАЗЕБНИКА, доктора медицинских наук, профессора кафедры поликлинической терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президента Научного общества гастроэнтерологов России, вице-президента Российского научного медицинского общества терапевтов, посвящена служению отечественной медицине. Талантливый ученый, блестящий врач-клиницист, видный организатор здравоохранения, замечательный педагог, автор более 800 научных работ, 14 монографий, свыше 30 методических разработок и 25 изобретений, профессор Л.Б. Лазебник внес значительный вклад в развитие терапии, кардиологии, геронтологии и гастроэнтерологии. Сегодня он активно делится своими знаниями с молодыми специалистами, принимая участие в международных и российских конгрессах, конференциях, симпозиумах, ведет прием больных.



– Леонид Борисович, присущая вам широта научных интересов «завела» вас в конце концов в область гастроэнтерологии. Насколько сложным оказался этот выбор?

– Так случилось, что последние 22 года моя врачебная судьба связана с гастроэнтерологией. Дело в том, что в 2000 г. после продолжительной болезни ушел из жизни директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, академик Анатолий Сергеевич Логинов, и мне, глав-

ному терапевту Департамента здравоохранения г. Москвы, поручили возглавить институт, которым я руководил до 2012 г. С тех пор это направление медицины стало моей основной профессией. Для состоявшегося врача любое новое направление является продолжением его прежней деятельности. Однако институт на тот момент находился в плачевном состоянии, представляя собой настоящую развалину и в инженерном, и в структурном плане. Я тогда подумал: «Чего же хочет от

меня Господь, возведя в эту должность? Мне уже шестьдесят, целой жизни не хватит, чтобы привести все в порядок!» Поэтому вначале о науке пришлось забыть и стать хозяйственником и менеджером, что предполагало организацию ремонта корпусов, налаживание лечебного процесса, приобретение необходимого оборудования. Наконец у сотрудников института появилась возможность работать по новым научным направлениям, проводить фундаментальные исследова-



Актуальное интервью

ния, публиковаться в научных журналах, участвовать в международных конгрессах. В год, когда я покинул директорский пост, институт представил 17 докладов на ежегодной Европейской гастрономической неделе.

– Вы инициировали разработку такого направления, как применение стромальных мезенхимальных клеток при гастроэнтерологических заболеваниях. Насколько это актуально?

– Мы показали, что, используя мезенхимальные стромальные клетки, можно радикально справиться с очень тяжелыми воспалительными заболеваниями пищеварительной трубки – болезнью Крона, язвенным колитом. Одним из преимуществ такого лечения является полное исключение риска развития вторичных инфекций. Идея была предложена учеными из Обнинска и поддержана Российской академией медицинских наук, в частности ее вице-президентом, академиком Николаем Павловичем Бочковым. Мы начали развивать это направление и добились ошеломляющих результатов. Ничего подобного в мире еще не было – мы опередили всех как минимум на 15 лет. Я до сих пор получаю приглашения различных международных организаций выступить с результатами наших исследований. Но, поскольку я уже много лет не работаю в институте, считаю невозможным выезжать с подобными докладами. Двенадцатилетний опыт работы в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии привел меня к убеждению, что гастроэнтерология – основная медицинская специальность.

– Это заключение вполне созвучно с новым трендом в медицине, основанным на

прямой взаимосвязи между состоянием кишечника и здоровьем систем организма в целом.

– Это старые истины, о которых говорил еще Гиппократ. Он считал, что мы представляем собой то, что едим, а смерть человека живет в его кишке. Беда в том, что и мы, и наши зарубежные коллеги плохо знаем мировых классиков. Давно забыто, что основоположник современной нейробиологии Сантьяго Рамон-и-Кахаль в конце XIX в. обнаружил, что нарушение моторики есть нарушение функции нейромышечных узлов, пейсмейкеров. Наш гениальный ученый Илья Ильич Мечников первым заговорил о том, что атеросклероз – болезнь кишечной микробиоты. Однако на европейском конгрессе по микробиоте в 2016 г., в год 100-летия смерти И.И. Мечникова, о нем даже не вспомнили. Я поинтересовался у организаторов, почему они забыли о такой важной дате. Вместо ответа они поручили мне подготовить доклад о великом ученом на следующий год. Работая над докладом и детально проанализировав его труды, с удивлением обнаружил, что И.И. Мечников заложил основы по меньшей мере девяти направлений, реализуемых в современной медицине. Год спустя участники очередного конгресса слушали лекцию о нем, затая дыхание. Позже меня с этой лекцией пригласили выступить перед студентами ряда зарубежных университетов.

– Вас трудно упрекнуть в незнании классиков, ведь вы написали несколько монографий по истории медицины.

– Три. Монографию, написанную к 175-летию С.П. Боткина «Доктор Боткин Сергей Петрович», книгу «Житие и деяния московского доктора Федора Петровича Гааза. Ангелы

добра» и своеобразную историю отечественной терапии – «Русские терапевты», две последние создавали вместе с Валерией Степановной Беляевой.

– Насколько важно с практической точки зрения изучение кишечного микромира?

– Эти знания имеют огромное значение. Болезни формируются в зависимости от состояния микробиоты. Существуют физиологические связи, называемые осями: «кишечник – мозг», «кишечник – печень», «печень – мозг», «кишечник – легкие» и т.д., причем микробиота, которая живет в нас и вырабатывает необходимые вещества, в большой степени регулирует и деятельность мозга, и деятельность других органов. Так, вся острая и хроническая психосоматика начинается с нарушения работы органов пищеварения, в том числе печени. Печень является главным органом обеспечения жизнедеятельности теплокровных, а гепатоцит – важнейшей клеткой, поддерживающей стабильность гомеостаза. В своей лекции «Энтерогепатоцентризм как основа психосоматической коморбидности» я указываю на то, что неалкогольная жировая болезнь печени сопровождается множеством сопутствующих заболеваний, объединенных общими патофизиологическими механизмами. Сегодня пришло понимание, что общесоматические проблемы начинаются с расстройств органов пищеварения, поэтому сначала нужно исправить дисбиоз, залатать «дырявую кишку» и наладить функции гепатоцитов. Один из моих педагогов, академик Владимир Харитонович Василенко, на кафедре которого я учился на третьем курсе института, это осознал одним из первых, поскольку, будучи выдающимся терапевтом, к концу жизни стал гастроэнтерологом.



Актуальное интервью

– В свое время геронтология и исследования полиморбидности стали сферой вашей клинической деятельности. Не секрет, что в рутинной практике врачи-гастроэнтерологи зачастую имеют дело с пациентами с множеством сопутствующих заболеваний. Можно ли избежать полипрагмазии при лечении полиморбидных больных?

– Мое увлечение геронтологией и проблемой полиморбидности у пожилых людей началось с курьеза. Кафедра пропедевтики внутренних болезней стоматологического факультета, где я руководил курсом госпитальной терапии, находилась в 33-й городской клинической больнице на базе корпуса для персональных пенсионеров. В ту пору я был уже достаточно уверенным в себе молодым доцентом, поскольку много лет преподавал «высшую» госпитальную терапию и был убежден, что с легкостью могу поставить диагноз в любой сложной клинической ситуации. Но во время обходов проходивших там лечение пенсионеров – людей старшего возраста я вдруг понял, что постоянно ошибаюсь в диагнозах. Оказалось, что у пожилых пациентов принцип диагностического монизма не работает. Мы проанализировали диагностические алгоритмы и пришли к выводу, что нужны другие подходы. Поэтому одно из наших выступлений на заседании Московского общества терапевтов было озаглавлено «Причины диагностических трудностей и ошибок в гериатрии». Следующим шагом стало изучение проблемы полиморбидности, выбора лекарственных препаратов при полиморбидных состояниях. Появились наши первые публикации, которые я отношу к собственным классическим, о лекарственной фармакотерапии больных с полиморбидностью, в частности

«Рациональная фармакотерапия при полиморбидности». Мы с коллегами разработали концепцию многоцелевой монотерапии, согласно которой больным с полиморбидностью назначаются препараты, системные эффекты которых охватывают как можно больше заболеваний, присутствующих у пациентов. Концепция не утрачивает актуальности, и это направление я всегда применяю в своих рекомендациях. С помощью рациональной фармакотерапии и профилактики обострений можно помочь пациенту как можно дольше сохранять функциональную активность органов.

– Вы более 19 лет возглавляете Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР). Какие преобразования в его деятельности произошли за эти годы?

– В свое время нам удалось реанимировать Научное общество гастроэнтерологов России, проводим ежегодные съезды, на которых решается широкий спектр научных проблем, обсуждаются перспективные программы. Сегодня деятельность НОГР направлена на расширение контактов между гастроэнтерологами, обсуждение вопросов научной и практической гастроэнтерологии, разработку клинических рекомендаций и алгоритмов. И, конечно же, высокая активность НОГР пробуждает значительное повышение интереса к специальности, что подтверждает большое количество проводимых в стране тематических мероприятий по гастроэнтерологическим проблемам.

– Какие, на ваш взгляд, научные направления в области гастроэнтерологии наиболее перспективны?

– Наиболее перспективным направлением является создание моноклональных антител, осно-

ванных на тех веществах, которые выделяются как продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Это так называемые постбиотики. Каждый микроорганизм, который живет в нас, выделяет какие-либо сигнальные молекулы, которые передают определенную информацию, заставляющую целевую клетку работать по-другому. Подобные биоактивные вещества выделяют из микроорганизмов и на их основе создают лекарственные препараты. За ними будущее. В трансплантологии перспективы обусловлены применением «напечатанных» органов. И конечно же развивающиеся стремительно визуальная, лучевая и лабораторная диагностика.

– Какая сфера деятельности сегодня у вас в приоритете?

– В приоритете просветительская деятельность. Мне понравился актуальный для современности постулат: «Не нужно бороться с тьмой – несите свет». Необходимо обучать врачей правильно вести себя в сложных профессиональных ситуациях. Есть абсолютные истины и в жизни, и в нашем ремесле. Я называю нашу профессию ремеслом, потому что мы, как ремесленники, должны ежедневно выдавать качественный типовой продукт. Искусство – удел немногих великих, а мы – простые врачи. Я остаюсь приверженцем медицины клинического мышления, а не только стандартов. Достижение стандартного показателя – это не самоцель, а способ восстановления здоровья, то есть частичного устранения болезни у конкретной личности. Горжусь, что свой *professional modus vivendi* и отношение к ремеслу вложил в своих учеников. Все они стали специалистами высокого уровня, пользующимися уважением в профессиональном сообществе. ☉



Направления развития гастроэнтерологии: что доступно уже сейчас и каких изменений ожидать в будущем?

13 сентября в Москве в пятый раз прошла Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации». В заседаниях приняли участие 214 практикующих врачей из разных городов и стран, еще 1574 специалиста (врачи общей практики, терапевты, гастроэнтерологи, гепатологи и эндоскописты) присоединились к онлайн-трансляции.

Научными организаторами конференции выступили Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы.

Лейтмотивом мероприятия стали современные направления развития гастроэнтерологии – что доступно уже сейчас и каких изменений ожидать в будущем. Были представлены доклады о новых технологиях лечения железодефицитной анемии, современных ферментозаместительной терапии, дивертикулярной болезни ободочной кишки и многое другое. С авторскими докладами на конференции выступили специалисты экспертного уровня из Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рязжих, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, принимающие активное участие в научных исследованиях и разработках, освоении и внедрении новых технологий и методик помощи пациентам



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин и профессор, д.м.н. И.Д. Лоранская

с самыми сложными гастроэнтерологическими патологиями.

С приветственным словом выступили представители организационного комитета и идейные вдохновители конференции. Ректор РМАНПО, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, профессор РАН, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Д.А. СЫЧЕВ поприветствовал всех участников и отметил, что «насыщенная программа мероприятия носит междисциплинарный характер, а персонализированный подход позволит повысить качество и безопасность медицинской помощи».

Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, заведующий отделом патологии подже-

лудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ им. А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Д.С. БОРДИН обратил внимание на то, что мероприятие проходит при активном участии специалистов: «В период пандемии COVID-19 конференция ушла в онлайн, но сейчас мы рады снова видеть заинтересованные и вдохновленные глаза врачей. Обмен энергией между аудиториями и спикером крайне важен, он вдохновляет. Организатор этой конференции известен тем, что он способен собрать большую аудиторию, привлечь интересных спикеров и дать врачам

Здравоохранение сегодня



самую свежую информацию». Докладчик также подчеркнул важность научно-практических конференций: «Знания постоянно обновляются, публикуются новые исследования. Получая актуальную информацию, мы улучшаем качество оказания помощи нашим пациентам».

Д.С. Бордин – участник рабочей группы опубликованного в 2022 г. консенсуса Маастрихт VI. Доклад, представленный профессором Бординым, основан на данных консенсуса, показал современный подход гастроэнтерологов к изучению *Helicobacter pylori* и ее связи с микробиотой желудка. Лектор подчеркнул важность повышения качества диагностики и эффективности лечения хеликобактерной инфекции, один из аспектов которого – повышение приверженности пациентов терапии.

Декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии РМАНПО, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор И.Д. ЛОРАНСКАЯ также отметила важность междисциплинарного обучения: «Конференция собирает не только гастроэнтерологов, но и врачей общей практики, других специальностей. Повышение квалификации – крайне важная задача. Как представитель РМАНПО, могу утверждать, что непрерывность профессионального образования обязательна для профессионального роста, улучшения навыков врачей любой специальности. Научно-практические конференции – важная составляющая образовательного процесса». Профессор Лоранская пожелала всем участникам освоить новые знания и активно применять их во благо своих пациентов.

Отдельный блок конференции был посвящен такой актуальной пробле-

ме в современной гастроэнтерологии, как запоры. В развитых странах с этой патологией в той или иной степени сталкиваются от 30 до 50% трудоспособного населения и от 5 до 20% детей. У пожилых запор встречается в пять раз чаще, чем у лиц молодого возраста. У многих людей это состояние носит хронический характер. Профессор Бордин рассказал о запоре с точки зрения проблем дифференциальной диагностики – какие маски может носить патология и как выстроить тактику обследования, чтобы максимально быстро и точно достичь цели и подобрать оптимальную, индивидуальную терапию. Основные вопросы современного подхода к комплексной терапии запора осветил профессор кафедры гастроэнтерологии РМАНПО, д.м.н. О.В. ГОЛОВЕНКО, а ведущий гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника», к.м.н. Т.А. ИЛЬЧИШИНА рассказала о связи запора и геморроя у коморбидных пациентов.

Другая глобальная проблема современной гастроэнтерологии – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Согласно данным ВОЗ, за последние десятилетия значительно выросла заболеваемость патологиями печени во всем мире. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек, страдающих патологией печени. В мире более 2 млрд человек имеют заболевания печени, что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции. Ввиду глобальности проблемы НАЖБП было посвящено несколько выступлений. Было отмечено, что НАЖБП является мультисистемным заболеванием, увеличивающим риск сахарного диабета, сердечно-сосуди-

стых заболеваний, хронической болезни почек и печени. На конференции обсудили, какие терапевтические ниши не закрыты в комплексной терапии НАЖБП, каковы перспективы развития этого направления.

Профессор Лоранская представила доклады о пищевых волокнах как перспективном направлении функционального питания, тактике ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника, дивертикулярной болезнью ободочной кишки, представила современную концепцию ее консервативного лечения.

В рамках мероприятия также была организована выставка с участием фармацевтических компаний. Их представители рассказали участникам конференции о новых препаратах в своих портфелях.

На междисциплинарной конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» ведущие эксперты представили наиболее актуальную информацию по гастроэнтерологии медицинскому сообществу всей страны. И.Д. Лоранская высоко оценила уровень мероприятия: «Было представлено много нужных в практическом смысле докладов. Прекрасно сработала команда: организаторы, докладчики, техническая служба». Она поблагодарила технического организатора – компанию «Медфорум» за прекрасное сопровождение мероприятия. А заместитель директора по научной работе МКНЦ им. А.С. Логинова, д.м.н. Е.А. САБЕЛЬНИКОВА отметила, что уровень конференции растет из года в год и она имеет большую практическую ценность для врачей. ●



Быть в тренде: более тысячи гастроэнтерологов повысили квалификацию

10 октября 2022 г. в Москве прошла II Научно-практическая конференция «Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее». Самую актуальную информацию участникам мероприятия помимо ведущих специалистов в гастроэнтерологии представили специалисты смежных дисциплин. Свой вклад в образовательную часть внесли также инфекционисты и врачи общей практики.



После периода самоизоляции и перерыва в очных мероприятиях врачи с энтузиазмом восприняли идею собраться в Москве, в перерывах между лекциями участники конференции активно обсуждали представленные доклады. На форум приехали 154 специалиста, в том числе 24 – из других регионов и из-за границы. А для тех, кто не смог присутствовать лично, была организована онлайн-трансляция. К ней присоединились 1023 человека, из которых 733 – иногородние

и иностранные зрители. Конференция аккредитована в Координационном совете по НМО, ее посетители, независимо от формата участия, получили образовательные кредиты.

У специалистов, которые по каким-либо причинам не смогли посмотреть трансляцию в день конференции, еще есть возможность ознакомиться с представленными данными. Записи докладов сохранены в общем доступе на канале Umedpr на Youtube (доступны по ссылке <https://www.youtube.com/c/umedportal>).

Научным организатором мероприятия выступила Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, а его руководителем – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу Олег Николаевич МИНУШКИН.

На открытии конференции он отметил, что для того, чтобы при-



Здравоохранение сегодня

близить будущее, всем специалистам нужно сосредоточиться на настоящем, на внедрении новых методик и технологий. Профессор Минушкин подчеркнул важность научно-практических конференций для практикующих специалистов. По его словам, на таких форумах, особенно мультidisциплинарных, звучит самая актуальная информация, например о многочисленных рецепторах и факторах роста всех типов. «Развитие гастроэнтерологии, наш путь в будущем определяют знания о рецепторах и факторах роста», – убежден эксперт. О.Н. Минушкин отметил грамотность научной программы, составленной из двух блоков: один из них посвящен общим вопросам диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), второй – частным вопросам. «Конференция носит практический характер и поэтому интересна клиницистам», – добавил специалист. Он пожелал всем участникам успехов, обогащения новыми знаниями для более эффективной работы.

В секции общих вопросов прозвучало четыре доклада о применении гидролизата плаценты человека, энтеральной детоксикации, лечении хронического гастрита и функциональной диспепсии. Большой интерес вызвал доклад о профилактике рака желудка, представленный д.м.н., профессором кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, заведующим отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова Дмитрием Станиславовичем БОРДИНЫМ.

Доцент Института традиционной восточной медицины, к.м.н. Александр Валерьевич

ХОВАНОВ представил данные о препаратах, продемонстрировавших высокую эффективность при синдроме раздраженного кишечника в клинических исследованиях. Участникам конференции были продемонстрированы актуальные методические рекомендации, предложен алгоритм ведения пациента на этапе постковидной реабилитации.

Во второй части – частных вопросов – было представлено 14 докладов с еще более узкими темами, глубоким раскрытием проблем. Ведущие эксперты и опинион-лидеры из Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского выступили с актуальными данными по клиническим исследованиям, новым методикам и демонстрацией клинических случаев.

Профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России д.м.н. Леонид Борисович ЛАЗЕБНИК рассказал о целевом применении осмотического слабительного при различных патогенетических вариантах запоров, привел данные собственного исследования «МУЗА» (Мягкое Устранение Запоров) с участием 1189 человек.

На конференции специалисты делились эффективными методами лечения из собственной клинической практики. Например, назначения растворимых пищевых волокон в комплексной терапии и профилактике различных заболеваний ЖКТ. Широко обсуждалась тема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни,

ей было посвящено несколько выступлений. Были затронуты такие аспекты, как сложности диагностики, классификация, особенности лечебной тактики при эрозивной форме. Эти доклады вызвали живой интерес присутствующих.

Также на конференции были рассмотрены вопросы назначения специализированного лечебного диетического и пробиотического питания у больных с хроническим (билиарным) рефлюкс-гастритом, сложности ведения пациентов с поражениями печени, вызванными приемом лекарственных препаратов или алкоголизмом. Были представлены доклады о первичном и вторичном функциональных расстройствах билиарного тракта, неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни, постхолецистэктомическом синдроме и билиарной дисфункции, железодефицитной анемии, функциональных заболеваниях кишечника.

Подводя итог, профессор Минушкин отметил, что на конференции было представлено много информации для дальнейшего раздумий, данные о современных препаратах с высокой эффективностью, подтвержденной в исследованиях и клинической практике. Эксперт поблагодарил всех участников мероприятия и подчеркнул: «Наша профессия требует постоянного обучения, обновления своих знаний».

Традиционно помимо лекционного блока была организована выставка с участием ведущих фармацевтических компаний, специализирующихся на производстве профилактических и лечебных гастроэнтерологических препаратов. Среди участников конференции разыграли книги о воспалительных заболеваниях кишечника, осложнениях гастрэктомии, хроническом гепатите С, а также 20 подарочных сертификатов в книжный магазин медицинской литературы Mbookshop. ●



Итоги осеннего сезона Московской школы гастроэнтеролога

23–24 ноября 2022 г. прошел очередной осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога. Мероприятие было проведено в смешанном формате. Этот постоянный образовательный проект, ставший уже традиционным, собрал вместе более 180 практикующих специалистов, еще более 1500 слушателей из России и стран СНГ подключились к онлайн-трансляции. Благодаря разнообразию научной программы и ознакомлению с наиболее актуальной информацией о патогенезе, диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога по традиции стал одним из самых запоминающихся событий в профессиональной среде врачей-специалистов различного профиля.

Школа проводится по инициативе Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации и Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента.

С приветственным словом к участникам обратился проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор, академик РАН Игорь Вениаминович МАЕВ: «Выступления в рамках школы чрезвычайно насыщены информацией, требующей от врачей знаний различных фундаментальных и прикладных дисциплин. Мы стараемся сделать информацию максимально доступной, не упрощая тех вопросов, которые освещаем».

Научная программа охватила широкий спектр вопросов гастроэнтерологии: синдром раздраженного кишечника, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), метаболический синдром, диспепсию, неалкогольную жировую болезнь печени, запоры. В течение двух дней участники прослушали более 40 докладов от экспертов ведущих научно-



исследовательских центров нашей страны.

В ходе мероприятия лекторы проанализировали ключевые положения консенсуса Маастрихт VI, новые рекомендации по лечению различных заболеваний, особенности лекарственного обеспечения пациентов в Москве, современные тренды и антитренды в гастроэнтерологии. Эксперты представили доклады о патогенетической терапии ГЭРБ, алгоритмах ведения пациента с изжогой, аутоиммунном гепатите, современной энтеросорбции, вопросах нутриционной поддержки.

Открыл конференцию д.м.н., профессор, научный руководитель школы Дмитрий Станиславович БОРДИН.

Выступление Дмитрия Станиславовича было посвящено положениям консенсуса Маастрихт VI – ключевого документа, в котором обсуждаются вопросы диагностики и лечения хеликобактерной инфекции. Последняя редакция опубликована осенью 2022 г. в журнале Gut: «Это долгожданный документ, который должен был выйти еще в прошлом году. Но его публикация затянулась из-за пандемии». Профессор проанализировал основные положения консенсуса и заострил внимание на некоторых из них: «Абсолютно новым положением является тот факт, что эрадикация *Helicobacter pylori* дает шанс для предотвращения рака желудка в любом совершеннолетнем



Здравоохранение сегодня



возрасте. Однако величина пользы уменьшается с возрастом». Также Д.С. Бордин привел данные по распространенности *H. pylori* в России: количество впервые заболевших с 2017 г. снизилось на 5% и в 2019 г. составило 36,4%.

Большой интерес слушателей вызвал симпозиум «Пациент с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта на приеме. Как применить теорию на практике?». Первый доклад был посвящен патологии билиарной системы, его представила к.м.н. Карине Аксельевна НИКОЛЬСКАЯ. Функциональные расстройства билиарного тракта включают в себя клинический симптомокомплекс, развивающийся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров без признаков органического поражения. Карине Аксельевна подчеркнула, что билиарная дисфункция зачастую является диагнозом исключения, который не должен ставиться пациенту без органической патологии: «Все изменения необходимо четко дифференцировать. Очень часто минимальные повышения показателей неверно трактуются врачами и приводят к неправильной постановке диагноза».

Заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова Лилия Хасанбековна Индейкина выступила с докладом «На перекрестке двух дорог: overlap-синдром Ф3 ЖКТ». Лилия Хасанбековна отметила, что у одного пациента может быть несколько функциональных заболеваний ЖКТ с разнонаправленными нарушениями моторики в разных от-

делах: «Крайне редко мы видим изолированные формы функциональных нарушений. Как правило, к нам обращаются молодые пациенты с многообразием жалоб, которые часто связаны со стрессовыми ситуациями».

Второй день мероприятия проходил в онлайн-формате. Первым прозвучал доклад к.м.н. Татьяны Алексеевны ИЛЬЧИШИНОЙ «Современные тренды и антитренды в гастроэнтерологии 2022». Докладчик выделила среди трендов искусственный интеллект, адьювантную терапию и «питание со всех сторон», «п-тренды» (помоги себе сам, мобильные приложения для контроля, отказ от пластика).

Профессор И.В. Маев представил новые Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом. Он обратил внимание, что теперь всем пациентам для диагностики предраковых состояний рекомендуется выполнение ЭГДС высокого разрешения и виртуальной хромоэндоскопии с увеличением или без него, в том числе для выполнения прицельной биопсии с целью оценки стадии атрофии и кишечной метаплазии и выявления неоплазии.

Особое внимание Игорь Вениаминович уделил интегральной классификации степени гастрита OLGA. Каждая из ее четырех последующих стадий характеризуется более высоким риском неопластической прогрессии. Классификация имеет важное предиктивное значение в рамках оценки риска рака желудка.

В рамках школы также широко обсуждались перспективы дальнейшего

развития методов лечения болезней печени: гепатологическим проблемам было посвящено несколько докладов. Эксперты рассказали о современных парадигмах жировой болезни печени, особенностях ведения трудных пациентов с аутоиммунным гепатитом, неалкогольной жировой болезни печени как системном и мультисистемном заболевании.

В завершение мероприятия к участникам обратился научный руководитель Московской школы гастроэнтеролога Д.С. Бордин: «Приятно видеть, что наша школа развивается: в осенней сессии приняли участие не только московские лекторы – к конференции присоединились спикеры из Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и Омска. Хочу поблагодарить технического организатора и всех, кто участвовал в подготовке мероприятия».

В рамках конференции была организована выставка фармацевтических компаний, медицинских изделий и оборудования. Для онлайн-участников на сайте проходила 3D-выставка, где врачи могли посмотреть видео, скачать брошюру или другие информационные материалы, представленные на виртуальных стендах компаний.

Московская школа гастроэнтеролога – это постоянный образовательный проект для практикующих специалистов столичного региона. Мероприятие позволяет врачам обмениваться практическим опытом и улучшать качество жизни пациентов. Следующая сессия школы запланирована на весну 2023 г. За обновлениями следите на официальном сайте проекта mgastroschool.ru. ●



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

² Смоленский
государственный
медицинский
университет

³ Тверской
государственный
медицинский
университет

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

Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*

Л.А. Цапкова, к.б.н.¹, В.В. Полякова¹, Н.А. Бодунова, к.м.н.¹,
И.В. Баратова¹, И.Н. Войнован, к.м.н.¹, Н.Н. Дехнич, д.м.н.²,
Н.В. Иванчик, к.м.н.², Е.А. Сабельникова, д.м.н.^{1, 4}, Д.С. Бордин, д.м.н.^{1, 3, 4}

Адрес для переписки: Лариса Александровна Цапкова, l.capkova@mknc.ru

Для цитирования: Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А. и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-16-21

Около половины населения земного шара инфицировано бактерией *Helicobacter pylori*, что во всех случаях ведет к развитию хронического гастрита, который может прогрессировать в язвенную болезнь, MALT-лимфому и рак желудка. Эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие данных заболеваний. Рост устойчивости *H. pylori* к антибиотикам, особенно к кларитромицину, является основной причиной неэффективности лечения и представляет собой серьезную проблему. Консенсус Маастрихт VI предлагает две основные стратегии выбора эрадикационной терапии: индивидуализированную – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам (фенотипическим или молекулярно-генетическим методом) до их назначения, и эмпирическую, с учетом данных о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе. В этой связи возрастает роль молекулярно-генетических методов оценки устойчивости *H. pylori* к антибиотикам.

Цель исследования – определение чувствительности и специфичности выявления резистентности изолятов *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину методом ПЦР.

Материалы и методы. Протестировано 25 образцов (изолятов) *H. pylori*, у которых уже была определена чувствительность к кларитромицину и левофлоксацину методом серийных разведений в агаре. Молекулярно-генетическое выявление резистентности проводили с помощью определения аллельных вариантов в генах, ответственных за резистентность к кларитромицину – S23 (2142A>C, 2142A>G и 2143A>G) и левофлоксацину – *gyrA* (87-й кодон 259A>T, 261T/C>G/A и 91-й кодон 271G>A, 271G>T, 272A>G).

Результаты. Установлено, что 11 образцов из 25 имели мутации в гене устойчивости к кларитромицину, в 13 образцах зарегистрированы мутации в гене устойчивости к левофлоксацину, шесть образцов имели двойную устойчивость. Все 11 культур с фенотипической устойчивостью к кларитромицину имели мутации в гене S23 рНК. Из 14 культур с фенотипической резистентностью к левофлоксацину мутации в гене *gyrA* имели 13 культур. Чувствительность и специфичность молекулярно-генетического метода определения резистентности к кларитромицину составили 100%, в отношении резистентности к левофлоксацину эти показатели составили 93 и 92% соответственно.

Заключение. Молекулярно-генетический метод позволяет быстро и точно определять устойчивость *H. pylori* к кларитромицину и левофлоксацину, способствует выбору персонализированных схем лечения пациентов с инфекцией *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, полимеразная цепная реакция, устойчивость к антибиотикам, кларитромицин, левофлоксацин



Введение

Helicobacter pylori (*H. pylori*) представляет собой грам-отрицательную бактерию, которой инфицировано около 4,4 млрд человек во всем мире. В развитых странах отмечен тренд на снижение распространенности этой инфекции, что ассоциировано со снижением заболеваемости язвенной болезнью и раком желудка [1]. В Российской Федерации распространенность *H. pylori* ранее оценивали на уровне 50–92% [2–4], а по последним данным, в России инфицировано около 40% населения [5].

Бактерия *H. pylori* является основной причиной развития хронического гастрита, язвенной болезни, рака желудка, MALT-лимфомы [6] и других заболеваний [7]. Эрадикационная терапия *H. pylori* является основным методом лечения этих заболеваний и методом первичной профилактики рака желудка [8].

В недавно опубликованном консенсусе Маастрихт VI в первые предложены две основные стратегии выбора эрадикационной терапии: индивидуализированная – на основе определения чувствительности к антибактериальным препаратам (фенотипическим или молекулярно-генетическим методом) до их назначения, и эмпирическая, с учетом данных о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе [9, 10]. В этой связи возрастает роль молекулярных методов диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномного секвенирования и цифровой ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину [11].

Показатели устойчивости *H. pylori* к антибиотикам неуклонно растут во всем мире, что ведет к снижению эффективности схем лечения этой инфекции [12]. Использование макролидных антибиотиков в лечении респираторных заболеваний привело к росту резистентности *H. pylori* к кларитромицину – основному компоненту тройной терапии первой линии и, соответственно, резкому снижению ее эффективности [13, 14].

В Европе показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину составляют 18–21,4%, левофлоксацину – 11,0–16,3%, метронидазолу – 39,1–56%. Отмечена значительно большая распространенность в странах Центральной и Южной Европы, чем в странах Северной Европы. В Америке зарегистрирована резистентность к кларитромицину на уровне 10% [15, 16]. В Китае первичная резистентность *H. pylori* к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину оценивается на уровне 28,9; 63,8 и 28,0% соответственно. Показатели устойчивости *H. pylori* аналогичны таковым в Южной Корее [17, 18].

Обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации за последние десять лет составил 10,39% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 7,103–14,219). По результатам исследований, проведенных в Москве и Московской области, выявлена резистентность *H. pylori* к кларитромицину на уровне 10,87%

(95% ДИ 7,280–15,439), Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ 9,525–38,470), Смоленске – 5,74% (95% ДИ 3,511–8,789), Казани – 10,0% (95% ДИ 5,023–17,355). Согласно данным метаанализов [19, 20], уровень резистентности к левофлоксацину составил 20%, метронидазолу – 34%, амоксициллину – 1,35%, тетрациклину – 0,98%. Авторы этих метаанализов отметили существенную гетерогенность между включенными исследованиями, ряд из которых был проведен более 10 лет назад, а также различия в применявшихся методиках. Кроме того, данные о низкой резистентности к кларитромицину не подтверждаются сообщениями о недостаточной эффективности стандартной тройной терапии, включающей этот антибиотик. Так, в наблюдательном исследовании «Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*» (Hp-EuReg) было показано, что в России в 2013–2018 гг. тройная терапия (ингибиторы протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин) назначали в 62,8–68,9% случаев. Эффективность 14-дневной тройной терапии у завершивших прием препаратов (per protocol, PP) составила 85%, при анализе начавших терапию (ITT) – 66% [21]. При этом резистентность к антибиотикам в России составила: 24% к кларитромицину, 27% к левофлоксацину, 29% к метронидазолу, 6% к амоксициллину, 0% к тетрациклину [22].

Устойчивость *H. pylori* к антибиотикам связана с формированием мутаций или других генетических изменений, которые нарушают механизмы их действия. Большинство случаев первичной резистентности к кларитромицину (около 90% в западных странах) связано с точечными мутациями в гене 23S рРНК, кодирующем пептидилтрансферазу в V домене 23S рРНК, которые приводят к снижению аффинности макролидов к рибосомам бактериальной клетки, тем самым формируя резистентность [23]. Наиболее распространенными, связанными с устойчивостью, мутациями гена 23S рРНК являются A2142G, A2142C и A2143G [24].

Бактерицидное и бактериостатическое действие левофлоксацина обусловлено связыванием с ДНК-гиразами. Функции ДНК-гиразы *H. pylori* кодируются генами *gyrA* и *gyrB*. Резистентность в первую очередь обусловлена несинонимичными мутациями, приводящими к заменам аминокислот в положениях 87 и 91 в белке *GyrA* [25].

Золотым стандартом в определении чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам являются фенотипические методы: метод разведений в агаре или метод градиентной диффузии. Эти методы позволяют определить минимальную подавляющую концентрацию антибиотика для каждого тестируемого изолята, полученного культуральным методом, и оценить категорию его чувствительности к исследуемому препарату. Однако необходимости выделения чистой культуры *H. pylori*, методология определения чувствительности с использованием специальных питательных сред и микроаэрофильной атмосферы культивирования, высокие требова-



Таблица 1. Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам

Препарат	МПК, мг/л	
	Чувствительный	Резистентный
Кларитромицин	≤ 0,25	> 0,5
Левифлоксацин	≤ 1,0	> 1,0

Примечание. Данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью.

Таблица 2. Частота встречаемости генетических вариантов в генах антибиотикорезистентности *H. pylori* (*S23 rRNA*, *gyrA*)

Устойчивость	Ген	Нуклеотидная замена	Количество, % (абсолютное значение)
Кларитромицин	<i>S23 rRNA</i>	2142G	28 (7)
		2143G	16 (4)
		wt	56 (14)
Левифлоксацин	<i>gyrA</i>	261A	12 (3)
		261G	4 (1)
		271A	16 (4)
		272G	12 (3)
		261A, 271A	8 (2)
wt	48 (12)		
Двойная устойчивость	<i>S23, gyrA</i>	–	24 (6)

ния к квалификации персонала, большие временные затраты ограничивают применение культуральных методов выделения *H. pylori* и определения чувствительности к антимикробным препаратам в клинической практике [26].

В настоящее время актуальными в определении чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам являются молекулярно-генетические методы – ПЦР в режиме реального времени. Коммерческие наборы для ПЦР обеспечивают высокую чувствительность (95%) и специфичность (100%) как для выявления *H. pylori*, так и определения чувствительности к антимикробным препаратам [27]. Такие тесты выполняются быстро (в течение нескольких часов) и не требуют специальных условий транспортировки, в отличие от культурального метода.

Цель исследования – определение чувствительности и специфичности выявления резистентности изолятов *H. pylori* к кларитромицину и левифлоксацину методом ПЦР.

Материалы и методы

Протестировано 25 образцов чистой культуры *H. pylori*, у которых уже была определена чувствительность к кларитромицину и левифлоксацину методом серийных разведений в агаре. Фенотипическое определение антибиотикорезистентности штаммов проводили в НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, последующее молекулярно-генетическое определение резистентности выполнено в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. Исследование проводилось вслепую: после того как были

установлены аллельные варианты в генах антибиотикорезистентности, выполняли сравнительный анализ молекулярно-генетических данных с фенотипическими.

Фенотипическую резистентность определяли методом серийных разведений в катионсбалансированном агаре Мюллера – Хинтона (OXOID, Великобритания) с добавлением бараньей крови (итоговая концентрация 5%) (E&O Laboratories Ltd., Шотландия) в соответствии с рекомендациями Института по клиническому и лабораторному стандартам США (CLSI).

Использовали критерии оценки чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам, представленные в табл. 1.

Молекулярно-генетическое определение резистентности проводили путем выявления аллельных вариантов в генах, ответственных за резистентность к кларитромицину – *S23* (2142A>C, 2142A>G и 2143A>G) и левифлоксацину – *gyrA* (87-й кодон 259A>T, 261T/C>G/A и 91-й кодон 271G>A, 271G>T, 272A>G).

ДНК из культур выделяли набором «Проба НК» (ДНК-технология) согласно инструкции производителя. Качество выделенной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра Biowave II (Biochrom, США). Определение аллельных вариантов в генах резистентности выполняли методом секвенирования по Сенгеру с использованием собственной разработанной тест-системы на 3500 генетическом анализаторе (Applied biosystems, США).

Результаты

Установлено, что 11 образцов из 25 имели мутации в гене устойчивости к кларитромицину, в 13 образцах зарегистрированы мутации в гене устойчивости к левифлоксацину, шесть образцов имели двойную устойчивость. Генетические варианты в генах резистентности *S23, gyrA* 25 образцов культур *H. pylori* представлены в табл. 2.

Стоит отметить, что у некоторых культур было обнаружено состояние перехода от дикого типа к мутантному (рис. 1). Чаще всего состояние перехода наблюдалось в гене *gyrA*, обуславливающим устойчивость к левифлоксацину.

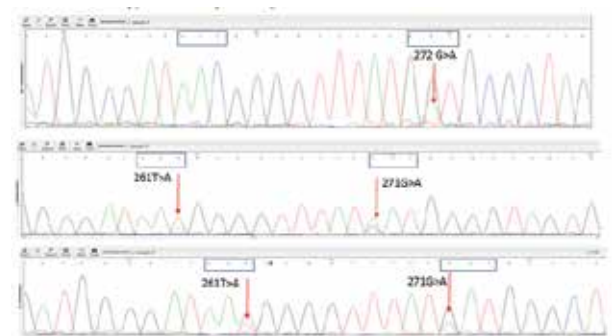
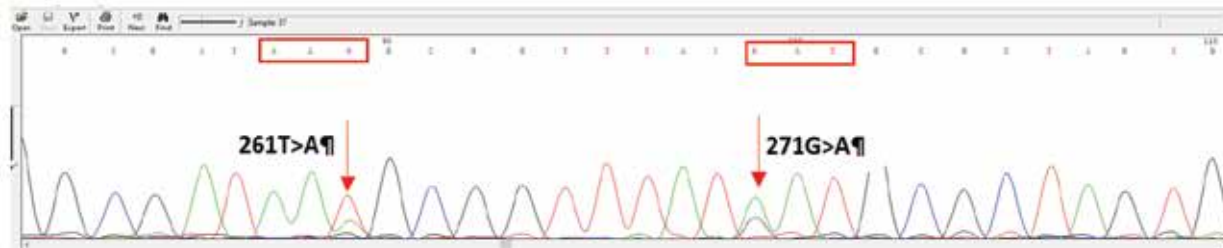


Рис. 1. Хроматограммы нуклеотидных последовательностей ДНК культур *H. pylori*, демонстрирующие переходные состояния в гене *gyrA*

Таблица 3. Сравнение резистентности *H. pylori* по данным двух методов

Антибиотик	Молекулярно-генетический метод		Фенотипический метод	
	Резистентные	Чувствительные	Резистентные	Чувствительные
Кларитромицин	11	14	11	14
Левифлоксацин	13	12	14	11
Всего	25		25	

Рис. 2. Хроматограмма нуклеотидных последовательностей ДНК культуры *H. pylori*, демонстрирующая переходные состояния в гене *gyrA*

При сравнении данных о резистентности *H. pylori*, полученных с помощью молекулярно-генетического метода, с данными фенотипического метода (серийных разведений в агаре) было отмечено, что все 11 культур с фенотипической устойчивостью к кларитромицину имели мутации в гене *S23* рРНК. Из 14 культур с фенотипической резистентностью к левифлоксацину 13 культур имели соответствующие мутации в гене *gyrA* (табл. 3).

Две культуры *H. pylori*, у которых были выявлены мутации в гене *gyrA*, не имели фенотипической резистентности. В одной из них наблюдался переход аллеля дикого типа в мутантный (рис. 2).

Таким образом, чувствительность и специфичность молекулярно-генетического метода определения резистентности к кларитромицину составили 100%, в отношении резистентности к левифлоксацину – 93 и 92% соответственно.

Обсуждение

Данные о резистентности *H. pylori* к кларитромицину, полученные с помощью молекулярно-генетического тестирования, полностью соответствовали таковым, полученным фенотипическим методом. Все 14 культур с фенотипической резистентностью к кларитромицину имели мутации в гене *S23* рРНК. В случае с резистентностью к левифлоксацину результаты тоже вполне убедительные: 13 культур из 14 с фенотипической резистентностью к левифлоксацину имели мутации в гене *gyrA*. В двух культурах, не имеющих фенотипической резистентности к левифлоксацину, были обнаружены мутации в гене *gyrA*. Однако в одной из них наблюдалось состояние перехода от дикого типа аллеля к мутантному. Во второй культуре мутация была обнаружена в 87-м кодоне гена *gyrA*.

Известно, что существуют региональные особенности антибиотикорезистентности *H. pylori*. Значимость нуклеотидных замен в 87-м кодоне гена *gyrA*

именно для российской популяции еще предстоит уточнить. Возможно, резистентность к левифлоксацину в дополнение к заменам в 87-м, 91-м кодах обуславливают иные варианты данного гена или других генов. Так, в исследовании P. Subsomwong и соавт. (2022) в популяции Мьянмы почти все устойчивые к левифлоксацину изоляты имели аминокислотную замену в положении 91 (Asp-91 на Asn или Tyr) и не имели замен в 87-м кодоне. Однако у устойчивых к левифлоксацину штаммов в соседних с Мьянмой странах Юго-Восточной Азии, таких как Индонезия, Малайзия и Камбоджа, были обнаружены обе мутации [28]. Во многих исследованиях описаны одиночные или двойные мутации в положениях Asn87 и Asp91 как наиболее частые сайты мутаций в резистентных изолятах *H. pylori* из слизистой оболочки желудка [29–31]. Научные исследования подтверждают, что вариации аминокислот придают устойчивость к антибиотикам в зависимости от географического положения [29, 32, 33].

Исследования резистентности *H. pylori* к антибиотикам, особенно к кларитромицину и левифлоксацину, приобретают особую значимость при выборе стратегии лечения инфекции *H. pylori* как при индивидуализированном выборе эрадикационной терапии на основе определения чувствительности к антимикробным препаратам (фенотипическим или молекулярно-генетическим методом) до их назначения, так и для обоснования эмпирической стратегии в регионе, основанной на мониторинге локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Представленные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности молекулярно-генетического метода, позволяющего быстро и точно определять устойчивость *H. pylori* к кларитромицину и левифлоксацину. Разработанная тест-система с определением мутаций к кларитромицину *S23* (2142A>C, 2142A>G и 2143A>G) и левифлоксацину *gyrA* (87-й кодон 259A>T, 261T/C>G/A



и 91-й кодон 271G>A, 271G>T, 272A>G) обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Требуется дальнейшие исследования для определения резистентности к указанным антибиотикам методом ПЦР в биоптатах с контролем фенотипическим методом. ☉

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; 153 (2): 420–429.
2. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 2: 25–30.
3. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 115 (3): 4–10.
4. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л. и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010; 2: 3–7.
5. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
6. de Brito B.B., da Silva F.A.F., Soares A.S., et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J. Gastroenterol*. 2019; 25 (37): 5578–5589.
7. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (29): 3204.
8. Бордин Д.С. Ошибки диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*: в преддверии новых согласительных документов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 193 (9): 5–14.
9. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; gutjnl-2022-327745.
10. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
11. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 205 (9): 5–21.
12. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Дехнич Н.Н. и др. Необходимость усиления мер по диагностике и лечению хеликобактерной инфекции в России. Меморандум. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 3: 83–96.
13. Huang C.C., Tsai K.W., Tsai T.J., Hsu P.I. Update on the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection – a continuing challenge from an old enemy. *Biomarker Res*. 2017; 5 (1): 1–6.
14. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J. Clin. Gastroenterol*. 2022; 56 (2): e98–e108.
15. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S., et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021; 70: 1815–1822.
16. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y., et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018; 155 (5): 1372–1382.e17.
17. Liu Y., Wang S., Yang F., et al. Antimicrobial resistance patterns and genetic elements associated with the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains from Shanghai. *Gut Pathog*. 2022; 14 (1): 14.
18. Cho J.H., Jin S.Y. Current guidelines for *Helicobacter pylori* treatment in East Asia 2022: differences among China, Japan, and South Korea. *World J. Clin. Cases*. 2022; 10 (19): 6349–6359.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (30): 16–22.
20. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020; 11: 24–30.
21. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 16–24.
22. Bujanda L., Nyssen O.P., Vaira D., et al. Antibiotic resistance prevalence and trends in patients infected with *Helicobacter pylori* in the period 2013–2020: results of the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *Antibiotics (Basel)*. 2021; 10 (9): 1058.
23. Vital J.S., Tanoeiro L., Lopes-Oliveira R., Vale F.F. Biomarker characterization and prediction of virulence and antibiotic resistance from *Helicobacter pylori* next generation sequencing data. *Biomolecules*. 2022; 12 (5): 691.
24. Marques A.T., Vitor J.M.B., Santos A., et al. Trends in *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin: from phenotypic to genomic approaches. *Microb. Genom*. 2020; 6: e000344.
25. Mannion A., Dzik-Fox J., Shen Z., et al. *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance and gene variants in high- and low-gastric-cancer-risk populations. *J. Clin. Microbiol*. 2021; 59 (5): e03203– e03220.



26. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Колбасников С.В., Эмбунтиекс Ю.В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (12): 133–139.
27. Bharath T.S., Reddy M.S., Dhanapal R., et al. Molecular detection and correlation of *Helicobacter pylori* in dental plaque and gastric biopsies of dyspeptic patients. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2014; 18 (1): 19–24.
28. Subsomwong P., Doohan D., Fauzia K.A., et al. Next-generation sequencing-based study of *Helicobacter pylori* isolates from Myanmar and their susceptibility to antibiotics. *Microorganisms*. 2022; 10 (1): 196.
29. Zerbetto De Palma G., Mendiondo N., Wonaga A., et al. Occurrence of mutations in the antimicrobial target genes related to levofloxacin, clarithromycin, and amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Buenos Aires city. *Microb. Drug. Resist.* 2016; 23: 351–358.
30. Garcia M., Raymond J., Garnier M., et al. Distribution of spontaneous gyrA mutations in 97 fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* isolates collected in France. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2012; 56: 550–551.
31. Ziver-Sart T. Point mutations at gyrA and gyrB genes of levofloxacin resistant *Helicobacter pylori* strains and dual resistance with clarithromycin. *Clin. Lab.* 2021; 67 (10).
32. Trespalacios A.A., Rimbara E., Otero W., et al. Improved allele-specific PCR assays for detection of clarithromycin and fluoroquinolone resistant of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies: identification of N87I mutation in gyrA. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 81: 251–255.
33. Trespalacios-Rangél A.A., Otero W., Arévalo-Galvis A., et al. Surveillance of levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Bogotá-Colombia (2009–2014). *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0160007.

Possibilities of the Molecular Genetic Method for Detecting Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in *Helicobacter pylori*

L.A. Tsapkova, PhD¹, V.V. Polyakova¹, N.A. Bodunova, PhD¹, I.V. Baratova¹, I.N. Voynovan, PhD¹, N.N. Dekhnich, PhD², N.V. Ivanchik, PhD², E.A. Sabelnikova, PhD^{1,4}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Smolensk State Medical University

³ Tver State Medical University

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

Contact person: Larisa A. Tsapkova, l.capkova@mknc.ru

About half of the world's population is infected with the bacterium *Helicobacter pylori*, which in all cases leads to the development of chronic gastritis, which can progress into peptic ulcer, MALT lymphoma and stomach cancer. *H. pylori* eradication prevents the development of these diseases. The growth of *H. pylori* resistance to antibiotics, especially to clarithromycin, is the main reason for the ineffectiveness of treatment and is a serious problem. The Maastricht VI Consensus offers two main strategies for the choice of the eradication therapy: individualized – based on determining sensitivity to antibacterial drugs (phenotypic or molecular genetic method) before their appointment, and empirical, taking into account data on local *H. pylori* resistance to clarithromycin and monitoring the effectiveness of regimens in the region. In this regard, the role of molecular genetic methods for assessing the resistance of *H. pylori* to antibiotics increases.

The aim of the study – to determine the sensitivity and specificity of detecting the resistance of *H. pylori* isolates to clarithromycin and levofloxacin by PCR.

Materials and methods. 25 samples (isolates) of *H. pylori* have been tested, in which sensitivity to clarithromycin and levofloxacin has already been determined by the method of serial dilutions in agar. Molecular genetic detection of resistance was performed by determining allelic variants in the genes responsible for resistance to clarithromycin S23 (2142A>C, 2142A>G and 2143A>G) and levofloxacin gyrA (87 codon 259A>T, 261T/C>G/A and 91 codon 271G>A, 271G>T, 272A>G).

Results. It was found that 11 out of 25 samples had mutations in the clarithromycin resistance gene, mutations in the levofloxacin resistance gene were registered in 13 samples, and six samples had double resistance. All 11 cultures with phenotypic resistance to clarithromycin had mutations in the S23 rRNA gene.

Of the 14 cultures with phenotypic resistance to levofloxacin, 13 cultures had mutations in the gyrA gene. The sensitivity and specificity of the molecular genetic method for determining resistance to clarithromycin was 100%, with respect to resistance to levofloxacin, these indicators were 93 and 92%, respectively.

Conclusion. The molecular genetic method makes it possible to determine the resistance of *H. pylori* to clarithromycin and levofloxacin quickly and accurately, promotes the selection of personalized treatment regimens for patients with *H. pylori* infection.

Key words: *Helicobacter pylori*, polymerase chain reaction, antibiotic resistance, clarithromycin, levofloxacin



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

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

³ Тверской областной
клинический
онкологический
диспансер

Психологический портрет больного с ахалазией

Э.Р. Валитова, к.м.н.¹, В.В. Огарев, к.п.н.^{1,2}, Н.А. Сирота, д.м.н., проф.²,
О.И. Березина, к.м.н.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.¹⁻³, А.А. Петров²,
Н.А. Бодунова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Элен Робертовна Валитова, e.valitova@mknc.ru

Для цитирования: Валитова Э.Р., Огарев В.В., Сирота Н.А. и др. Психологический портрет больного с ахалазией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-22-27

Ахалазия кардиальной части пищевода – это хроническое заболевание нервно-мышечного аппарата пищевода, проявляющееся различной степенью нарушения расслабления кардиальной части пищевода и отсутствием перистальтического сокращения в нем с имеющимся риском развития онкологического заболевания. По причине непонимания симптомов своего заболевания у пациентов не формируется адекватная модель болезни. Исследование психологических особенностей пациентов с ахалазией в зависимости от пола, возраста и типа заболевания позволит сформировать психологические вмешательства, которые будут нацелены на коррекцию негативного восприятия болезни.

Ключевые слова: восприятие болезни, ахалазия кардиальной части пищевода, качество жизни, копинг-поведение, беспокойство о прогрессировании заболевания, мотивация на лечение

Ахалазия кардиальной части пищевода (АК) – это хроническое заболевание пищевода, проявляющееся нарушением прохождения пищи по пищеводу, снижением веса и развитием осложнений. Дисфагия обусловлена отсутствием перистальтики тела пищевода и плохим раскрытием нижнего пищеводного сфинктера в ответ на глоток. Заболевание постепенно прогрессирует и приводит к тотальному расширению пищевода, возникновению аспирационного синдрома и белково-энергетической недостаточности. Согласно данным разных авторов, АК может быть отнесена к предраковым заболеваниям, поскольку известно, что рак развивается у 3–8% больных с АК и вероятность его возникновения возрастает с увеличением продолжительности заболевания [1]. При этом страдает не только физическое здоровье, но и психологические аспекты качества жизни пациента. При изучении психологического статуса больных с ахалазией был отмечен высокий уровень тревожности и депрессии в различной степени [2].

Значительный сдвиг в понимании патологических процессов и успехе хирургического лечения произошел после внедрения в клиническую практику метода диагностики – манометрии высокого разрешения – и способа хирургического лечения – пероральной эндоскопической миотомии [1]. Успех хирургического

лечения зависит от различных факторов, в том числе от длительности анамнеза и ранее проведенных манипуляций в анамнезе пациента. Как правило, между дебютом заболевания и датой оперативного лечения проходит немало времени, за которое пациенты адаптируются к своим симптомам, при этом состояние пищевода постепенно ухудшается.

Данное заболевание является сложным с точки зрения психологического компонента мотивации на его лечение. Оно относится к ряду заболеваний, которые воспринимаются неадекватно, при которых симптоматика неверно интерпретируется, а пациенты с негативным восприятием своей болезни минуют врачей или пренебрегают должным лечением, что грозит вышеперечисленными осложнениями. У пациентов не формируется адекватная модель заболевания и, как правило, слабо представлено беспокойство о прогрессировании заболевания.

С точки зрения психологии болезни модель восприятия болезни в ситуации, угрожающей здоровью, определяет механизм связи убеждений о болезни с выбором проблемно-ориентированного и эмоционально-ориентированного совладания и оценки их эффективности по принципу обратной связи [3–5]. Беспокойство о прогрессировании заболевания является субъективным переживанием, которое сопро-



вождает больных на всех этапах болезни и лечения. Выделенные клинико-психологические компоненты беспокойства о прогрессировании заболевания отражают кризисные переживания, тесно связанные с выбором способа их преодоления и влиянием на качество жизни пациентов с АК.

Цель исследования – изучение восприятия болезни, стратегий совладающего поведения и качества жизни у пациентов с ахалазией кардии; *объект исследования* – восприятие болезни, копинг-поведение и качество жизни у пациентов с ахалазией кардии; *предмет исследования* – когнитивная оценка заболевания ахалазией кардии как угрозы жизни и здоровью в зависимости от пола, возраста и типа заболевания пациентов с АК; *гипотеза исследования*: восприятие болезни пациентами с ахалазией не является организованным паттерном представлений пациента о заболевании, имеющем онкологические риски, которые детерминируют поведение, направленное на саморегуляцию болезни. Эти представления связаны с персональным эмоциональным ответом на болезнь и совладающим с болезнью поведением, включающим и качество жизни.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 67 пациентов с подтвержденным диагнозом ахалазии кардии: 44 (45,8%) мужчины и 52 (54,2%) женщины, проходивших диагностику и лечение в Московском клиническом научно-практическом центре им. А.С. Логинова. Средний возраст всех пациентов составил $52,36 \pm 15,33$ года, средний возраст мужчин – $48,2 \pm 15,41$ года, женщин – $55,88 \pm 14,49$ года.

Критериями включения в исследование были наличие подписанного информированного согласия, подтвержденный диагноз ахалазии кардиальной части пищевода. Исключались пациенты, не подписавшие информированное согласие, не ответившие на все вопросы психологического тестирования, при наличии у пациента болезни Паркинсона, при обнаружении признаков злокачественного новообразования, беременные, при неадекватном проведении манометрии и невозможности оценить тип ахалазии.

Эзофагоманометрию пищевода высокого разрешения проводили на оборудовании фирмы Laborgie/MMS с помощью 22-канального водно-перфузионного зонда, результаты анализировали с помощью программы SOLAR GI (Голландия). Во время процедуры оценивали давление покоя нижнего пищеводного сфинктера, ответ нижнего пищеводного сфинктера на глоток (интегральное давление расслабления, ИДР), мощность (дистальный сократительный интервал, ДСИ) и оценку перистальтической волны, или интраболусное повышение давления в пищеводе.

Основными манометрическими характеристиками ахалазии являются: а) суммарное расслабление нижнего пищеводного выше 15 мм рт. ст.; б) отсутствие перистальтики в теле пищевода.

В Чикагской классификации 1–4-го пересмотра выделяют три типа ахалазии пищевода [6]:

- тип I – все сокращения имеют низкий ДСИ (от 0 до 450, но чаще до 150 мм рт. ст. \times см \times с). Мощность сокращения в теле пищевода низкая;
- тип II – более 20% сокращений имеют нормальный сократительный интеграл, занимающий всю площадь сокращения от верхнего пищеводного сфинктера до нижнего пищеводного сфинктера, – так называемая панэзофагеальная прессуризация. Дистальный сократительный интеграл выше 450 мм рт. ст. \times см \times с;
- тип III – более чем в 20% сокращений имеются участки повышения тонуса в теле пищевода. Они выглядят как преждевременные сокращения, но перистальтической волны в них нет. Дистальный сократительный интеграл выше 450 мм рт. ст. \times см \times с.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса.

Основным методом являлся экспериментально-психологический, который включал проведение методик: опросник качества жизни SF-36 [7], краткий опросник восприятия болезни Э. Бродбента [8], методика диагностики беспокойства о прогрессировании заболевания [9], опросник способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями [10], сокращенный многофакторный опросник исследования личности в адаптации В.П. Зайцева [11].

Результаты и их обсуждение

У пациентов с АК выявлены низкие показатели по эмоциональному (15,06 из 40 баллов) и когнитивному (12,34 из 48 баллов) компоненту и средний уровень выраженности для поведенческого (12,19 из 24 баллов) компонента беспокойства о прогрессировании заболевания, что свидетельствует об отсутствии негативных мыслей и переживаний по отношению к заболеванию и адекватном реагировании в поведении, направленном на преодоление болезни.

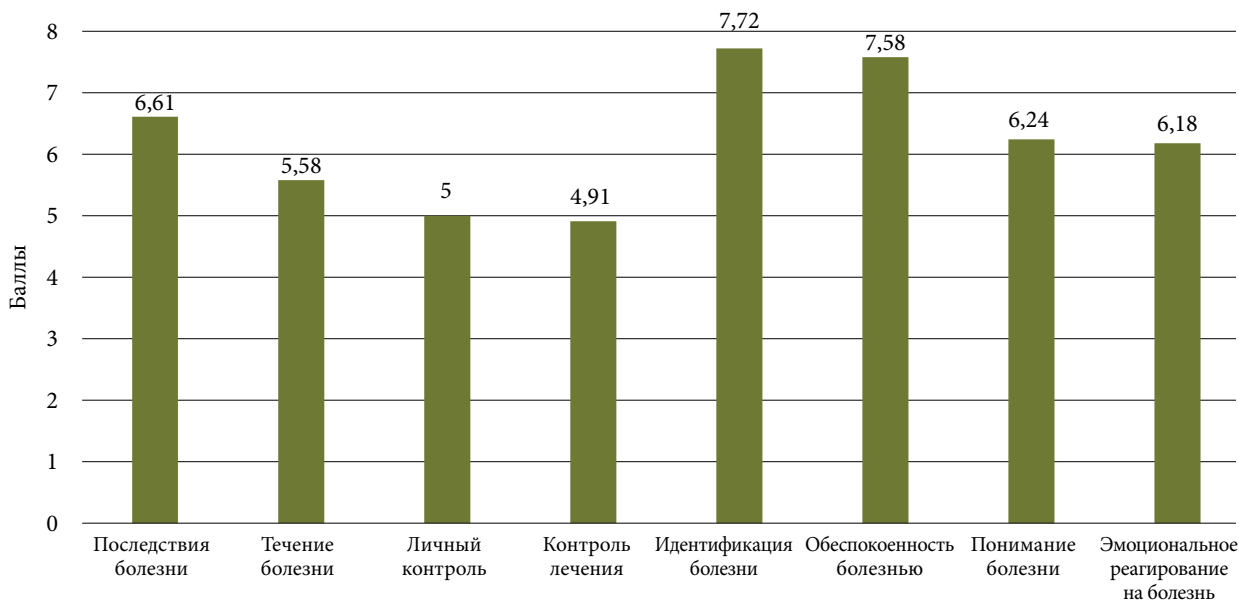


Рис. 1. Анализ показателей восприятия болезни у пациентов с ахалазией

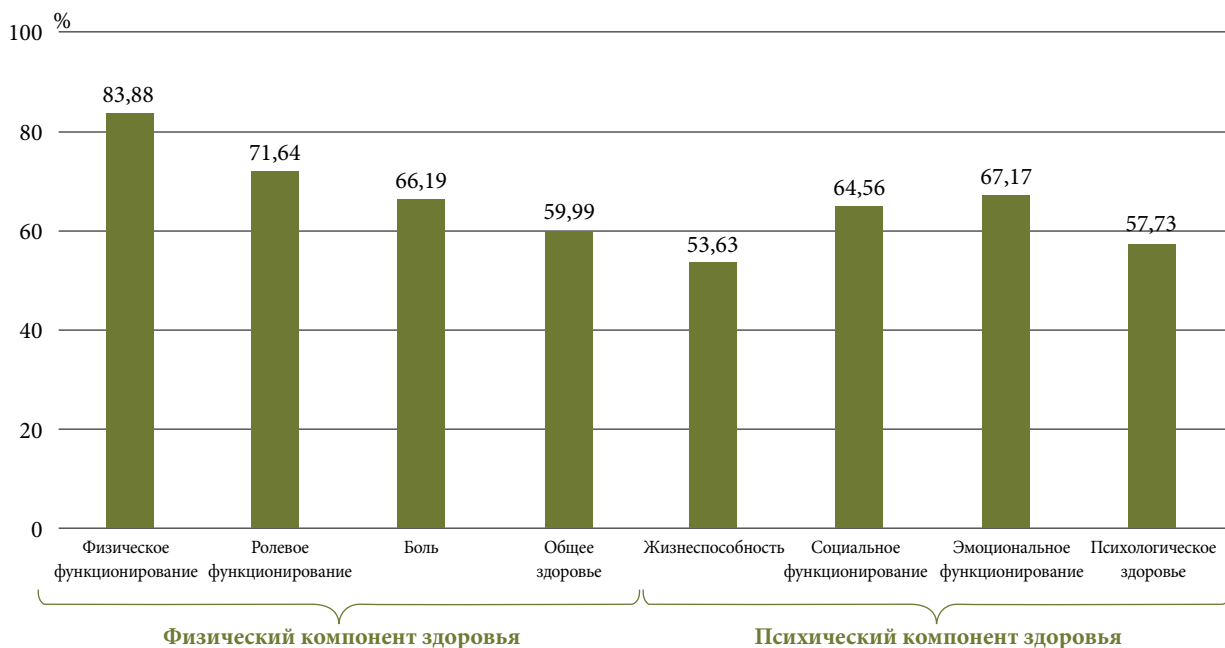


Рис. 2. Анализ показателей качества жизни у пациентов с ахалазией

При анализе результатов восприятия болезни (рис. 1) пациенты с АК оценивают влияние имеющегося заболевания на их жизнь как умеренное (6,61 балла), не в полной мере осознают длительность его течения (5,58 балла). Несмотря на высокую идентификацию симптомов (6,24 балла), они не могут полностью контролировать ход заболевания (5,0 баллов) и проводимое лечение (4,91 балла), что, в свою очередь, приводит к повышенной обеспокоенности болезнью (7,58 балла) и умеренному эмоциональному реагированию на болезнь (6,18 балла). При анализе результатов качества жизни пациентов с АК (рис. 2) выявлены высокий показатель «физическое функционирование» (83,88%), повышенные

показатели «ролевое функционирование» (71,64%), «эмоциональное функционирование» (67,17%), «боль» (66,19%) и «социальное функционирование» (64,56%), средние показатели «общее здоровье» (59,99%), «психологическое здоровье» (57,73%), «жизнеспособность» (53,63%). В целом выявленные результаты являются нормативными для группы пациентов с АК с тенденцией к снижению жизненной активности, развития и наличия депрессивных, тревожных переживаний и снижения веры в перспективу лечения. Анализ результатов применения методики стратегий совладающего поведения показал, что обследованные пациенты с АК используют широкий спектр способов

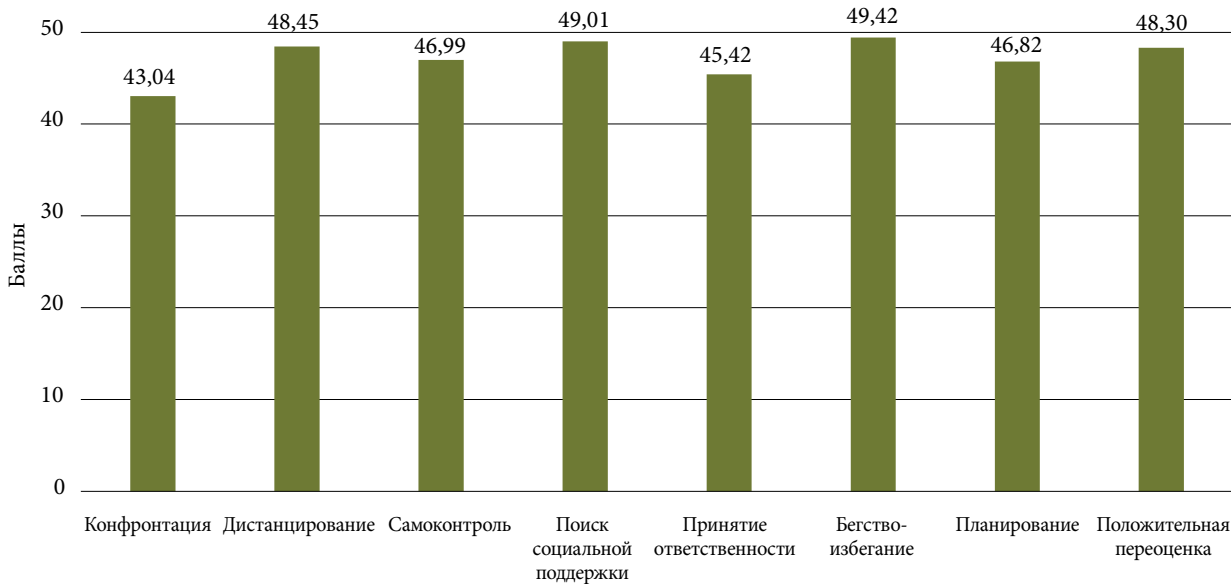


Рис. 3. Анализ результатов применения методики стратегий совладающего поведения

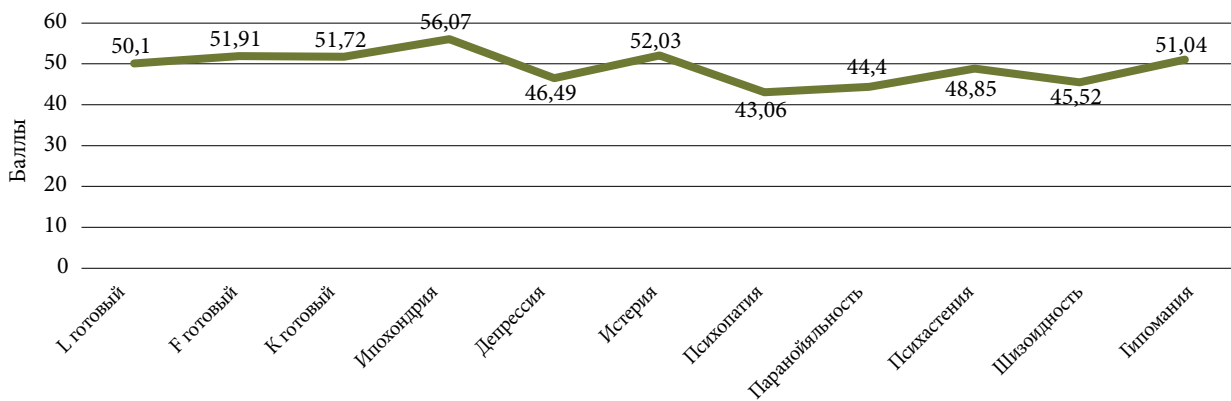


Рис. 4. Анализ личностных особенностей пациентов с ахалазией

совладания со стрессом. Наиболее часто используемыми копинг-стратегиями у пациентов являлись «бегство-избегание» и «поиск социальной поддержки» (рис. 3). Доминирование стратегии «бегства-избегания» предполагает попытки преодоления личностью негативных переживаний в связи с симптомами заболевания с помощью реагирования по типу уклонения: неоправданных ожиданий, отрицания, фантазирования. Стратегия поиска социальной поддержки у больных может быть связана с опытом жизни с болезнью и осознанием необходимости обращения как за медицинской помощью, так и за эмоциональной и действенной поддержкой близких. Из-за чувства неуверенности в собственных силах вследствие болезни у пациентов могут формироваться ориентация на использование внешних ресурсов (помощь медицинского персонала), зависимость от окружающих, потребность в безусловной опеке и поддержке, отказ от принятия ответственности за преодоление жизненных трудностей. При исследовании личностных особенностей пациентов с АК (рис. 4) следует отметить демонстрацию нормативно одобряемых ответов, повышение баллов по

шкале «ипохондрия», что свидетельствует о мнительности и тревожности, склонности к ненавязчивому анализирующему состоянию собственного организма. Возможно формирование стойких опасений в отношении своего здоровья.

При детальном изучении шкалы ипохондрии были выявлены достоверно значимые результаты, связанные с возрастом пациентов (табл. 1). Пациенты старшей группы (от 46 до 76 лет) уделяли больше внимания симптомам своего заболевания, были склонны к фиксации внимания на состоянии своего организма и своего здоровья, поглощены обилием тревожащих ощущений, нежели пациенты в возрасте от 20 до 45 лет. Они оценивали свое физическое состояние как ограничивающее выполнение физических нагрузок (табл. 2).

В результате анализа групп пациентов с АК в зависимости от пола выявлены достоверные различия показателя качества жизни «социальное функционирование (SF)» (табл. 3). Данные результаты свидетельствуют, что в группе женщин с АК из-за физического и эмоционального состояния ограничена социальная активность, снижен уровень общения.



Таблица 1. Анализ шкалы «ипохондрия» в группах пациентов с АК в зависимости от возраста

Возраст	Me	Q ₁ -Q ₃	n	p
20–45 лет	52	48–59	31	0,016*
46–76 лет	58	52–63	36	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 2. Анализ показателя качества жизни «физическое функционирование (PF)» в группах пациентов с АК в зависимости от возраста

Возраст	Me	Q ₁ -Q ₃	n	p
20–45 лет	95	80–100	31	0,028*
46–76 лет	88	70–95	36	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 3. Анализ показателя качества жизни «социальное функционирование (SF)» в группах пациентов с АК в зависимости от пола

Пол	Me	Q ₁ -Q ₃	n	p
Женщина	62	31–75	35	0,049*
Мужчина	75	59–88	32	

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

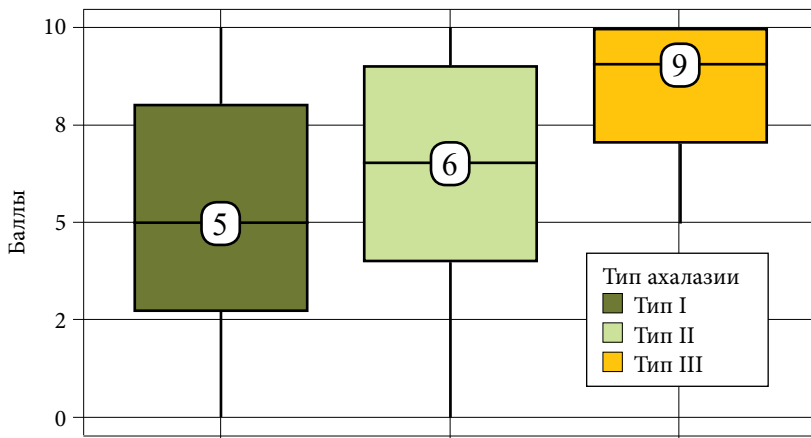


Рис. 5. Анализ показателя «понимание болезни» в зависимости от показателя «тип ахалазии»

Таблица 4. Анализ показателей качества жизни больных ахалазией в зависимости от типа болезни

Оцениваемый показатель	Обозначение	Тип I	Тип II	Тип III	p
Количество	n	20	34	13	
	Психический компонент здоровья (MH)	M ± SD 95% ДИ	52 ± 10 47–56	38 ± 11 34–42	42 ± 11 35–49
Психологическое здоровье (MH)	M ± SD 95% ДИ	70 ± 23 60–81	50 ± 19 43–56	58 ± 19 47–70	0,002*; p _{тип I - тип II} = 0,001
	Социальное функционирование (SF)	Me Q ₁ -Q ₃	75 72–91	56 38–75	62 37–88
Общее здоровье (GH)	Me Q ₁ -Q ₃	74 64–78	55 40–72	60 45–70	0,035*; p _{тип II - тип I} = 0,036

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В зависимости от типа заболевания выявлена следующая закономерность: пациенты с АК типа I и II в меньшей степени дифференцируют свое заболевание и описывают как малопонятное в отличие от пациентов с АК типа III, у которых в значительной степени затруднен прием пищи.

При оценке результатов качества жизни в зависимости от типа заболевания (тип I, II, III) были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: психический компонент здоровья, психологическое здоровье, социальное функционирование и общее здоровье (табл. 4).

Пациенты с I типом заболевания в меньшей степени ощущали воздействие болезни на их эмоциональное состояние, утомляемость и социальную активность. Пациенты с II типом АК чаще испытывают тревожно-депрессивные переживания в сравнении с пациентами с I типом заболевания.

При анализе показателя «социальное функционирование (SF)» в зависимости от показателя «тип ахалазии» были выявлены существенные различия (p = 0,037) (используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса). Пациенты с АК типа II чаще испытывают ограничения социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния в сравнении с пациентами с АК типа I.

Нами был выполнен анализ показателя «общее здоровье (GH)» в зависимости от показателя «тип ахалазии», в результате которого были установлены существенные различия (p = 0,035) (используемый метод – критерий Краскела – Уоллиса). Пациенты с АК типа II более пессимистично оценивают свое состояние здоровья и перспективы лечения, чем пациенты с АК типа I.

Выводы

Пациенты с АК демонстрируют индивидуальные психологические особенности, сопровождающие их заболевание, а именно, не в полной мере осознают перспективы его течения, трактуют влияние имеющегося заболевания на их жизнь как умеренное. Несмотря на высокую идентификацию симптомов, у них присутствует ощущение невозможности собственного контроля хода заболевания и проводимого лечения, что, в свою очередь, приводит к повышенной обеспокоенности и эмоциональному реагированию на бо-



лезнь. Они проявляют мнительность и тревожность, склонность к аналированию состояния собственного организма. Отмечаются изменения качества жизни, что проявляется в снижении жизненной активности, развитии и наличии депрессивных, тревожных переживаний и снижении веры в перспективу лечения.

Пациенты используют широкий спектр способов совладания со стрессом в процессе преодоления болезни. На восприятие болезни пациентами с АК влияют такие показатели, как возраст, пол и тип заболевания. Пациенты до 45 лет значительно меньше обращают внимания на симптомы заболевания.

Женщины в большей степени подвержены риску снижения социального функционирования. Пациенты с I типом заболевания воспринимают свое заболевание как малопонятное, вследствие чего качество жизни этих пациентов значительно выше, чем у пациентов с II и III типами заболевания.

Пациенты с АК нуждаются в мультидисциплинарном подходе, при котором помимо врача-гастроэнтеролога необходимо активное взаимодействие медицинских психологов с целью формирования у больного активной позиции в отношении преодоления своего заболевания. ●

Литература

1. Oude Nijhuis R.A.B., Zaninotto G., Roman S., et al. European guideline on achalasia – UEG and ESNM recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2020; 8 (1): 13–34.
2. Loosen S.H., Kandler J., Luedde T., et al. Achalasia associated with a higher incidence of depression in outpatients in Germany. *PLoS One.* 2021; 16 (4): e0250503.
3. Broadbent E., Wilkes C., Koschwanz H., et al. A systematic review and meta-analysis of the Brief Illness Perception Questionnaire. *Psychol. Health.* 2015; 30 (11): 1361–1385.
4. Kaptein A.A., Broadbent E. Illness cognition assessment. In: S. Ayers, A. Baum, C. McManus (eds.). *Cambridge handbook of psychology, health and medicine.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
5. Leventhal H., Bodnar-Deren H.S., Breland J.Y., et al. Modeling health and illness behavior: the approach of the commonsense model. In: A. Baum, T. Revenson, J. Singer (eds.). *Handbook of psychology and health.* 2nd ed. London: Psychology Press, 2012.
6. Yadlapati R., Kahrilas P., Fox M., et al. Esophageal motility disorders on high resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020; 33: e14058–14079.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2002.
8. Ялтонский В., Ялтонская А., Сирота Н., Московченко Д. Психометрические характеристики русскоязычной версии краткого опросника восприятия болезни. *Психологические исследования.* 2017; 10 (51): 1.
9. Сирота Н.А., Московченко Д.В. Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2014; 4: 86–91.
10. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Исаева Е.Р. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева, 2009.
11. Зайцев В.П., Айвазян Т.А. Клиническая шкала психического статуса больных хроническими соматическими заболеваниями. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2010; 2: 44–47.

Perception of the Disease by Patients with Achalasia

E.R. Valitova, PhD¹, V.V. Ogarev, PhD^{1,2}, N.A. Sirota, PhD, Prof.², O.I. Berezina, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.¹⁻³, A.A. Petrov², N.A. Bodunova, PhD¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

³Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Contact person: Elen R. Valitova, e.valitova@mknc.ru

Achalasia is a chronic disease of the neuromuscular apparatus of the esophagus, manifested by impaired relaxation of the lower esophageal sphincter and the absence of peristaltic contraction with an existing risk of developing esophageal cancer. Due to a lack of understanding of the symptoms of their disease, patients do not form an adequate model of the disease. The study of the psychological characteristics of patients with achalasia, depending on gender, age and type of disease, will allow the formation of psychological interventions that will be aimed at correcting the negative perception of the disease.

Key words: perception of the disease, achalasia, quality of life, coping behavior, anxiety about the progression of the disease, motivation for treatment

Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации?

Е.Л. Буеверова, к.м.н.¹, А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверова Е.Л., Буеверов А.О. Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 28–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-28-40

Цель – обобщить накопленные данные по потенциальным эффектам метформина в профилактике и лечении злокачественных новообразований на основе результатов экспериментальных, доклинических и клинических исследований его противоопухолевой активности.

Злокачественные новообразования – актуальная проблема современности, уступающая по уровню смертности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Риск развития онкологических заболеваний различной локализации ассоциирован с ожирением. В настоящее время такие проблемы, как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа (СД2), частично объясняют неутешительные прогнозы в том числе в отношении роста числа онкологических заболеваний во всем мире. Метформин в качестве лекарственного препарата известен более 60 лет, и до настоящего времени его роль в лечении и профилактике СД2 несомненна. Благодаря активному экспериментальному и клиническому поиску обнаружено участие метформина в иммунном ответе организма на рак, в эпигенетической его регуляции, а также выявлена потенциальная возможность его воздействия на микроокружение опухоли.

Заключение. Противоопухолевый потенциал метформина требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: метформин, рак, ожирение, сахарный диабет второго типа, лечение

Введение

Онкологические заболевания характеризуются высокой распространенностью и по уровню смертности в мире уступают лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. В России рак ежегодно уносит около 300 тыс. жизней. Необходимость поиска средств профилактики рака и схем лечения с целью улучшения жизненного прогноза и поддержания адекватного качества жизни – важная задача систем здравоохранения во всем мире.

Американские исследователи к 2040 г. прогнозируют некоторые изменения в структуре заболеваемости и смертности: рак молочной железы (364 тыс. случаев) останется на первом месте, меланома (219 тыс. случаев) станет вторым по распространенности заболеванием, рак легких – третьим (208 тыс. случаев),

колоректальный рак останется четвертым (147 тыс. случаев). Высокие темпы роста ожидаются для рака толстой кишки у молодых, прогнозируется рост заболеваемости раком поджелудочной железы и печени [1]. В США около 85 тыс. новых случаев рака в год ассоциированы с ожирением. Недавние исследования показали, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² смертность от рака увеличивается на 10%. Метаанализ A.G. Renehan и соавт. подтвердил тесную взаимосвязь между избыточным ИМТ (из расчета 5 кг/м²) и риском рака: у мужчин – аденокарциномы пищевода, рака щитовидной железы, почек и толстой кишки; у женщин – рака эндометрия, желчного пузыря, почек и пищевода [2].

В Российской Федерации распространенность ожирения составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди

женщин [3]. Ожирение служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также их фатальных исходов. Более 75% случаев сахарного диабета второго типа (СД2) связаны с ожирением. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), представитель класса бигуанидов метформин – препарат первой линии в лечении СД2 [4]. С учетом нерадужного прогноза Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), по оценкам которой к 2050 г. число пациентов с СД возрастет до 438 млн человек и этим недугом будет страдать каждый 19-й житель Земли, назначение метформина с целью профилактики диабета, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, как при наличии СД2, так и без него, представляется необходимостью. Известные к настоящему времени плейотропные эффекты этого препарата позволили расширить границы клинического применения в различных областях медицины, а доказанный факт более высокого риска развития злокачественных новообразований у пациентов с ожирением дает надежду на возможность эффективного воздействия метформина на прогноз пациентов из групп высокого риска [5, 6].

Механизмы противоопухолевой активности метформина

Впервые исследователи обратили внимание на противоопухолевую активность метформина в 2005 г., когда было отмечено снижение риска развития рака у пациентов с СД2 [7]. В течение почти 20 лет накапливался экспериментальный опыт, проводился анализ клинических исследований, затем обобщенный в метаанализы. В последние пять – семь лет активно изучаются молекулярные механизмы плейотропных эффектов метформина [8]. В настоящее время, несмотря на очевидные доказательства снижения заболеваемости и смертности от рака различной локализации, механизмы влияния бигуанидов на канцерогенез до конца не ясны, как и нет четких предикторов положительного ответа на терапию [9–12].

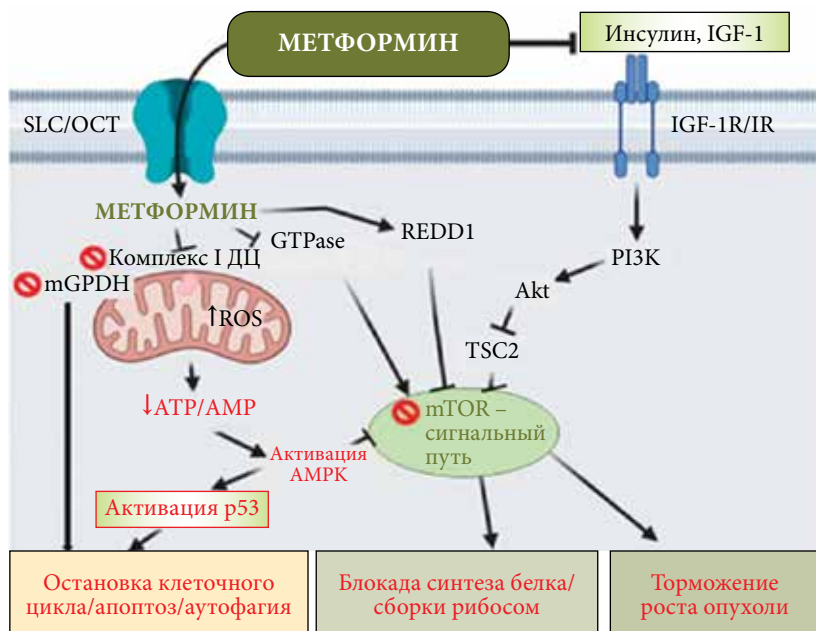
Системное ингибирующее влияние метформина на рост опухоли происходит через активацию пути печеночной киназы B1 (liver kinase B1, LKB1) / аденозин-5-монофосфат протеинкиназы (adenosine 5-monophosphate protein kinase, AMPK) в тканях-мишенях (печень, жировая ткань, поджелудочная железа) либо через прямое подавление передачи сигналов инсулина. Это приводит к снижению уровня глюкозы в крови и инсулина, что замедляет рост и прогрессирование опухоли [12].

Как известно, после приема внутрь метформин абсорбируется из пищеварительного тракта, а максимальная концентрация в плазме достигается через 2,5 часа. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связываясь с белками

плазмы. Метформин также поглощается раковыми клетками. Благодаря своей гидрофильности он проникает через плазматическую мембрану с помощью органического катионного транспортера (organic cation transporter, OCT), экспрессирующегося в гепатоцитах, и связанное с ним семейство мембранных транспортных белков – транспортер растворенных веществ (solute carrier family, SLC). Далее в митохондриях он, с одной стороны, блокирует митохондриальное дыхание путем влияния на комплекс дыхательной цепи и приводит к изменению окислительно-восстановительного статуса в митохондриях и цитозоле. С другой стороны, блокируя активность и экспрессию митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH), метформин снижает окислительное фосфорилирование, оказывая негативное влияние на рост опухолевых клеток [13, 14]. Снижение соотношения аденозинтрифосфата (АТФ) к аденозинмонофосфату (АМФ) приводит к оксидативному и эндоретикулярному клеточному стрессу, сопровождающемуся активацией AMPK, которая является основным регулятором клеточного энергетического гомеостаза. Далее включаются AMPK-зависимые и независимые механизмы ингибирования мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), приводящие к апоптозу, подавлению опухолевой пролиферации и аутофагии. AMPK-независимое ингибирование mTOR обусловлено способностью метформина снижать системное содержание инсулина, что, в свою очередь, препятствует передаче сигналов через путь PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) и позволяет туберину (TSC2) блокировать активность внутриклеточного сигнального пути mTOR. Кроме того, метформин может также активировать AMPK косвенно через печеночную киназу B1 (liver kinase B1, LKB1). Метформин также блокирует mTOR независимо от AMPK посредством активации гена, реагирующего на гипоксию или множественные повреждения ДНК (regulated in development and DNA damage response, REDD1), или посредством ингибирования гуанозин-5-трифосфатазы (guanosine-5-triphosphatases, Rag GTPases) (рисунок) [12, 15].

Таким образом, основные эффекты противоопухолевой активности метформина реализуются как через системное влияние, так и путем воздействия на молекулярные мишени (таблица) [13–16].

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек, растормаживающих противоопухолевый иммунный ответ, обозначила альтернативное стандартному химиотерапевтическому воздействию направление, дающее надежду многим онкологическим пациентам. Недавно обнаружено, что метформин проявляет противоопухолевую активность благодаря регуляции иммунного ответа на раковые клетки. В исследованиях было показано, что через AMPK-зависимые и AMPK-независимые механизмы метформин может уменьшать экспрессию ли-



Примечание. OCT (organic cation transporter) – органические катионные транспортеры; SLC (solute carrier family) – транспортеры растворенных веществ; ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; ДЦ – дыхательная цепь; mGPDH (mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase) – митохондриальная глицерофосфатдегидрогеназа; ATP (adenosine triphosphate) – аденозинтрифосфат, АТФ; AMP (adenosine monophosphate) – аденозин-5-монофосфат, АМФ; AMPK (adenosine 5-monophosphate protein kinase) – аденозин-5-монофосфат протеинкиназа (АМПК); p53 – белок, участвующий в механизме апоптоза; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих, внутриклеточный сигнальный путь; IGF-1 (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-1R/IR – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа; Akt – протеинкиназа B; TSC2 – туберин; REDD1 (regulated in development and DNA damage response) – ген, реагирующий на гипоксию или множественные повреждения ДНК; GTPases (guanosine-5-triphosphatases) – гуанозин-5-трифосфатазы.

Основные молекулярные мишени противоопухолевого действия метформина (адаптировано из [12])

ганда белка программированной клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) на опухолевых клетках, приводя к усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов [17–19]. Кроме того, метформин оказывает непосредственное регуляторное (в зависимости от вида опухоли) воздействие на цитотоксические Т-лимфоциты [20, 21]. Вследствие изменения экспрессии лигандов естественных киллеров (natural killer cells, NK-клетки) на поверхности опухолевых клеток через PI3K/Akt-путь метформин способствует активации NK-клеток, усиливая их цитолитическую активность [22]. Микроокружение опухоли является важным фактором прогрессирования, метастазирования, а также определяет ответ на лечение. Основной характеристикой микроокружения служит клеточный инфильтрат, представленный преимущественно макрофагами. Метформин может прямо и косвенно модулировать поляризацию макрофагов, изменять экспрессию цитокинов, хотя точный механизм противоопухолевой активности бигуанида неизвестен [23, 24].

В последние годы обсуждается роль метформина в эпигенетической регуляции, поскольку в исследованиях была выявлена возможность его воздействия на пролиферацию опухолевых клеток через онкометаболиты (например, 2-гидроксиглутарат при раке молочной железы) [25]. Было также продемонстрировано, что метформин, активируя AMPK, ускоряет метилирование ДНК, например, в клетках рака молочной железы, эндометрия, толстой кишки [26]. Вероятно, регуляция таких механизмов, как гиперметилирование генов-супрессоров опухолей, изменения в посттрансляционных модификациях гистонов и других [27], определяющих опухолевый генез и резистентность к стандартным схемам лечения рака, перспективна и диктует необходимость дальнейших исследований.

Метформин при раке различной локализации

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) остается нерешенной социально значимой проблемой женщин всего мира. Согласно отчету Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г., РМЖ возглавляет список наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний: 2,3 млн новых случаев РМЖ и 684 996 случаев смерти от него [28].

В России в 2020 г. РМЖ выявлен у 64 308 человек, при этом диагноз верифицирован преимущественно на второй стадии заболевания (44,7%). Летальность в течение года с момента установления диагноза составила 5,2% [29].

Несмотря на многообещающие доклинические исследования, показавшие синергию эффектов метформина и химиотерапевтических средств для лечения РМЖ [30], клинические испытания за последние пять лет не дают однозначного понимания. Так, например, анализ исследования ALTTO (Adjuvant Lapatinib и/или Trastuzumab Treatment Optimization) с участием 8381 HER2-положительной пациентки с РМЖ (все получали адъювантную терапию, из них: 7935 человек – без СД2, 186 человек – с СД2 без лечения метформином, 260 человек – с СД2, принимающих метформин) показал, что выживаемость была выше у тех, кто имел СД2 и получал метформин или не болел СД2, по сравнению с не получавшими метформин [31].

Отрицательные результаты были получены в испытаниях (60 пациенток в постменопаузе) с применением ингибиторов ароматазы (экземестан 25 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сут) и метформина (500 мг/сут) при гормонально положительном метастатическом РМЖ. Добавление метформина к гормонотерапии не приводило к улучшению жизненного прогноза по сравнению с группой плацебо [32].

Не оправдав надежд оказалось и добавление метформина в дозе 2000 мг/сут к химиотерапии (доксорубин, циклофосфамид) пациенткам с HER2-отрицательным метастатическим РМЖ без диабетического анамнеза [33], а также назначение

Основные молекулярные эффекты метформина при раке (адаптировано из [16])

Путь/цель/мишень	Эффект	Исследования
<p>Митохондрия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ блокада митохондриального комплекса I; ■ снижение активности и экспрессии митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада митохондриального дыхания ■ Снижение окислительного фосфорилирования ■ Снижение производства энергии ■ Клеточный стресс ■ Апоптоз опухолевых клеток 	<p>Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al., 2018 [13] Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al., 2018 [14]</p>
<p>АМПК-зависимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ активация АМПК запускает комплекс TSC2, который ингибирует сигнальный путь mTOR и препятствует активации рибосомного белка S6 киназы бета-1 (p70S6K/pS6) и снижению циклина D11; ■ активация АМПК фосфорилирует ингибирующий остаток серина в субстрате IRS-1, что приводит к снижению регуляции IGF-1R, передачи сигналов пути PI3K/AKT, активации пути mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада синтеза белка ■ Остановка клеточного цикла 	<p>García-Sáenz M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A., 2022 [16] Cioco M., Pulito C., Strano S., et al., 2020 [15] Guarnaccia L., Marfia G., Masseroli M.M., et al., 2022 [88]</p>
<p>АМПК-независимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ рецептор фактора некроза 1 (TNFR1) и регуляция контрольной точки G1/S; ■ блокада развернутого белкового ответа 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение роста опухолевых клеток ■ Апоптоз предотвращает ангиогенез, вызывает гибель раковых стволовых клеток 	–

метформина в дозе 850 мг два или три раза в сутки в комбинации с эрлотинибом, ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который часто чрезмерно экспрессируется при метастатическом тройном негативном РМЖ [34].

Получены и положительные результаты назначения метформина для лечения опухолей молочной железы. Так, 22 пациентки с РМЖ в менопаузе с ИМТ ≥ 25 кг/м² получали метформин 1000 мг два раза в сутки, эверолимус 10 мг/сут (ингибитор mTOR) и экземестан 25 мг/сут (стероидный ингибитор ароматазы третьего поколения). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 6,3 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,8–11,3 месяца) и 28,8 месяца (95% ДИ 17,5–59,7 месяца) соответственно. Авторы сделали вывод, что комбинированная терапия эверолимусом, экземестаном и метформином имеет перспективы для применения у пациенток с избыточным весом и ожирением с метастатическим, гормонально-положительным, HER2-отрицательным РМЖ [35]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включившем 83 пациентки с фибroadеномой молочной железы, получавших метформин в дозе 1000 мг/сут в течение шести месяцев, и 92 пациентки с тем же диагнозом группы плацебо, было обнаружено, что монотерапия метформином снижает вероятность значимого роста опухоли [36].

Рак матки и яичников

В 2018 г. было выявлено 26 948 случаев рака тела матки (РТМ) и 14 318 новых случаев рака яичников (РЯ) [37]. Влияние метформина на исходы пациенток с РТМ и РЯ неоднозначно. Метаанализ восьми когортных исследований, включающих 6911 участ-

ниц с РТМ и диабетом, показал, что метформин может значительно улучшить ОВ (отношение рисков (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78) и ВБП (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46–0,80) [38]. Хотя профилактическое назначение бигуанида пациенткам с раком эндометрия в предоперационном периоде оказалось недостаточно эффективным [39], отмечено противоопухолевое действие препарата за счет уменьшения пролиферации опухоли и изменения передачи сигналов стероидных рецепторов [40, 41]. Недавний систематический обзор и метаанализ опровергли антипролиферативный эффект метформина при раке эндометрия [42].

Добавление бигуанида к химиотерапии первой линии пациенткам с эпителиальным РЯ не приводило к улучшению выживаемости без прогрессирования [43]. Между тем в лабораторных исследованиях было продемонстрировано значительное снижение количества раковых стволовых клеток у пациенток с РЯ без СД2 [44].

Немелкоклеточный рак легкого

Как известно, рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) и занимает первое место в структуре смертности. Всемирная база данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г. зафиксировала свыше 2,2 млн новых случаев рака легкого и около 1,8 млн случаев смерти от него [28]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет до 85% всех случаев рака данной локализации. Схемы лечения зависят от стадии заболевания (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация). Пятилетняя выживаемость низкая, поскольку диагноз, как правило, устанавливается на второй-третьей стадиях.

Кроме того, первоначальный клинический успех таргетной терапии с применением ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI) в настоящее время сменила резистентность, развивающаяся у большинства пациентов. Это обуславливает необходимость поиска путей преодоления терапевтической устойчивости и повышения выживаемости пациентов с НМРЛ.

В ряде обсервационных исследований была выявлена связь между приемом метформина и жизненным прогнозом пациентов с НМРЛ. При сравнении комбинированного лечения EGFR-TKI (эрлотиниб, афатиниб или gefитиниб в стандартной дозировке) с метформином (доза препарата 500 мг/сут) и монотерапии EGFR-TKI при прогрессирующем НМРЛ выявлено, что добавление метформина способствует повышению выживаемости (31,7; 95% ДИ 20,5–42,8 против 17,5; 95% ДИ 11,4–23,7 месяца, $p = 0,02$) [45].

В РКИ NRG-LU001 приняли участие 167 пациентов, страдающих неоперабельным НМРЛ третьей стадии, без СД2. Они были рандомизированы в группы химиолучевой терапии с метформином (86 человек) или без него (81 человек). Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования в течение года наблюдения: она зарегистрирована у 60,4% пациентов из группы контроля и у 51,3% пациентов из группы метформина (ОР 1,15; 95% ДИ 0,77–1,73; $p = 0,24$). Таким образом, у пациентов с неоперабельным НМРЛ третьей стадии добавление к схеме химиолучевой терапии метформина не привело к увеличению продолжительности жизни без прогрессии заболевания [46].

Худшие результаты продемонстрировало исследование OCOG-ALMERA (Ontario Clinical Oncology Group Advanced Lung Cancer Treatment with Metformin and Chemoradiotherapy). За период с 2014 по 2019 г. было набрано всего 54 пациента: 26 – в группе метформина (они получали препарат на фоне курса химиолучевой терапии и в дальнейшем в течение года) и 28 – в контрольной группе. Выживаемость без прогрессирования в течение года составила 34,8% в группе метформина и 63,0% – в контрольной (ОР 2,42; 95% ДИ 1,14–5,10), а общая выживаемость оказалась почти вдвое хуже – 47,4 против 85,2% (ОР 3,80; 95% ДИ 1,49–9,73). Побочные явления (рецидив, отдаленные метастазы, смерть, отказ от продолжения лечения по разным причинам) в течение года наблюдались гораздо чаще в экспериментальной группе (69,2 против 42,9%). Исследователи сделали вывод, что метформин не должен применяться в комбинации с химиолучевой терапией у больных местнораспространенным НМРЛ [47].

Противоречивость экспериментальных данных проанализирована в систематическом обзоре, а авторы метаанализа пришли к выводу, что для определения связи между добавлением метформина к основной терапии рака и выживаемостью при

НМРЛ необходимы дальнейшие РКИ, особенно с включением пациентов без СД2 [48].

Рак простаты

Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО среди мужчин всего мира. Так, в 2019 г. только в США насчитывалось 3 253 416 мужчин, страдающих этим недугом. Национальный институт рака (NCI) прогнозирует на 2022 г. выявление 268 490 новых случаев рака простаты и 34 500 смертей от этой болезни [49]. В России рак этой локализации занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей дыхательной системы (17,4%) [50]. Печальным остается и тот факт, что заболеваемость запущенными формами рака в России остается высокой. Несмотря на внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), в 2018 г. метастатический рак простаты четвертой стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,9% пациентов [51, 52].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют противоречивость роли факторов риска развития рака, особенно в отношении ожирения. Известно, что опухолевые клетки предстательной железы с распространением за пределы органа образуют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани, которое способствует прогрессированию опухоли. Длительная гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), который стимулирует клеточную пролиферацию. Цитокины и адипокины напрямую и косвенно участвуют в развитии опухоли [53]. В настоящее время связь между ожирением и заболеваемостью раком простаты до конца не изучена. Несмотря на то что некоторые авторы сообщают об отсутствии ассоциации, многочисленные исследования доказывают роль ожирения в развитии рака простаты, что побуждает на дальнейшие поиски механизмов, а также возможностей воздействия на этот фактор риска.

Е.Н. Allott и соавт. в результате анализа публикаций в системе PubMed за период с января 1991 г. по июль 2012 г. пришли к выводу, что ожирение связано с повышенным риском рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии (РПЭ), независимо от возраста на момент установления диагноза и особенностей опухоли [54]. Целью работы S. Kelkar и соавт. была оценка смертности после проведения РПЭ у пациентов с ожирением и диабетом. Из 4688 мужчин, болеющих раком, 20% (955 пациентов) страдали диабетом, 33% (1560 пациентов) имели ИМТ ≥ 30 кг/м². Средний период наблюдения составил восемь лет. Результаты показали, что ожирение и СД2 являются факторами прогрессирования и смертности от рака простаты: 102 пациента умерли (ОР 3,56; 95% ДИ 1,69–7,54),

у 133 развился кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КРПЖ) (ОР 2,46; 95% ДИ 1,28–4,72), у 201 появились метастазы (ОР статистически незначимо) [55].

Гиперинсулинемия должна рассматриваться не только в рамках неправильного питания, малоподвижного образа жизни, ожирения и СД2, но и с учетом возможности ее развития у онкологических больных на фоне лечения. В рамках ретроспективного когортного исследования оценивался риск развития СД2 у пациентов литовского онкологического регистра. Рак был диагностирован у 27 580 мужчин, из которых 14 502 (52,6%) не получили андрогендепривационную терапию (АДТ), а 13 078 (47,4%) прошли АДТ. Частота развития СД2 у всех пациентов составила 7,4 на 1000 человеко-лет: у мужчин, получавших агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), 9,0 на 1000 человеко-лет, и 5,8 на 1000 человеко-лет у принимавших антиандрогены. Результаты исследования показали, что пациенты, получающие АДТ, имеют более высокий риск развития СД2, чем получающие агонисты ГнРГ и антиандрогены (ОР 1,49; 95% ДИ 1,34–1,66) [56].

Может ли метформин помочь пациентам с раком простаты? Пока однозначного ответа на этот вопрос нет. Клинические исследования пациентов с метастатическим КРПЖ показывают, что добавление метформина не приводит к уменьшению резистентности к антиандрогенному препарату абиратерону [57]. Однако в 2021 г. были опубликованы результаты РКИ, показавшие эффективность применения метформина в сочетании со стандартным лечением при местно-распространенном или метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. 124 пациента были рандомизированы в две группы: 62 мужчины получали только стандартную терапию (АДТ или химиотерапия) и 62 – комбинацию стандартной терапии с метформином 850 мг дважды в день. У пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалась значительная задержка развития КРПЖ по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение [58]. М.М. Ruijalte и соавт. показали, что назначение метформина не способно улучшить результаты лечения в сочетании с химиотерапевтическим препаратом доцетакселом [59]. В недавнем исследовании назначение комбинации антиандрогена бикалутамида с метформином пациентам с раком простаты, имеющим избыточный вес или ожирение, не привело к снижению уровня простатического антигена в сравнении с монотерапией антиандрогеном [60]. Несмотря на противоречивость публикаций, надежда на возможность эффективного участия метформина в судьбе пациентов с раком предстательной железы остается.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической

заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире. Согласно статистике Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN, в 2020 г. зафиксировано свыше 1,9 млн новых случаев КРР и 935 173 случая смерти от него [28]. В России в 2020 г. КРР заболело 62 854 человека, при этом диагноз верифицирован преимущественно на третьей и четвертой стадиях заболевания, примерно пятая часть заболевших (22%) умерли [29]. Благодаря внедрению скрининговых программ, направленных на раннее выявление и своевременное лечение КРР, в ряде стран отмечается снижение заболеваемости среди лиц старше 55 лет. Однако при этом за последние 20 лет отмечается рост заболеваемости КРР среди молодых лиц [61–64].

О том, что длительная гиперинсулинемия у пациентов, страдающих СД2, а также инсулинотерапия сопряжены с высоким риском развития КРР, известно давно [65]. Неутешительная статистика заболеваемости и смертности от КРР побуждала на поиски химиопрофилактики у лиц с факторами риска. Так, японские исследователи показали эффективность профилактического назначения низких доз метформина (250 мг/сут) пациентам без СД2 после эндоскопической полип- или аденомэктомии [66].

Последующие клинические исследования в основном были направлены на изучение влияния метформина при его добавлении к основной схеме лечения КРР. Попытки применения метформина для подавления образования полипов в прямой кишке были предприняты у пациентов с колоректальной аденомой (КРА) в анамнезе, но они не увенчались успехом. Исследование Национального института рака США включало пациентов с ожирением (без СД2, средний ИМТ 34,9 кг/м²) в возрасте от 35 до 80 лет с недавним анамнезом КРА. Испытуемые (32 человека) получали метформин в дозе 1000 мг два раза в день в течение 12 недель. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки и последующая иммуногистохимия выполнялись исходно и в конце лечения. Результаты показали, что прием метформина не снижает уровень маркера пролиферативной активности Ki-67 и апоптотический индекс pS6 слизистой оболочки прямой кишки [67].

Результаты крупномасштабного исследования TOSCA (Three Or Six Colon Adjuvant) продемонстрировали, что назначение метформина пациентам, получающим адъювантную химиотерапию после резекции кишки по поводу КРР второй и третьей стадий с высоким риском рецидива, не приводит к улучшению жизненного прогноза. Также наличие у этих пациентов диабетического анамнеза не оказывало влияния на выживаемость [68].

А.С. Bragagnoli и соавт. опубликовали результаты первого исследования, в котором изучалось воздействие метформина на течение метастатического КРР, резистентного к химиотерапии, у 41 пациен-

та. Только у 11 (27%) из них наблюдалось ожирение с диабетом или без него. Все больные получили не менее двух курсов химиотерапии, при этом 24 (58,5%) в анамнезе имели три и более курса до начала исследования. Химиотерапию проводили иринотеканом 125 мг/м² внутривенно один раз в три недели. Начальная доза метформина составляла 1500 мг/сут; если через семь дней переносимость и приверженность к терапии были удовлетворительными, дозу увеличивали до 2500 мг/сут, препарат принимали непрерывно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,3 месяца (95% ДИ 2,02–4,55 месяца), а медиана общей выживаемости – 8,4 месяца (95% ДИ 5,93–10,88 месяца). Эти результаты, несмотря на побочные эффекты комбинированной терапии (в первую очередь диарею), демонстрируют потенциальную возможность метформина в сочетании с противоопухолевым препаратом продлевать жизнь пациентам с рефрактерным КРП [69].

Рак пищевода

Рак пищевода занимает восьмое место по смертности во всем мире. В соответствии с данными Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2018 г. заболеваемость составила 7,49 случая на 100 тыс. человек в год, а смертность – 6,62 [70]. На территории России в 2020 г. зарегистрировано 7299 новых случаев рака пищевода, летальность составила 57,5% [29]. Наиболее распространенным гистологическим типом с чрезвычайно злокачественным характером течения и ранним метастазированием является плоскоклеточный рак пищевода (ПКРП).

Популяционное проспективное когортное исследование, проведенное в Швеции в 2005–2015 гг., показало эффективность применения метформина в отношении снижения риска развития ПКРП. Среди 8,4 млн участников 411 603 получали метформин. Их сравнивали с пациентами, не принимающими метформин (n = 4 116 030). Показатели заболеваемости ПКРП составили 3,5 на 100 тыс. человеко-лет среди тех, кто принимал препарат, и 5,3 на 100 тыс. человеко-лет в группе контроля. У пациентов, получавших метформин, в целом риск развития ПКРП был снижен (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,85) [71].

S. Wang и соавт. провели анализ клинического испытания, в котором применяли низкие дозы метформина (250 мг/сут) у пациентов с ПКРП, оценили влияние иммунного микроокружения опухоли на ответ организма на иммунотерапию. Метформин не влиял на пролиферацию или апоптоз по данным иммуногистохимии; однако и у человека, и на мышинной модели была показана возможность активации микросреды опухоли низкими дозами метформина, которую можно использовать при подготовке пациентов к последующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [72].

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности видом рака во всем мире, в 2018 г. было зарегистрировано более миллиона новых случаев (5,7% от всех зарегистрированных случаев рака) [70]. Ежегодно в России регистрируется более 37 тыс. случаев рака этого отдела желудочно-кишечного тракта, причем заболевание выявляется чаще всего (в 63,8% случаев) на поздних стадиях опухолевого процесса, и около половины пациентов погибают в первый год после установления диагноза [73]. За последнее десятилетие было опубликовано шесть метаанализов по изучению влияния СД2 на риск развития РЖ, результаты которых снова оказались противоречивыми. С одной стороны, показана синергия инфекции *Helicobacter pylori* и СД2 в повышении риска развития РЖ интестинального типа, с другой – пять метаанализов с оценкой потенциальной профилактической роли метформина в целом не дают полного понимания и демонстрируют необходимость проспективных клинических исследований [74].

Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная (около 85% случаев) первичная злокачественная опухоль печени с высокой частотой летальных исходов: в 2020 г. в мире от ГЦК умерли 830 180 человек [28]. В условиях нарастающей эпидемии ожирения и СД2 рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) вызывает опасения относительно риска развития ГЦК. В настоящее время в большинстве стран мира НАЖБП занимает второе место по этиологии у реципиентов донорской печени с ГЦК [75]. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали пациентов с СД2, получавших метформин (42 217 пациентов) и препарат сульфонилмочевины (42 217 пациентов), не было обнаружено связи между применением метформина и риском развития рака мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, желудка, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы или почек, колоректального рака. Вместе с тем была выявлена сильная обратная корреляционная связь между приемом метформина и частотой развития ГЦК (снижение риска на 56%), что указывает на многообещающие перспективы использования метформина в качестве средства профилактики рака печени [76].

В когортном исследовании влияния метформина на рецидив рака печени авторы пришли к выводу, что применение бигуанида не способствует снижению риска развития ГЦК у пациентов с СД2 после первичной резекции опухоли [77].

M. Elsayed и соавт. провели ретроспективный анализ 106 пациентов с ГЦК, перенесших сегментэктомию с радиоэмболизацией иттрием-90 по поводу неоперабельного рака в период с 2014 по 2018 г. Были оценены результаты лечения всех пациентов с проведением сравнительного анализа между при-

нимающими и не принимающими метформин, как с СД2, так и без него. Авторы пришли к выводу, что назначение метформина усиливает эффект радиохирургического вмешательства [78].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается острой проблемой современной медицины, поскольку это одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, выявляемое на поздних стадиях, с крайне высокой летальностью в течение первого года от момента верификации диагноза. В мире ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых случаев РПЖ. В России эти показатели составляют около 13 тыс. больных в год [73, 79].

Метаанализ 21 исследования с участием 38 772 пациентов показал, что назначение метформина в группе пациентов с РПЖ на первой-второй стадиях, а также в сочетании с хирургическим вмешательством и имеющих СД2, демонстрирует потенциал увеличения выживаемости по сравнению с пациентами без метформина, получающими химиотерапию, либо на поздних стадиях заболевания [80]. Необходимо планирование новых РКИ и проспективные исследования в этом направлении.

Глиома

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) различаются по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению и составляют примерно 2% всех опухолей человека, а по данным Американского регистра опухолей нервной системы CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States), 24,25 случая на 100 тыс. населения. Среди них преобладают менингиомы (39% всех опухолей, преимущественно доброкачественные) и глиомы. Наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом является глиобластома (14,3% среди всех опухолей ЦНС) [81]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургического и химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами, медиана ОВ составляет около 15 месяцев (от 12 до 17,1 месяца) [82].

В настоящее время не опубликованы результаты крупномасштабных РКИ, демонстрирующих роль метформина у пациентов с опухолями головного мозга. Экспериментальные данные, полученные на крысах, свидетельствуют, что метформин, вводимый перорально, проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро распределяясь по всей ЦНС, а также уменьшает вазогенный отек мозга [83, 84]. Целью недавнего ретроспективного когортного исследования была оценка выживаемости больных глиомой высокой степени злокачественности на фоне лечения метформином и без него. Анализ включал 1093 пациента с глиомой, диагностированной в период с 1998 по 2013 г., из популяционного клинического реестра рака Регенсбурга (Германия). Применение метформина ассоциировалось со зна-

чительно лучшей общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с глиомой Grade III по классификации ВОЗ [85] (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,81 и ОР 0,29; 95% ДИ 0,11–0,78 соответственно) [86]. В более позднем исследовании С. Seliger и соавт. оценивали связь метформина (в режиме монотерапии или в комбинации с химиолучевым лечением) и выживаемости у 1731 пациента из трех РКИ с недавним анамнезом опухоли. Результаты показали, что метформин не продлевает жизнь пациентов с глиобластомой [87].

Необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциала метформина в профилактике и лечении первичных опухолей ЦНС. В последнее время активно обсуждается влияние метформина на неопластогенез [88].

Рак почки и мочевого пузыря

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. За 2017 г. от рака паренхимы почки в России умерли 5180 пациентов, смертность составила 5,71 на 100 тыс. населения [37].

Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочевыводящих путей, по распространенности занимающая 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2019 г. составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [89].

Два ретроспективных исследования продемонстрировали роль метформина в жизненном прогнозе пациентов с ПКР. Так, L. Hamieh и соавт. провели анализ 4736 пациентов с метастатическим ПКР, в том числе 486 больных с СД2, из которых 218 (4,6%) принимали метформин. У пациентов с СД2, получавших противоопухолевый препарат сунитиниб (n = 128), применение бигуанида ассоциировалось с улучшением общей выживаемости по сравнению с теми, кто принимал другие противодиабетические средства (29,3 против 20,9 месяца соответственно; ОР 0,051; 95% ДИ 0,009–0,292; p = 0,0008) [90]. Недавний ретроспективный анализ 343 больных метастатическим ПКР, получавших сунитиниб или пазопаниб в первой линии таргетной терапии, продемонстрировал благоприятный прогноз для пациентов, применявших метформин. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для пациентов, применявших метформин, составила 31,1 (95% ДИ 20,6–35,1) и 51,6 (95% ДИ 44,7–NR) месяца по сравнению с 9,3 (95% ДИ 8,0–12,0) и 22,4 (95% ДИ 19,4–26,8) месяца для пациентов, его не применявших (p < 0,0001 и p = 0,0002 соответственно) [91].

В настоящее время известно, что немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря является наиболее распространенным новообразованием мочевыво-

дящих путей [92]. Несмотря на современные методы лечения, такие как трансуретральная резекция с последующим адьювантным внутрипузырным введением химиопрепарата (митомицина С) или иммунного препарата вакцины BCG, сохраняется высокий риск рецидива и/или прогрессирования заболевания [93]. Для подтверждения роли метформина в качестве потенциальной терапии и профилактики рецидива РМП необходимы проспективные исследования с большой когортой пациентов. Определенную надежду на эффективность применения бигуанида вселяет протокол многоцентрового открытого клинического исследования у 49 пациентов с РМП среднего риска, которым была выполнена трансуретральная резекция с последующим назначением метформина в высокой дозе (3000 мг/сут). Тестирование препарата было основано на эффекте его накопления в моче в нижнем отделе мочевыводящих путей [94]. J. Ну и соавт. показали, что назначение метформина может улучшить прогноз пациентов с РМП [95]. Результаты этого метаанализа нашли свое подтверждение и в недавнем ретроспективном анализе 122 пациентов с РМП и диабетом, получавших внутрипузырно иммунотерапию BCG в рамках двойного слепого РКИ. Авторы установили, что применение метформина связано с увеличением как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования [96].

Рак кожи

Меланома кожи – злокачественная опухоль, занимающая лидирующее место по смертности среди всех видов рака кожи. В 2018 г. в мире зарегистрировано 287 723 новых случая меланомы; коэффициент летальности в мире на 1000 населения составляет 0,8 [97]. За последние десятилетия в России отмечается рост заболеваемости меланомой на 28,72% с 2008 по 2018 г. [98]. Более 10 лет назад Т. Томис и соавт. выявили, что метформин оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы, тогда как нормальные меланоциты человека оказались к нему устойчивы [99]. При этом в клинических испытаниях монотерапия метформином [100], а также его комбинация с ингибиторами иммунных контрольных точек (ипилимумабом, ниволумабом и/или пембролизумабом) достоверно не улучшали прогноз пациентов с метастатической меланомой [101].

В-клеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к наиболее распространенным вариантам лимфопрлиферативных заболеваний взрослых (30–50% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения; ежегодно в мире диагностируется 123 тыс. новых случаев ДВКЛ [102, 103]. Потребность в дальнейших РКИ обозначена результатами ретроспективного исследования «случай – контроль» пациентов с ДВКЛ и СД2, получавших метформин. Прием бигуанида ассоциировался с лучшим ответом (84%)

на иммунохимиотерапию по сравнению с группой контроля (48%) ($p = 0,0003$) [104].

Множественная миелома

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, умерли 2587 пациентов [50, 105]. Риск прогрессии моноклональной гаммапатии неопределенного значения составляет около 1,5% в год. Учитывая связь моноклональной гаммапатии, а также риска развития ММ с ожирением и инсулинорезистентностью, назначение метформина позволяет предполагать возможное снижение заболеваемости ММ. Это было продемонстрировано в ретроспективном когортном исследовании, в котором пациенты с моноклональной гаммапатией наблюдались на протяжении 10 лет. Трансформация в ММ отмечена у 3% больных, принимавших метформин, в сравнении с 5%, не получавшими препарат. Исследование «случай – контроль» из популяционной-репрезентативной базы данных 11 тыс. человек, получавших лечение в течение 18-летнего периода, показало эффективность метформина в отношении снижения риска развития ММ в группе принимавших препарат не менее двух лет [106].

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – одно из распространенных новообразований эндокринной системы. Согласно мировой статистике, заболеваемость РЩЖ в 2020 г. составила 6,6 на 100 тыс. человек и заняла 24-е место по уровню смертности (0,43 на 100 тыс.). Повышенная распространенность карциномы щитовидной железы обнаружена у пациентов с инсулинорезистентностью [16, 107], а назначение метформина приводит к уменьшению размеров узлов железы и уровня тиреотропного гормона, а также индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Имеют ли клиническое значение терапия и профилактика метформином в отношении РЩЖ, еще предстоит уточнить [108]. Таким образом, метформин, сахароснижающий препарат с мировой известностью более 60 лет, продемонстрировал свой многоликий потенциал в различных областях медицины. Лабораторные и экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований последнего десятилетия приоткрыли новую грань этого препарата и зародили надежду на возможность применения этого бигуанида для профилактики и лечения некоторых видов рака. Необходимы крупномасштабные РКИ, которые сформируют доказательную базу его назначения онкологическим пациентам. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (4): e214708.
2. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371 (9612): 569–578.
3. Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes. Facts*. 2019; 12 (1): 103–114.
4. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1566–1576.
5. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H., et al. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26 (4): 1008–1015.
6. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G., et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017; 356: j477.
7. Evans J.M.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br. Med. J.* 2005; 330 (7503): 1304–1305.
8. Liu W., Wang Y., Luo J., et al. Pleiotropic effects of metformin on the antitumor efficiency of immune checkpoint inhibitors. *Front. Immunol.* 2021; 11: 586760.
9. Vancura A., Bu P., Bhagwat M., et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol. Sci.* 2018; 39 (10): 867–878.
10. Kamarudin M.N.A., Sarker M.M.R., Zhou J.-R., Parhar I. Metformin in colorectal cancer: Molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019; 38 (1): 491.
11. Jiao Y., Wang X., Luo Z. Preventive and (neo)adjuvant therapeutic effects of metformin on cancer. London. 2020.
12. Skuli S.J., Alomari S., Gaitsch H., et al. Metformin and cancer, an ambiguous relationship. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (5): 626.
13. Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al. Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction. *Redox Biol.* 2018; 14: 187–197.
14. Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al. Metformin targets mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase to control rate of oxidative phosphorylation and growth of thyroid cancer in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (16): 4030–4043.
15. Cioce M., Pulito C., Strano S., et al. Metformin: metabolic rewiring faces tumor heterogeneity. *Cells*. 2020; 9 (11): 2439.
16. García-Sáenz M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A. Metformin in differentiated thyroid cancer: Molecular pathways and its clinical implications. *Biomolecules*. 2022; 12 (4): 574.
17. Cha J.H., Yang W.H., Xia W., et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic reticulum associated degradation of PD-L1. *Mol. Cell*. 2018; 71 (4): 606–620.
18. Zhang J.-J., Zhang Q.-S., Li Z.-Q., et al. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am. J. Transl. Res.* 2019; 11 (11): 6965–6976.
19. Lu Y., Xin D., Guan L., et al. Metformin downregulates PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IL-6 signaling pathway. *Front. Oncol.* 2021; 11: 762523.
20. Mu Q., Jiang M., Zhang Y., et al. Metformin inhibits proliferation and cytotoxicity and induces apoptosis via AMPK pathway in CD19-chimeric antigen receptor-modified T cells. *OncoTargets Ther.* 2018; 11: 1767–1776.
21. Veeramachaneni R., Yu W., Newton J.M., et al. Metformin generates profound alterations in systemic and tumor immunity with associated antitumor effects. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9 (7): e002773.
22. Xia W., Qi X., Li M., et al. Metformin promotes anticancer activity of NK cells in a P38 MAPK dependent manner. *OncoImmunology*. 2021; 10 (1): 1995999.
23. Chiang C.F., Chao T.T., Su Y.F., et al. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF-KB signaling. *Oncotarget*. 2017; 8 (13): 20706–20718.
24. Liu Q., Tong D., Liu G., et al. Metformin inhibits prostate cancer progression by targeting tumor-associated inflammatory infiltration. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (22): 5622–5634.
25. Oh S., Cho Y.U., Chang M., et al. Metformin decreases 2-HG production through the MYC-PHGDN pathway in suppressing breast cancer cell proliferation. *Metabolites*. 2021; 11 (8): 480.
26. Cuyàs E., Fernández-Arroyo S., Verdura S., et al. Metformin regulates global DNA methylation via mitochondrial one-carbon metabolism. *Oncogene*. 2018; 37 (7): 963–970.
27. Pei H., Guo W., Peng Y., et al. Targeting key proteins involved in transcriptional regulation for cancer therapy: current strategies and future prospective. *Med. Res. Rev.* 2022; 42 (4): 1607–1660.
28. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249.
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
30. El-Ashmawy N.E., Khedr N.F., El-Bahrawy H.A., Abo Mansour H.E. Metformin augments doxorubicin cytotoxicity in mammary carcinoma through activation of adenosine monophosphate protein kinase pathway. *Tumor Biology*. 2017; 39 (5): 1–9.
31. Sonnenblick A., Agbor-Tarh D., Bradbury I., et al. Impact of diabetes, insulin, and metformin use on the outcome of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer: Analysis from the ALTTO phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (13): 1421–1429.

32. Zhao Y, Gong C, Wang Z, et al. A randomized phase II study of aromatase inhibitors plus metformin in pre-treated postmenopausal patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (48): 84224–84236.
33. Nanni O, Amadori D, De Censi A, et al. Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 174 (2): 433–442.
34. Fenn K, Maurer M, Lee S.M., et al. Phase 1 study of erlotinib and metformin in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2020; 20 (1): 80–86.
35. Yam C, Esteva FJ, Patel M.M., et al. Efficacy and safety of the combination of metformin, everolimus and exemestane in overweight and obese postmenopausal patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a phase II study. *Invest. New Drugs*. 2019; 37 (2): 345–351.
36. Alipour S, Abedi M, Saberi A, et al. Metformin as a new option in the medical management of breast fibroadenoma; a randomized clinical trial. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21 (1): 169.
37. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
38. Gong H, Chen Y, Zhou D. Prognostic significance of metformin treatment in endometrial cancer: a meta-analysis. *Pharmazie*. 2020; 75 (8): 401–406.
39. Kitson S.J., Maskell Z., Sivalingam V.N., et al. PRE-surgical metformin in uterine malignancy (PREMIUM): A multi-center, randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (8): 2424–2432.
40. Petchsila K, Prueksaritanond N, Insin P, et al. Effect of metformin for decreasing proliferative marker in women with endometrial cancer: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21 (3): 733–741.
41. Pabona J.M.P, Burnett A.F, Brown D.M., et al. Metformin promotes anti-tumor biomarkers in human endometrial cancer cells. *Reprod. Sci.* 2020; 27 (1): 267–277.
42. Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A, et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021; 50 (9): 102164.
43. Zheng Y, Zhu J, Zhang H, et al. Metformin plus first-line chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of epithelial ovarian cancer: A prospective open-label pilot trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019; 84 (6): 1349–1357.
44. Brown J.R., Chan D.K., Shank J.J., et al. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e133247.
45. Arrieta O, Barrón F, Padilla M.Á.S., et al. Effect of metformin plus tyrosine kinase inhibitors compared with tyrosine kinase inhibitors alone in patients with epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (11): e192553.
46. Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, et al. Addition of metformin to concurrent chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the NRG-LU001 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1324–1332.
47. Eze C, Belka C, Manapov F. Forging a path for metformin use in inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1341–1342.
48. Brancher S, Ribeiro A.E., Toporcov T.N., Weiderpass E. The role of metformin on lung cancer survival: The first systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021; 147 (10): 2819–2836.
49. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
50. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
51. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
52. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021; 23 (2): 211–247.
53. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор). *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (2): 147–155.
54. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol.* 2013; 63 (5): 800–809.
55. Kelkar S, Oyekunle T, Eisenberg A, et al. The association between diabetes and prostate cancer-specific mortality is different in obese and non-obese men after radical prostatectomy: results from the search database. *J. Urol.* 2020; 203 (4S): e562–e563.
56. Drevinskaite M., Patasius A., Kincius M., et al. Retrospective cohort study of androgen deprivation therapy and the risk of diabetes in men with prostate cancer in Lithuania. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045797.
57. Mark M, Klingbiel D, Mey U, et al. Impact of addition of metformin to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with disease progressing while receiving abiraterone treatment (metAb-pro): Phase 2 pilot study. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2019; 17 (2): e323–e328.
58. Alghandour R, Ebrahim M.A., Elshal A.M., et al. Repurposing metformin as anticancer drug: Randomized controlled trial in advanced prostate cancer (MANSMED). *Urol. Oncol.* 2021; 39 (12): 831.e1–831.
59. Pujalte Martin M., Borchiellini D., Thamphya B., et al. TAXOMET: a french prospective multicentric randomized phase II study of docetaxel plus metformin versus docetaxel plus placebo in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2021; 19 (6): 501–509.
60. Bilusic M, Toney N.J., Donahue R.N., et al. A randomized phase 2 study of bicalutamide with or without metformin for biochemical recurrence in overweight or obese prostate cancer patients (BIMET-1). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 10.1038/s41391-022-00492-y.

61. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020; 158 (2): 341–353.
62. You Y.N., Lee L.D., Deschner B.W., Shibata D. Colorectal cancer in the adolescent and young adult population. *JCO Oncol. Pract.* 2020; 16 (1): 19–27.
63. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Ковалева А.Л. и др. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (5): 66–73.
64. Screening for colorectal cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325 (19): 1965–1977.
65. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004; 127 (4): 1044–1050.
66. Higurashi T., Hosono K., Takahashi H., et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (4): 475–483.
67. Zell J.A., McLaren C.E., Morgan T.R., et al. A phase IIa trial of metformin for colorectal cancer risk reduction among individuals with history of colorectal adenomas and elevated body mass index. *Cancer Prev. Res.* 2020; 13 (2): 203–212.
68. Vernieri C., Galli F., Ferrari L., et al. Impact of metformin use and diabetic status during adjuvant fluoropyrimidine-oxaliplatin chemotherapy on the outcome of patients with resected colon cancer: A TOSCA study subanalysis. *Oncologist*. 2019; 24 (3): 385–393.
69. Bragagnoli A.C., Araujo R.L.C., Ferraz M.W., et al. Metformin plus Irinotecan in patients with refractory colorectal cancer: A phase 2 clinical trial. *Br. J. Cancer*. 2021; 124: 1072–1078.
70. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
71. Wang Q.-Li, Santoni G., Ness-Jensen E., et al. Esophageal squamous cell carcinoma in a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 73–78.
72. Wang S., Lin Y., Xiong X., et al. Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: Results of a phase II clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26 (18): 4921–4932.
73. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (5): 53–74.
74. Cheung K.S., Chung K.L., Leung W.K. Chemopreventive effect of metformin on gastric cancer development. *Gut Liver*. 2022; 16 (2): 147–156.
75. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021; 10 (2): 27–35.
76. Murff H.J., Roumie C.L., Greevy R.A., et al. Metformin use and incidence cancer risk: Evidence for a selective protective effect against liver cancer. *Cancer Causes Control*. 2018; 29 (9): 823–832.
77. Cho W.R., Wang C.C., Tsai M.Y., et al. Impact of metformin use on the recurrence of hepatocellular carcinoma after initial liver resection in diabetic patients. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0247231.
78. Elsayed M., Wagstaff W., Behbahani K., et al. Improved tumor response in patients on metformin undergoing yttrium-90 radioembolization segmentectomy for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2021; 44 (12): 1937–1944.
79. <https://www.mnioi.nmicr.ru/klinika-i-otdeleniya/abdominalnoe-otdelenie/opukholi-podzheludochnoy-zhelezy.php?ysclid=l4zy9acfkw325514515>.
80. Shi Y.Q., Zhou X.C., Du P., et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99 (37): e21687.
81. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (12 Suppl 2): iii1–iii105.
82. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (4): 28–35.
83. Łabuzek K., Suchy D., Gabryel B., et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (5): 956–965.
84. Takata F., Dohgu S., Matsumoto J., et al. Metformin induces up-regulation of blood-brain barrier functions by activating AMP-activated protein kinase in rat brain microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433 (4): 586–590.
85. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors – what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir.* 2017; 159 (3): 403–418.
86. Seliger C., Luber C., Gerken M., et al. Use of metformin and survival of patients with high-grade glioma. *Int. J. Cancer*. 2019; 144: 273–280.
87. Seliger C., Genbrugge E., Gorlia T., et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: pooled analysis. *Int. J. Cancer*. 2020; 146 (3): 803–809.
88. Guarnaccia L., Marfia G., Maseroli M.M., et al. Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery: challenges and perspectives of metformin as anti-angiogenic add-on therapy in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (1): 112.
89. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Заболеваемость и смертность. М., 2020.
90. Hamieh L., McKay R.R., Lin X., et al. Effect of metformin use on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2017; 15 (2): 221–229.

91. Fiala O., Ostašov P., Rozsypalová A., et al. Metformin use and the outcome of metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or pazopanib. *Cancer Manag. Res.* 2021; 13: 4077–4086.
92. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur. Urol.* 2017; 71 (1): 96–108.
93. Resnick M.J., Bassett J.C., Clark P.E. Management of superficial and muscle-invasive urothelial cancers of the bladder. *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25 (3): 281–288.
94. Molenaar R.J., Van Hattum J.W., Brummelhuis I.S., et al. Study protocol of a phase II clinical trial of oral metformin for the intravesical treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1–9.
95. Hu J., Chen J.B., Cui Y., et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (30): e11596.
96. Wang Z., Ong W., Shen T., et al. Beyond diabetes mellitus: Role of metformin in non-muscle invasive bladder cancer. *Singap. Med. J.* 2022; 63 (4): 209–213.
97. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today.* gco.iarc.fr/today/home. 24.02.2020.
98. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018). *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (6): 810–816.
99. Tomic T., Botton T., Cerezo M., et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Dis.* 2011; 2 (9): 199.
100. Montaudié H., Cerezo M., Bahadoran P., et al. Metformin monotherapy in melanoma: A pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit. *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2017; 30 (3): 378–380.
101. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6 (1): 1–10.
102. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H.T.J. 2017.
103. Тумян Г.С. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
104. Jiang X.N., Zhang Y., Wang W.G., et al. Alteration of cholesterol metabolism by metformin is associated with improved outcome in type II diabetic patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 608238.
105. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018.
106. Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X., Weiss B.M. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2017; 58 (5): 1265–1267.
107. Zhao J., Zhang Q., Yang Y., et al. High prevalence of thyroid carcinoma in patients with insulin resistance: A meta-analysis of case-control studies. *Aging.* 2021; 13 (8): 22232–22241.
108. He X., Wu D., Hu C., et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodules and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019; 29 (3): 359–367.

Is There a Place for Metformin in the Treatment of Cancer of Various Localization?

E.L. Bueverova, PhD¹, A.O. Bueverov, PhD, Prof.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Alexey O. Bueverov, bcl72@yandex.ru

The aim – to summarize the accumulated data on the potential effects of metformin in the prevention and treatment of malignant neoplasms based on the results of experimental, preclinical and clinical studies of its antitumor activity.

Malignant neoplasms are an urgent problem of our time, second only to cardiovascular diseases in terms of mortality. The risk of developing oncological diseases of various localization is associated with obesity. Currently, problems such as overweight, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM2) partially explain the disappointing forecasts, including with regard to the increase in the number of oncological diseases worldwide. Metformin as a drug which has been known for more than 60 years and to date its role in the treatment and prevention of DM2 is undeniable. Thanks to an active experimental and clinical search, the participation of metformin in the immune response of the body to cancer, in its epigenetic regulation, and the potential possibility of its effect on the tumor microenvironment was revealed.

Conclusion. The antitumor potential of metformin requires further clinical study.

Key words: metformin, cancer, obesity, type 2 diabetes mellitus, treatment

VI Междисциплинарная научная конференция Московского региона 13–14 февраля 2023 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*

Место проведения:
Москва, Новый Арбат, 36
Сайт трансляции: gastromedforum.ru

 **GASTROMEDFORUM**
Подробная информация и регистрация:
www.gastromedforum.ru



Реклама



Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Управления делами Президента Российской Федерации

Итоприда гидрохлорид – прокинетик широких возможностей: данные метаанализов и систематических обзоров

Л.Б. Лазебник, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Леонид Борисович Лазебник, leonid.borisl@gmail.com

Для цитирования: Лазебник Л.Б. Итоприда гидрохлорид – прокинетик широких возможностей: данные метаанализов и систематических обзоров. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 42–46.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-42-46

Итоприда гидрохлорид является эффективным современным прокинетиком, реализующим моторно-эвакуаторную активность полых органов желудочно-кишечного тракта, особенно в верхних его отделах (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1), что подтверждается результатами многоцентровых двойных слепых рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов. Препарат практически лишен нежелательных эффектов, легко переносится и не вступает в конкурентные отношения с препаратами других фармгрупп.

Ключевые слова: *итоприд, итоприда гидрохлорид, прокинетик, функциональная диспепсия, функциональные расстройства органов пищеварения*

Регуляция моторно-эвакуаторной функции полых органов пищеварительной системы осуществляется энтеральной нервной системой – интерстициальными нейромышечными клетками Кахаля, своеобразными пейсмейкерами, мигрирующим миоэлектрическим комплексом, локализующимся в стенке пищеварительной трубки от пищевода до прямой кишки и состоящим из нейронов, образующих ауэрбаховское и мейсснеровское сплетения. Честь открытия этих клеток принадлежит одному из основоположников современной нейробиологии – великому испанскому биологу, лауреату Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1906 г. Сантьяго Рамон-и-Кахалю (Santiago Ramón y Cajal).

Именно запускающий пропульсивную перистальтику мигрирующий миоэлектрический комплекс генерирует высокоамплитудные потенциалы, возникающие в антральном отделе желудка и распространяющиеся далее в дистальном направлении, регулируя секреторную и двигательную активность соответствующего отдела пищеварительного канала. Дисрегуляция прокинетики деятельности выражается либо в акинетической (например, стаз, парез и т.д.), либо в ретрокинетикической форме (например, рвота, гастродуоденальный рефлюкс и т.д.).

Прокинетик итоприда гидрохлорид был впервые разрешен к медицинскому применению в 1995 г. в Японии.

Фармакокинетическое действие итоприда основано на активизации пропульсивной моторики пищеварительной трубки за счет двойного механизма – антагонизма с D2-дофаминовыми рецепторами в хеморецепторной зоне и ингибирования действия ацетилхолинэстеразы. Благодаря специфическому действию на верхние отделы желудочно-кишечного тракта итоприд потенцирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его деградацию, ускоряя опорожнение желудка и оказывая антиэметическое (противорвотное) действие. Итоприд не влияет на концентрацию гастрин в плазме крови [1].

Итоприд оказывает модуляторное влияние на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, повышая уровень соматостатина, мотилина и снижая уровень холецистокинина и адреноректорного гормона, при этом минимально проникая через гематоэнцефалический барьер в головной и спинной мозг.

Итоприд метаболизируется не энзимной системой цитохрома P450 (CYP450), а флавоинзависимой монооксигеназой, то есть итоприд не влияет ни на одну из пяти из CYP-опосредованных реакций в ми-

Воздействие прокинетиков на моторику желудочно-кишечного тракта

Показатель	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд	Тегасерод	Домперидон + омепразол
Давление нижнего пищеводного сфинктера	+	0	++	0	0
Перистальтика пищевода	?	0	+	0	0
Гастроэзофагеальный рефлюкс	+	0	+	0	0
Эвакуация жидкой пищи из желудка	+	+	++	+/-	+
Эвакуация твердой пищи из желудка	+	+	++	+/-	+
Сократимость антрального отдела желудка	+	+	++	+/-	+
Опорожнение желчного пузыря	0	?	+	0	?
Увеличение тонкокишечного транзита после еды	?	0	++	+	0
Увеличение тонкокишечного транзита натощак	+	?	?	+	?
Пропульсивная активность толстой кишки	+/-	0	+	++	0
Толстокишечный транзит	0	0	+	++	0

Примечание. «++» – эффект высокий; «+» – эффект положительный; «+/-» – полный эффект не достигнут; «?» – эффект сомнительный; «0» – эффект отсутствует.

кросомах печени, что подтверждает его минимальную гепатотоксичность, поэтому он не взаимодействует с варфарином, диазепамом, диклофенаком, кетоконазолом, ингибиторами протонной помпы и нифедипином. Чрезвычайно выгодной особенностью итоприда является отсутствие межлекарственного взаимодействия [2].

У здоровых волонтеров итоприд в дозе 100 или 200 мг три раза в день в течение семи дней подряд уменьшал общее (и в меньшей степени проксимальное) изменение объема желудка после еды, но не оказывал значительного влияния на другие моторные и сенсорные функции желудка. При этом транзит по тонкой кишке был быстрее у тех, кто получал итоприд в дозе 200 мг в сутки (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) [3].

Самая высокая концентрация итоприда в плазме (C_{max}) составляла 6,805 мкг/мл при T_{max} 1 час, период полувыведения – 4,022 часа соответственно [4]. Препарат оказывает тонизирующее действие на моторику гладкой мускулатуры всех отделов пищеварительного тракта, стимулирует двигательную активность желудка относительно жидкой и твердой фракций, увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, улучшает гастродуоденальную координацию, ускоряет эвакуацию желудочного содержимого, стимулирует пассаж кишечного содержимого.

Итоприд показан при функциональной диспепсии, тошноте и рвоте функционального, органического, инфекционного происхождения, последствиях лучевой терапии, медикаментозных или вызванных нарушением диеты расстройствах, при желудочно-пищеводном рефлюксе, эзофагите различного происхождения, хроническом запоре, анорексии [5, 6]. В течение последних десятилетий был разработан и предложен к медицинскому применению целый ряд препаратов прокинетического действия (таблица).

Анализ более чем 10 млн пациентов не выявил ни одного случая удлинения интервала Q-T, а при выборке более 1000 больных, получавших итоприд, диарея была отмечена в 0,7% случаев, боль в животе – в 0,3%, головная боль – в 0,3% случаев, иногда отмечалось незначительное повышение уровня пролактина в сыворотке крови [7].

Несмотря на цитируемый библиографический указатель, нам не удалось ознакомиться с каким-либо описанием индуцированной итопридом галактории [8].

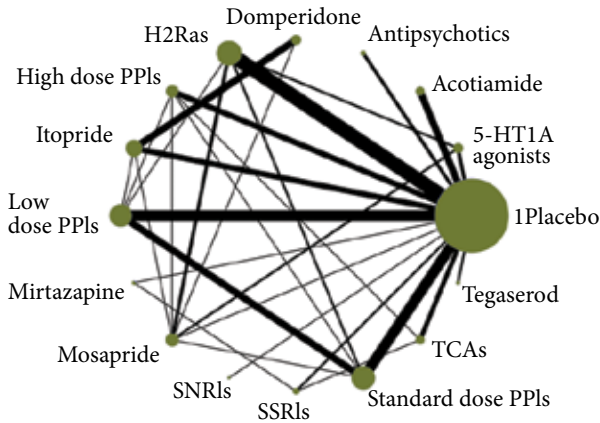
Эффективность итоприда зафиксирована в клинических рекомендациях МЗ РФ.

Итоприд по механизму действия одновременно является антагонистом дофаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.

Результаты крупного РКИ показали, что через восемь недель лечения итопридом в дозировках 50, 100 и 200 мг три раза в сутки клинические симптомы диспепсии полностью исчезли (или значительно ослабли) соответственно у 57, 59 и 64% больных [12].

Эффективность итоприда подтверждена и в других исследованиях, проведенных в том числе в России. Клинические рекомендации Минздрава указывают, что метаанализ девяти РКИ, включавших 2620 больных с функциональной диспепсией, свидетельствует о достоверно более высокой эффективности итоприда в отношении улучшения общего состояния, уменьшения тяжести в эпигастральной области после еды и раннего насыщения. Частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в группах итоприда и плацебо (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 1) [9].

Убедительно продемонстрирована эффективность итоприда у больных со сложными и сочетанными моторно-кинетическими расстройствами желудочно-кишечной моторики у взрослых [10].



Примечание. H2RAs – H2 receptor agonists; PPIs – proton pump inhibitors; SNRIs – serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors; 5-HT1A – agonists-5-HT1A agonist receptors; синим цветом обозначена эффективность препарата.

Рис. 1. Доказанная эффективность итоприда по отношению к плацебо

Возможность длительного приема без побочных эффектов и хорошие результаты терапии выгодно отличают итоприд от других прокинетики [11]. И хотя восьминедельное пилотное контролируемое исследование у пациентов с функциональной диспепсией, получавших итоприд, не показало более значимых результатов по сравнению с плацебо, именно у этих больных наблюдалось значительно более выраженное улучшение симптоматики [12]. И.Г. Никитин и А.А. Алиева продемонстрировали высокие эффекты препарата итоприд производства фармкомпании «Северная Звезда» [13].

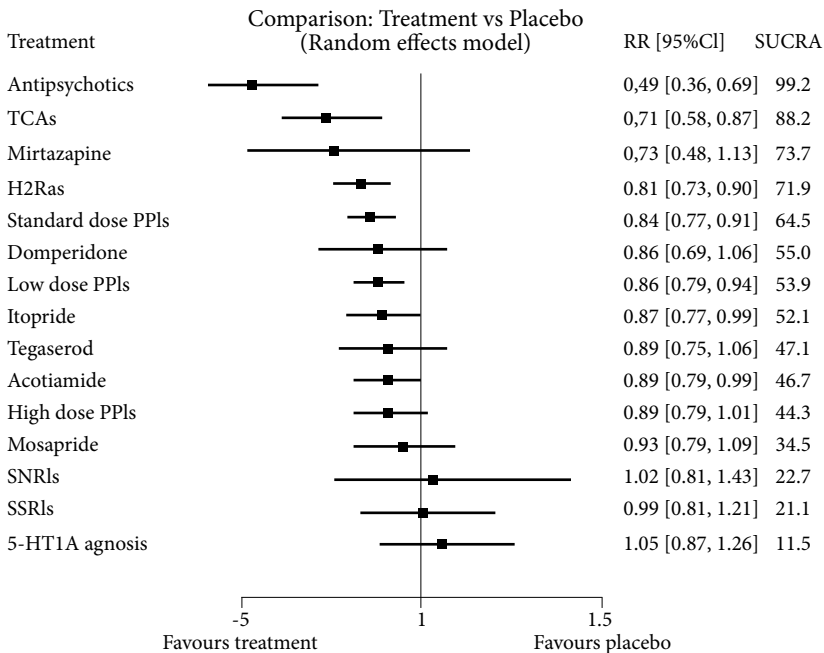


Рис. 2. Рандомизированная эффективность итоприда в сравнении с плацебо

Достаточно высока эффективность итоприда при гастроэзофагеальном рефлюксе. У больных бронхиальной астмой с рефлюксом итоприд повышает первоначально сниженный тонус пищеводного сфинктера и способствует таким образом уменьшению микроаспирации в бронхи содержимого желудка [14, 15].

Уменьшение ощущения изжоги и «кома в горле» было более значимым в группе лиц, получавших лансопризол в комбинации с итопридом, нежели у тех, кто получал только лансопризол. И хотя итоприд не показал каких-либо преимуществ в виде значительного улучшения симптоматики рефлюкса по сравнению с монотерапией лансопризолом, он способствовал ускорению купирования симптомов. Исследователи считают, что итоприд можно рассматривать в качестве вторичного аддитивного агента при назначении ингибиторов протонной помпы пациентам с гастроэзофагеальным рефлюксом [16].

Комбинация итоприда с ингибиторами протонной помпы и урсодезоксихолевой кислотой была предложена еще в 2012 г. При необходимости в назначении прокинетики все чаще отдается предпочтение итоприду гидрохлориду, препарату с комбинированным механизмом действия, который отличается от других прокинетики своей безопасностью и отсутствием серьезных побочных эффектов [17, 18].

У больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), страдающих избыточным весом или ожирением, оценивали не только клиническую выраженность симптоматики ГЭРБ, но и результаты инструментальных методов обследования – эзофагогастроуденоскопии, суточной рН-импедансометрии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также проводили психометрическое тестирование. Препаратами выбора для лечения ГЭРБ у больных с избыточным весом и ожирением были названы мультитаргетные молекулы – итоприда гидрохлорид, урсодезоксихолевая кислота и ребамипид [19].

Тридцатидневная терапия итопридом у пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим *Helicobacter*-ассоциированным гастритом способствовала уменьшению клинических и эндоскопических симптомов, характерных для диабетического гастропараеза [20, 21].

Метаанализ показал, что альфа-липоевая кислота в сочетании с прокинетики агентами и, в частности, с итопридом без каких-либо побочных реакций может значительно ускорить опорожнение желудка и снизить уровень сывороточного мотилина и гастрина [22].

Комбинированная схема терапии, включающая итоприд, рекомендуется пациентам с билиарным гастритом [23].

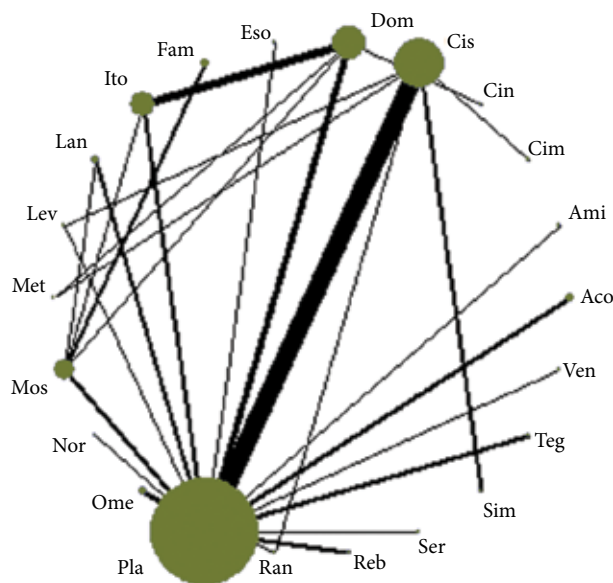
Важное значение придается эффективности итоприда при ковидных и постковидных расстройствах [24–26].

Добавление итоприда может привести к снижению потребности в использовании слабительных у паллиативных пациентов с хроническим запором [27]. Рандомизированное двойное слепое исследование моторики желудка и кишечника с помощью методов двухмерной ультразвуковой диагностики и сцинтиграфии (прикроватные исследования) у больных с нарушением двигательных и речевых функций, находящихся в палатах интенсивного наблюдения, показало статистически достоверную высокую эффективность итоприда по сравнению с метоклопрамидом для улучшения процессов переваривания и усвоения пищи [28].

Рандомизированное изучение показателей выживаемости тяжелых больных, умирающих от цирротического асцита с гепаторенальным синдромом, выявило лучшие показатели по отношению к развитию спонтанного бактериального перитонита у группы лиц, получавших комбинацию антибиотика норфлоксацина и прокинетики итоприда для вторичной профилактики этого тяжелейшего состояния, нежели в группе больных, получавших только норфлоксацин [29].

В заключение приводим данные двух систематических обзоров и сетевой метаанализа.

Первый из них включал данные 71 рандомизированного клинического исследования с участием более 19 000 человек. Рисунки 1 и 2 демонстрируют эффективность итоприда по отношению к плацебо (наряду с рядом препаратов других фармгрупп) [30]. Последний систематический обзор и сетевой метаанализ указывают на достаточную эффективность итоприда при лечении функциональной диспепсии (рис. 3) [31]. ●



Примечание. Сетевая карта для сравнения различных вмешательств: Aco – акотиамид; Ami – амитриптилин; Cim – циметидин; Cin – цинитаприд; Cis – цизаприд; Dom – домперидон; Eso – эзомепразол; Fam – фамотидин; Ito – итоприд; Lan – лансопризол; Lev – левосульпирид; Met – метоклопрамид; Mos – мосаприд; Nor – нортриптилин; Ome – омепразол; Pla – плацебо; Ran – ранитидин; Reb – ребамипид; Ser – сертралин; Sim – симетикон; Teg – тегасерод; Ven – венлафаксин; синим цветом обозначена эффективность препарата.

Рис. 3. Эффективность итоприда по отношению к плацебо при лечении функциональной диспепсии

Литература

- Maneerattanaporn M., Chang L., Chey W.D. Emerging pharmacological therapies for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011; 40 (1): 223–243.
- Mushiroda T., Douya R., Takahara E., et al. The involvement of flavin-containing monooxygenase but not CYP3A4 in metabolism of itopride hydrochloride, a gastroprokinetic agent: comparison with cisapride and mosapride citrate. *Drug Metabol. Dispos.* 2000; 28: 1231–1237.
- Choung R.S., Talley N.J., Peterson J., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itopride (100 and 200 mg three times daily) on gastric motor and sensory function in healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19 (3): 180–187.
- Bhatia M., Dass R., Rath G. RP-HPLC bioanalytical method of itopride hydrochloride for determination and its pharmacokinetic applications. *Res. J. Pharm. Technol.* 2022; 15 (9): 4012–4016.
- Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и возможности применения нового прокинетики итоприда в их лечении. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (12): 8–12.
- Звягинцева Т.Д. Патогенетически обоснованная стратегия лечения ФГИР: фокус на прокинетики. *Гастроэнтерология.* 2020; 1 (55): 18–20.
- Talley N.J., Tack J., Ptak T., et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008; 57: 740–746.
- Mei L.I. One case of galactorrhoea induced by itopride hydrochloride tablets. *Chinese J. Pharmacovigilance.* 2018; 15 (6): 374.
- Клинические рекомендации МЗ РФ «Гастрит и дуоденит». Возрастная категория: взрослые. 2021.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021; 8: 5–117.
- Вахрушев Я.М., Бусыгина М.С., Ополонский Д.В. Лечение больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 3 (175): 47–53.

12. Carbone F, Vandenberghe A., Holvoet L., et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022; 34 (8): e14337.
13. Никитин И.Г., Алиева А.М. Итоприд как ключевой элемент лечения функциональной (неязвенной) диспепсии у взрослых. *Лечебное дело.* 2022; 2: 93–98.
14. Нурмагомаева З.С. Бронхиальная астма и желудочно-пищеводный рефлюкс. *Дневник Казанской медицинской школы.* 2020; 2: 17–20.
15. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Гнутов А.А. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс: современное состояние проблемы. *Медицинский алфавит.* 2020; 37: 11–16.
16. Chun B.J., Lee D.S. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013; 270 (4): 1385–1390.
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Эффективная фармакотерапия.* 2012; 26: 18–23.
18. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А. и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (резолуция экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 29 (6): 7–14.
19. Тихонов С.В. и др. Мультиадресная терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. *Медицинский алфавит.* 2021; 6: 8–13.
20. Шкляев А.Е., Казарин Д.Д., Горбунов Ю.В. Эффективность прокинетика итоприда при сахарном диабете 2 типа. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 9 (181): 35–39.
21. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Желудочно-кишечные осложнения пациентов с сахарным диабетом: вопросы диагностики и лечения. *Лекарственный вестник.* 2018; 12 (2): 14–22.
22. Yao J., Peng B., Shi X.-Y., et al. Efficacy and safety of α -lipoic acid combined with prokinetic agents in the treatment of diabetic gastroparesis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2019; 12 (10): 12113–12122.
23. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2002; 6 (5): 244–251.
24. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 7 (179): 4–51.
25. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 40 (3): 39–44.
26. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (3): 120–152.
27. Dzierzanowski T., Kozlowski M. Itopride increases the effectiveness of the management of opioid-induced constipation in palliative care patients: an observational non-interventional study. *Arch. Med. Sci.* 2019; 18 (5): 1271–1278.
28. Elmokadem E.M., El Borolossy M., Bassiouny A.M., et al. The efficacy and safety of itopride in feeding intolerance of critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomized, double-blind study. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 1–13.
29. Younes A.Y.M., Abd-Elsalam S., Attia G.F., Shehata M.A.H. Norfloxacin with itopride versus norfloxacin alone in secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized trial. *Egypt. Liver J.* 2021; 11 (1): 1–7.
30. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J., et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021; 53 (1): 8–21.
31. Liang L., Yu J., Xiao L., Wang G. Comparative efficacy of various pharmacological interventions in the treatment of functional dyspepsia: a network meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2022; 67 (1): 187–207.

Itopride Hydrochloride – a Broad-Based Prokinetic: Data from Meta-Analyses and Systematic Reviews

L.B. Lazebnik, PhD, Prof.

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

Contact person: Leonid B. Lazebnik, leonid.borisl@gmail.com

Itopride hydrochloride is an effective modern prokinetic that implements motor-evacuation activity of the hollow organs of the gastrointestinal tract, but mainly in its upper parts (the level of credibility of recommendations – B, the level of reliability of evidence – 1), which is confirmed by the results of multicenter double-blind randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses. The drug is practically devoid of undesirable effects, is easily tolerated and does not enter into competitive relations with drugs of other pharmaceutical groups.

Key words: *itopride, itopride hydrochloride, prokinetic, functional dyspepsia, functional disorders of the digestive system*



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО

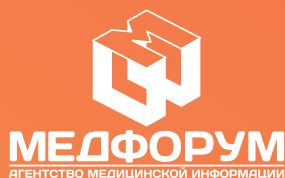
СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ
МОСКОВСКОЙ И КАЗАНСКОЙ
ШКОЛ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Реклама

5 АПРЕЛЯ 2023

ТРАНСЛЯЦИЯ НА САЙТЕ
UMEDP.RU/CONF-ILB

МОСКВА-КАЗАНЬ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ИСКУССТВО
ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНОГО

Хроническая гипергликемия как фактор поддержания метаболического гомеостаза *Helicobacter pylori* при сахарном диабете

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

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

Для цитирования: Маев И.В., Решетняк В.И. Хроническая гипергликемия как фактор поддержания метаболического гомеостаза *Helicobacter pylori* при сахарном диабете. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-48-52

Helicobacter pylori встречается практически у половины людей земного шара. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) *H. pylori* выявляется более часто, чем в общей популяции, что сопровождается значительным увеличением риска развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Наряду с этим у пациентов с СД выявлена более низкая эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. У пациентов с СД отмечается взаимосвязь более высокой частоты выявляемости *H. pylori* и более низкой эффективности эрадикационной терапии с уровнем хронической гипергликемии. Точные механизмы этих явлений неизвестны. Авторы высказывают предположение о том, что у пациентов с СД бактерия *H. pylori*, вероятнее всего, использует для своей жизнедеятельности как аминокислоты, так и глюкозу. Гипотеза позволяет объяснить взаимосвязь хронической гипергликемии с повышенной частотой выявляемости *H. pylori*, а также понять механизмы, которые способствуют улучшению выживаемости этой бактерии у пациентов с СД при проведении эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *H. pylori*, сахарный диабет, гликированный гемоглобин А (HbA1c), эрадикация *H. pylori*, аминокислоты и глюкоза в качестве нутриентов для *H. pylori*

Прошло 40 лет с момента описания *Helicobacter pylori* в качестве патогена при развитии хронического активного и атрофического гастрита, язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка [1–4]. Эта бактерия встречается практически у половины населения земного шара [4, 5]. В недавно опубликованном исследовании выявлено, что в России инфицировано около 40% населения, причем с возрастом распространенность *H. pylori* увеличивается [6]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) *H. pylori* выявляется более часто, чем в общей популяции [7–9]. Это сопровождается значительным увеличением риска развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [7, 9, 10]. Наряду с этим в научной литературе имеются работы, в которых рассмотрена обратная ситуация – частота встречаемости СД 2-го типа (СД2) у *H. pylori*-положительных пациентов [11, 12]. Однако связь между инфекцией *H. pylori* и риском

развития СД2 остается спорной и неоднозначной. Так, в проспективном когортном исследовании, проведенном С.У. Jeon и соавт., было показано, что инфекция *H. pylori* коррелирует с высоким риском развития СД2 [13]. Аналогично на основании проведенного метаанализа К. Mansori и соавт. высказывают предположение, что *H. pylori* может выступать в качестве одного из факторов риска развития СД2 [9]. Напротив, в других исследованиях сообщается, что *H. pylori* никак не связана ни с инсулинорезистентностью, ни с распространенностью СД2 [14, 15]. Данные Т. Tamura и соавт. свидетельствуют о том, что инфекция восточноазиатского CagA-позитивного *H. pylori* не является фактором риска развития СД2 [16]. При этом у пациентов с СД 1-го типа (СД1) и СД2 успешные показатели эрадикации *H. pylori* составляют 62 и 50% соответственно, что намного ниже, чем у лиц, не страдающих этими двумя формами заболевания [17–20]. Низкая эффективность

эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с СД представлена во многих работах [21–23].

Выявлена четкая взаимосвязь более высокой частоты выявляемости *H. pylori* у пациентов с СД и более низкой эффективности эрадикационной терапии у них с уровнем гипергликемии [8, 11, 23]. Неконтролируемый диабет с развитием хронической гипергликемии приводит к ряду метаболических изменений [24]. В свою очередь, хроническая гипергликемия приводит к повышенной восприимчивости пациентов с СД к инфекционным агентам [8, 24]. Точные механизмы, которые связывают хроническую гипергликемию с повышенной частотой выявляемости *H. pylori*, а также механизмы, которые способствуют улучшению выживаемости этой бактерии у пациентов с СД при проведении эрадикационных мероприятий, остаются неизвестными. Понимание того, как связаны хроническая гипергликемия и поддержание метаболического гомеостаза *H. pylori* для ее жизнедеятельности и размножения у пациентов с СД, имеет важное научное и практическое значение.

Предлагается рассмотреть один из возможных гипотетических механизмов влияния хронической гипергликемии на повышенную частоту выявляемости *H. pylori*; возможные метаболические изменения в бактериальной клетке в условиях хронической гипергликемии; значение контроля гипергликемии для результатов эрадикационной терапии.

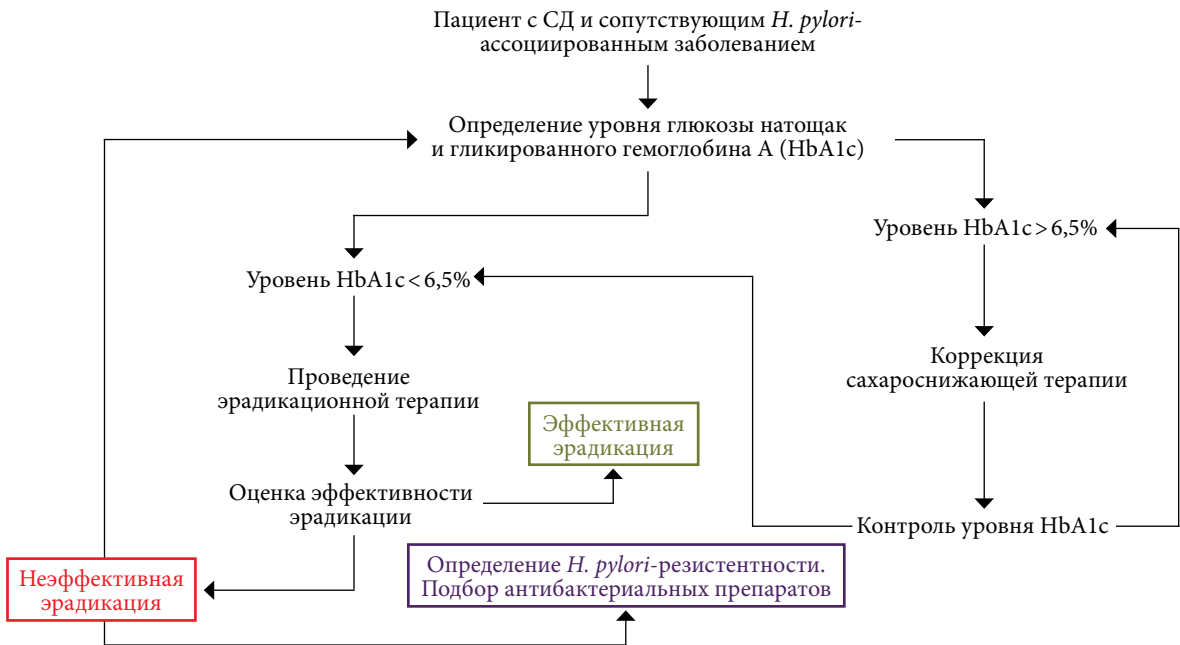
Известно, что *H. pylori* колонизирует слизистую оболочку желудка. Чтобы установить долгосрочную колонизацию, бактерия должна адаптироваться к питательным условиям, которые существуют в месте ее обитания. Удивительно, но мало кто обращает внимание на предпочтительные источники питательных веществ и энергии для жизнедеятельности, роста и размножения *H. pylori* и никто не рассматривает изменения источников пищевых ингредиентов и энергии для *H. pylori*, которые могут возникать у пациентов с СД. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что для жизнедеятельности, роста и размножения *H. pylori* использует аминокислоты и карбоновые кислоты, которые в достаточном количестве образуются в желудке в результате гидролиза пищевых белков [25–27]. *H. pylori* катаболизирует большое количество аминокислот, наиболее существенными из которых являются аланин, аргинин, аспарагин, аспарат, глутамат, глутамин, пролин и серин [25, 28, 29]. *H. pylori* также может катаболизировать фумаровую, яблочную и молочную кислоты [28, 30]. Аминокислоты и карбоновые кислоты при этом выступают в качестве источников углерода, азота и энергии.

Бактерия *H. pylori* практически не зависит от сахаров, таких как глюкоза [25–27]. Однако известно, что глюкоза является одним из важнейших углеводов, который используется для жизнедеятельности многими микроорганизмами, в том числе и обитающими в пищеварительной системе. Более того, А. Wang и соавт. [31] считают, что глюкоза играет ключевую роль в исходе бактериальной инфекции у человека. Встает вопрос: а может ли *H. pylori* использовать глю-

козу в качестве пластического и энергетического материала? Исследования, проведенные в 90-е гг. прошлого столетия и позже, указывают на то, что *H. pylori* имеет ферментные системы, способные утилизировать углеводы, в частности D-глюкозу [32, 33]. Эти данные свидетельствуют о том, что бактерия *H. pylori* в своем эволюционном, филогенетическом развитии и приспособлении к жизнедеятельности и размножению в желудке не только приобрела возможность перестроить свой метаболизм для использования аминокислот в качестве пластического и энергетического материала, но и, вероятнее всего, сохранила возможность использовать для своей жизнедеятельности и углеводы (как многие бактерии микробиома человека). Имеются экспериментальные данные, показывающие, что добавление глюкозы в питательную среду при выращивании *H. pylori* усиливает ее рост [23].

Хроническая гипергликемия у пациентов с СД включает компенсаторные механизмы, направленные на нормализацию уровня глюкозы крови. Для выведения избытка глюкозы у пациентов с СД и хронической гипергликемией, вероятнее всего, включается не пищеварительная (выделительная) функция слизистой оболочки желудка. Это приводит к тому, что у пациентов с СД и хронической гипергликемией *H. pylori* получает преимущества для своего роста, размножения и выживания, так как может использовать для своей жизнедеятельности не только аминокислоты, но и имеющуюся в избытке у пациентов с СД глюкозу. Высказанное предположение позволяет объяснить более частое, чем в общей популяции, выявление *H. pylori* у пациентов с СД.

Исходя из этого предположения (гипотезы), можно объяснить и данные по более низкой эффективности эрадикационной терапии у пациентов с СД. Схемы эрадикации *H. pylori* содержат антибактериальные препараты (кларитромицин, метронидазол, препараты висмута и др.) и препараты, снижающие выработку соляной кислоты. Применение антисекреторных препаратов направлено на создание оптимальных условий для кислотозависимых антибактериальных средств [34, 35]. Данные, представленные в недавних работах, свидетельствуют о том, что определение рН желудочного сока чрезвычайно важно при проведении эрадикации *H. pylori* [34, 35]. При этом антисекреторные препараты оказывают на *H. pylori* двойное воздействие с противоположным эффектом. Повышение рН в желудке является благоприятным фактором для жизнедеятельности *H. pylori*. Но при этом они лишают *H. pylori* питательных веществ. В желудке под воздействием соляной кислоты происходит денатурация пищевых белков и начинается их гидролиз ферментами желудочного сока пепсином и гастриксином. В результате образуются олигопептиды различной длины и определенное количество аминокислот, которые *H. pylori* и использует для своей жизнедеятельности. Прием ингибиторов протонной помпы приводит к резкому снижению денатурации пищевых белков. Как следствие, значительно снижается скорость гидролиза белков. В результате в желудке практически не образуются аминокислоты, необходимые



Алгоритм мониторинга и целенаправленной коррекции уровня гликированного гемоглобина А у пациентов с СД и *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями

для поддержания жизнедеятельности *H. pylori*. Отсутствие питательных веществ и прием пациентами антибактериальных препаратов приводят либо к гибели микроорганизма, либо к переходу его в покоящуюся (дормантную) форму [36]. Второе при мощной антибактериальной терапии встречается редко. Хроническая гипергликемия при СД и развивающийся дефицит аминокислот при проведении эрадикационной терапии приводят к тому, что *H. pylori* может и начинает использовать в качестве энергетического и пластического материала глюкозу. Вероятно, такой механизм и позволяет этому микроорганизму успешно переживать экстремальные условия эрадикации. Но происходить это может только при наличии хронической гипергликемии. То есть выживаемость *H. pylori* в экстремальных условиях эрадикации должна зависеть от уровня и длительности гипергликемии. Чем дольше период гипергликемии с высоким ее уровнем, тем больше вероятность у *H. pylori* пережить экстремальные условия эрадикации. Хроническую гипергликемию можно оценить с помощью уровня гликированного гемоглобина А (HbA1c) в крови. Уровень HbA1c является результатом ферментативного гликозилирования гемоглобина с образованием связи между глюкозой и свободной N-концевой аминогруппой пролина в β-цепи гемоглобина. Показатель играет важную роль в мониторинге динамики уровня глюкозы в крови у пациентов с СД и для оценки эффективности приема гипогликемических препаратов [37]. В 2011 г. Всемирная организация здравоохранения официально рекомендовала значения HbA1c ≥ 6,5% в качестве диагностической пороговой точки для СД [38]. Этот показатель отражает интегрированный уровень глюкозы в крови за послед-

ние три-четыре месяца [39]. Связь между инфекцией *H. pylori* и HbA1c у пациентов с СД была подтверждена во многих исследованиях [37, 40]. Уровни гликированного гемоглобина А были у пациентов с СД и инфекцией *H. pylori* достоверно выше, чем у пациентов с СД и без инфекции *H. pylori* (WMD = 0,50, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,72; p < 0,001) [37]. При анализе подгрупп по подтипу СД была выявлена корреляция между инфекцией *H. pylori* и повышенным уровнем HbA1c при СД1 (I2 = 74%, p < 0,001; WMD = 0,46; 95% ДИ 0,12–0,80) и при СД2 (I2 = 90%, p < 0,001; WMD = 0,59; 95% ДИ 0,28–0,90; p < 0,001) [37]. В диссертационной работе Л.Г. Бектемировой, выполненной под руководством академика РАН И.В. Маева и профессора А.М. Мкртумяна, уровень HbA1c использовали для оценки эффективности приема гипогликемических препаратов у 83 пациентов с СД2 и *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями на фоне проведения эрадикационной терапии [41]. Было показано, что у 62 пациентов из 83 обследованных уровень HbA1c достиг целевого (< 6,5%), в то время как у 21 больного оставался повышенным. Это означает, что, несмотря на прием гипогликемических препаратов, уровень гипергликемии сохранялся у этих пациентов как минимум два-три месяца. Именно у этих пациентов, не достигших целевого уровня HbA1c, отмечалась достоверно (p < 0,017) более низкая эффективность эрадикационной терапии по сравнению с группой пациентов, у которых был достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина А. Полученные Л.Г. Бектемировой данные косвенным образом указывают на то, что бактерия *H. pylori*, вероятнее всего, «воспользовалась» хронической гипергликемией для своего выживания в экстремальных условиях эрадикации.

По данным С.Н. Tseng, использование инсулина для нормализации уровня глюкозы в крови у пациентов с СД2 значительно повышает частоту эрадикации *H. pylori* по сравнению с больными СД без инсулина [20]. Более высокая эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов с СД2 при использовании инсулина предполагает, что у этих пациентов на фоне инсулинотерапии, вероятнее всего, происходила нормализация уровня глюкозы в крови, что скорее всего и приводило к повышению эффективности эрадикации *H. pylori*.

Заключение

Имеющиеся литературные данные позволяют высказать следующую гипотезу: у пациентов с СД бактерия *H. pylori*, вероятнее всего, использует для своей жизнедеятельности как аминокислоты, так и глюкозу. Гипотеза позволяет объяснить высокую частоту выявляе-

мости *H. pylori* у пациентов с СД, а также более низкую эффективность у них эрадикационной терапии. Безусловно, эта гипотеза требует дальнейших подтверждений с использованием биохимических, микробиологических, молекулярно-генетических и других методов исследования. Необходимо проведение дальнейших многоцентровых исследований, направленное на подтверждение высказанной гипотезы. Но если эта гипотеза верна, то, прежде чем проводить эрадикацию *H. pylori* у пациентов с СД, необходимы обязательное мониторирование и целенаправленная коррекция уровня глюкозы крови и HbA1c по алгоритму, представленному на схеме (рисунок). Следование данному алгоритму имеет важное практическое значение как для контроля гликемии, так и для достижения успеха эрадикационной терапии. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; 71: 1724–1762.
2. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21.
3. Li J., Perez-Perez G.I. *Helicobacter pylori* the latent human pathogen or an ancestral commensal organism. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 609.
4. Reshetnyak V.I., Burmistrov A.I., Maev I.V. *Helicobacter pylori*: commensal, symbiont or pathogen? *World J. Gastroenterol.* 2021; 27: 545–560.
5. Mezmale L., Coelho L.G., Bordin D., Leja M. Review: epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020; 25 (1): e12734.
6. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
7. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010; (1): 77–79.
8. Abd-El-Kareem Younus H., Alkabeer A.M.M., Nuser M.M., et al. Study of the relation between glycemic control in Egyptian patients with type-2 diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Multidiscip. Res. Dev.* 2018; 5: 249–256.
9. Mansori K., Moradi Y., Naderpour S., et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20: 77.
10. Kouitcheu Mabeku L.B., Noundjeu Ngamga M.L., Leundji H. *Helicobacter pylori* infection, a risk factor for type 2 diabetes mellitus: a hospital-based cross-sectional study among dyspeptic patients in Douala-Cameroon. *Sci. Rep.* 2020; 10: 12141.
11. Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glyated hemoglobin levels. *J. Infect. Dis.* 2012; 205: 1195–1202.
12. Han X., Li Y., Wang J., et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016; 32: 95–101.
13. Jeon C.Y., Haan M.N., Cheng C., et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 520–525.
14. Howard B.V., Best L., Comuzzie A., et al. C-reactive protein, insulin resistance, and metabolic syndrome in a population with a high burden of subclinical infection: insights from the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GOCADAN) study. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2312–2314.
15. Lutsey P.L., Pankow J.S., Bertoni A.G., et al. Serological evidence of infections and type 2 diabetes: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Diabet. Med.* 2009; 26: 149–152.
16. Tamura T., Morita E., Kawai S., et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. *Springerplus*. 2015; 4: 602.
17. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70 (1): 40–54.
18. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (2): 35–42.
19. Selinger C., Robinson A. *Helicobacter pylori* eradication in diabetic patients: still far off the treatment targets. *South Med. J.* 2010; 103: 975–976.
20. Tseng C.H. Diabetes, insulin use and *Helicobacter pylori* eradication: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 46.
21. Маев И.В., Мкртумян А.М., Бектемирова Л.Г. и др. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (2): 209–215.

22. Zhou X., Zhang C., Wu J., Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013; 99: 200–208.
23. Sheu S.M., Cheng H., Kao C.Y., et al. Higher glucose level can enhance the *H. pylori* adhesion and virulence related with type IV secretion system in AGS cells. *J. Biomed. Sci.* 2014; 21: 96.
24. Chávez-Reyes J., Escárcega-González C.E., Chavira-Suárez E., et al. Susceptibility for some infectious diseases in patients with diabetes: the key role of glycemia. *Front. Public Health.* 2021; 9: 559595.
25. Mendz G.L., Hazell S.L. Aminoacid utilization by *Helicobacter pylori*. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1995; 27: 1085–1093.
26. Kelly D.J. The physiology and metabolism of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Adv. Microb. Physiol.* 1998; 40: 137–189.
27. Marais A., Mendz G.L., Hazell S.L., Mégraud F. Metabolism and genetics of *Helicobacter pylori*: the genome era. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1999; 63: 642–674.
28. Lee W.C., Goh K.L., Loke M.F., Vadivelu J. Elucidation of the metabolic network of *Helicobacter pylori* J99 and Malaysian clinical strains by phenotype microarray. *Helicobacter.* 2017; 22: e12321.
29. Nagata K., Nagata Y., Sato T., et al. L-Serine, D- and L-proline and alanine as respiratory substrates of *Helicobacter pylori*: correlation between *in vitro* and *in vivo* amino acid levels. *Microbiology (Reading, Engl).* 2003; 149: 2023–2030.
30. Iwatani S., Nagashima H., Reddy R., et al. Identification of the genes that contribute to lactate utilization in *Helicobacter pylori*. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e103506.
31. Wang A., Huen S.C., Luan H.H., et al. Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation. *Cell.* 2016; 166: 1512–1525.
32. Mendz G.L., Hazell S.L., Burns B.P. Glucose utilization and lactate production by *Helicobacter pylori*. *J. Gen. Microbiol.* 1994; 139: 3023–3028.
33. Som S., De A., Banik G.D., et al. Mechanisms linking metabolism of *Helicobacter pylori* to (18)O and (13)C-isotopes of human breath CO₂. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10936.
34. Ho C.Y., Liu T.W., Lin Y.S., et al. Factors affecting the intraluminal therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Microorganisms.* 2022; 10: 415.
35. Wang Y.C., Chen Y.P., Ho C.Y., et al. The impact of gastric juice pH on the intraluminal therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1852.
36. Reshetnyak V.I., Reshetnyak T.M. Significance of dormant forms of *Helicobacter pylori* in ulcerogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 4867–4878.
37. Chen J., Xing Y., Zhao L., Ma H. The association between *Helicobacter pylori* infection and glycated hemoglobin A in diabetes: a meta-analysis. *J. Diabetes Res.* 2019; 2019: 3705264.
38. Mbanya J.C., Henry R.R., Smith U. Presidents' statement on WHO recommendation on HbA1c for diabetes diagnosis. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2011; 93: 310–311.
39. Buell C., Kermah D., Davidson M.B. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2233–2235.
40. Akın S., Erdem M.E., Kazan S., Aliustaoğlu M. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and glycemic regulation in type 2 diabetic patients. *Nobel Med.* 2014; 10: 32–35.
41. Бектемирова Л.Г., Мкртумян А.М., Рымарева Е.А. и др. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от уровня гликозилированного гемоглобина. *Медицинский вестник МВД.* 2022; 4 (119): 27–31.

Chronic Hyperglycemia as a Factor in Maintaining the Metabolic Homeostasis of *Helicobacter pylori* in Diabetes Mellitus

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

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

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

Helicobacter pylori (*H. pylori*) occurs in almost half of the world's people. It has been shown that in patients with diabetes mellitus (DM), *H. pylori* is detected more often than in the general population, which is accompanied by a significant increase in the risk of developing *H. pylori*-associated diseases. Along with this, low efficacy of eradication therapy of *H. pylori* infection was revealed in patients with DM. In patients with DM, there is a correlation between a higher frequency of *H. pylori* detection and a lower efficacy of eradication therapy from the level of chronic hyperglycemia. The exact mechanisms of these phenomena are unknown. The authors make a hypothetical assumption that in patients with diabetes mellitus, the *H. pylori* bacterium most likely uses both amino acids and glucose for its vital activity. The hypothesis allows us to explain the relationship of chronic hyperglycemia with an increased frequency of *H. pylori* detection, as well as to understand the mechanisms that contribute to improving the survival of this bacterium in patients with DM during eradication therapy.

Key words: *H. pylori*, diabetes mellitus, glycated hemoglobin A (HbA1c), *H. pylori* eradication, amino acids and glucose as nutrients for *H. pylori*



**МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
ВЕСЕННИЙ СЕЗОН**

**26–27
АПРЕЛЯ
2023**



Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru



¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России?

Н.В. Бакулина, д.м.н., проф.¹, И.В. Савилова, к.м.н.¹,
М.Н. Кондакова, д.м.н., проф.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.²⁻⁴

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Бакулина, natalya.bakulina@szgmu.ru

Для цитирования: Бакулина Н.В., Савилова И.В., Кондакова М.Н., Бордин Д.С. Следует ли рекомендовать применение рифабутина и рифампицина для эрадикации *Helicobacter pylori* в России? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 54–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-54-59

Растущая резистентность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к антимикробным препаратам привела к снижению эффективности схем эрадикации, включающих кларитромицин, левофлоксацин и метронидазол. После неудачных попыток эрадикации целесообразно выбирать схему лечения, основанную на анализе чувствительности микроорганизма. При недоступности бактериологического и ПЦР-тестирования резистентности, а также в качестве терапии «спасения» консенсус Маастрихт VI предлагает использовать тройную терапию с рифабутином. Среди группы рифампицина наиболее часто используют в РФ два препарата – рифампицин и рифабутин. Препараты отличаются по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакоэкономическим показателям. В статье в дискуссионном ракурсе рассмотрена возможность назначения схем лечения, содержащих рифабутин и рифампицин, в условиях их широкого применения в России для лечения туберкулеза в качестве препаратов первой линии. Чувствительность к рифампицину является ключевым фактором, определяющим эффективность стандартизированных схем лечения туберкулеза. В России частота зарегистрированных пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза в 2021 г. составила 30,8% среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом. Особое внимание в статье уделено оценке риска роста резистентности среди микобактерий и других патогенов, природно чувствительных к группе рифампицина на фоне применения схем эрадикации *H. pylori*, фармакокинетическим межлекарственным взаимодействиям препаратов, потенциальным побочным эффектам и возможным последствиям внедрения рифабутин-содержащих схем – «параллельному ущербу».

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Маастрихт VI, лечение *H. pylori*, рифабутин-содержащая схема, терапия «спасения», рифабутин, рифампицин, туберкулез, микобактерия туберкулеза

В сентябре 2022 г. опубликован консенсус Маастрихт VI (Флоренция), в котором пересмотрена стратегия диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* [1]. В новой редакции консенсуса Маастрихт впервые подробно рассмотрены две основные стратегии выбора эрадикационной терапии: индивидуализированная – базирующаяся на определении чувствительности к антибактериальным препаратам до их назначения, и эмпирическая, основанная на данных о локальной резистентности *H. pylori*

к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе [2].

Индивидуализированная терапия позволяет достигать лучших результатов благодаря персонализированному подбору эффективных антибактериальных препаратов. Предложено применение молекулярных методов диагностики (в частности, ПЦР в реальном времени, полногеномное секвенирование и цифровая ПЦР) для выявления мутаций *H. pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, левофлоксацину, тетрациклину и рифабутину [3].

Вместе с тем эксперты консенсуса Маастрихт VI отметили, что повсеместное рутинное применение данной тактики пока невозможно и ее обоснованность требует дальнейшего изучения. В этой связи пересмотрена стратегия выбора эмпирической терапии, которая может основываться не только на данных о резистентности к кларитромицину в регионе, но и на результатах мониторинга эффективности схем эрадикации в регионе. Это повышает ценность проведения контрольных тестов после эрадикации *H. pylori* и анализа их результатов.

Одним из самых успешных наблюдательных исследований, позволяющих решить данную задачу, является Европейский регистр по ведению инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg). Этот регистр позволяет оценить эффективность применяемых режимов терапии в России и Европе [4–8], его данные использованы при формировании рекомендаций консенсуса Маастрихт VI.

При эмпирическом выборе схемы эрадикационной терапии первой линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (< 15%) по-прежнему в качестве схем первой линии рассматриваются и могут назначаться эмпирически тройная терапия (ингибиторы протонной помпы (ИПП) + кларитромицин + амоксициллин) и классическая квадротерапия (ИПП + висмут + тетрациклин + метронидазол). В регионах с высокой (более 15%) и неизвестной резистентностью к кларитромицину рекомендуется применение классической квадротерапии и квадротерапии без препаратов висмута (одновременная или сопутствующая). Продолжительность терапии должна быть не менее 14 дней; 10-дневный режим висмут-содержащей квадротерапии допустим только при использовании препарата Пилера, не зарегистрированного в России. Схемата эмпирического выбора второй линии являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также классическая висмут-содержащая квадротерапия. Применение фторхинолон-содержащих схем лечения ограничивает высокая резистентность к препаратам этого ряда с возрастающей динамикой. Так, в ряде недавно опубликованных метаанализов было показано, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6% (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 26,3–50,4%), в Китае – 35% (95% ДИ 30–40%), а в России – 20% (95% ДИ 12,6–28,6) [9–11].

При неэффективности указанных выше схем эрадикационной терапии и при отсутствии возможности провести анализ на чувствительность в качестве терапии спасения в консенсусе Маастрихт VI предложено использование тройной терапии с рифабутином (ИПП + амоксициллин + рифабутин). *H. pylori* обладает высокой *in vitro* чувствительностью к рифабутину, не имеет перекрестных механизмов резистентности с кларитромицином, метронидазолом или левофлоксацином [12].

Метаанализы демонстрируют, что устойчивость *H. pylori* к рифабутину находится на крайне низком уровне – 0,13% (95% ДИ 0,04–0,22) [13], в США – 0,17% (95% ДИ 0,0–10,9%) [10].

По материалам регистра Hp-EuReg проанализирована эффективность лечения 500 пациентов (средний возраст –

52 года, 72% женщин, 63% с диспепсией, 4% с язвенной болезнью), получавших схемы, содержащие рифабутин, в период 2013–2021 г. Рифабутин использовали в схемах терапии первой линии в 15% случаев, второй линии – в 32%, третьей линии – в 25% и четвертой линии – в 27% случаев. Наиболее часто (87% случаев) практикующие врачи назначали рифабутин как часть тройной терапии совместно с амоксициллином и ИПП, у 6% пациентов к данной схеме добавляли висмут трикалия дицитрат. У 63% пациентов была определена чувствительность выделенных штаммов *H. pylori* к антибиотикам бактериологическим методом. Двойная резистентность (кларитромицин и метронидазол) обнаружена у 46% изолятов, тройная резистентность (кларитромицин, метронидазол, левофлоксацин) составила 39%. Частота эрадикации по показателю modified intention-to-treat (mITT) для всех пациентов, которые прошли подтверждающий тест после эрадикационной терапии, вне зависимости от соблюдения условий приема препаратов по протоколу, достигала 78% (95% ДИ 70–85) при использовании рифабутин-содержащих схем в качестве второй линии, 80% (95% ДИ 72–88) – третьей линии и 66% (95% ДИ 57–75) – четвертой линии. Приверженность лечению составила 89%. Как минимум одно нежелательное явление было зарегистрировано у 26% пациентов (чаще всего встречалась тошнота – 7,6%). У 1 (0,2%) пациента развились лейкопения и тромбоцитопения с лихорадкой, данное серьезное нежелательное явление потребовало госпитализации [14].

В США за последние несколько лет содержащие рифабутин схемы стали рассматривать в качестве эмпирической терапии первой линии или второй линии, после неэффективной эрадикации квадротерапией с препаратами висмута [15]. Более того, организация по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2019 г. одобрила комбинированный препарат Talicia® в качестве терапии первой линии. В состав препарата входят омепразол 10 мг, амоксициллин 250 мг и рифабутин 12,5 мг. Согласно инструкции по применению, препарат назначают курсом 14 дней по четыре капсулы во время приема пищи каждые восемь часов, что в суточных дозах составляет 120 мг омепразола, 3000 мг амоксициллина, 150 мг рифабутина. По данным рандомизированного контролируемого исследования III фазы ERADICATE Hp2 (NCT03198507), эффективность терапии первой линии комбинированным препаратом с включением рифабутина (n = 288) составила: ITT (intention-to-treat) – 83,8% (95% ДИ 78,4–88,0), PP (per-protocol) – 84,4 (95% ДИ 78,9–88,7). Нежелательные явления возникали у 36,4% (95% ДИ 30,4–42,8) пациентов. Наиболее часто беспокоили диарея – 10,1% (95% ДИ 6,8–14,7), головная боль – 7,5% (95% ДИ 4,7–11,6) и тошнота – 4,8% (95% ДИ 2,7–8,4) [16].

Таким образом, рифабутин обладает существенным потенциалом для использования в рамках терапии спасения и может рассматриваться в России.

Цель исследования – оценить возможность назначения схем лечения, содержащих рифабутин и рифампицин, в России.

В РФ из препаратов группы рифампицина наиболее часто используют два – рифампицин (код по анатомо-тера-

пептическо-химической классификации лекарственных средств (АТХ) J04AB02) и рифабутин (код по АТХ J04AB04). Препараты отличаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям, а также доступности для пациентов. Так, стоимость рифабутина на курс лечения – 3728,86 руб. (капсулы по 150 мг № 30), рифампицина на курс лечения – 70,7 руб. (капсулы по 150 мг № 20, две упаковки) [17].

Согласно официальной инструкции по применению, показания к применению рифабутина – это инфекции, вызванные *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium xenopi* [18]. С учетом данного факта назначение рифабутина при *H. pylori*-ассоциированных заболеваниях будет off label, то есть по незарегистрированным показаниям.

Рифампицин активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры. Рифампицин является препаратом выбора при лечении туберкулеза. Высокая природная активность рифампицина определяется к следующим бактериям: *Corynebacterium diphtheriae*, *C. jeikeium*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *M. tuberculosis*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes*. Согласно инструкции по применению, возможно назначение рифампицина при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в случае резистентности к другим антибиотикам. Рифампицин редко используется в схемах эрадикации *H. pylori*, и его применение с целью лечения хеликобактерной инфекции мало изучено. Природная чувствительность *H. pylori* к рифампицину слабая [19].

Рифампицин широко применяют и при нетуберкулезных инфекционных заболеваниях [20]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению инфекционного эндокардита, рифампицин входит в схемы лечения инфекционного эндокардита протезированного клапана, вызванного как метициллин-чувствительными штаммами *S. aureus*, так и метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). В исследованиях резистентности изолятов *S. aureus in vitro* выявлено быстрое формирование устойчивости к рифампицину – уже в течение шести дней культивирования выявлена резистентность у всех штаммов восьмого поколения [21]. Из этого следует, что при широком применении рифампицина, увеличении селективного давления на микрофлору локусов организма риски развития резистентной флоры будут существенно возрастать.

Рифампицин ингибирует транскрипцию и подавляет активность бактериальной РНК-полимеразы, связываясь с ее β-субъединицей. Рифампицин имеет пиридоимидазольное кольцо, вследствие чего недостаточно всасывается (0,19 мг/мл) и труднорастворим в воде. Во время приема пищи всасывание препарата снижается [20].

Рифабутин является производным рифампицина S. Препарат обладает двумя важными свойствами: во-первых, он химически стабилен в широком диапазоне значений pH (2–8) и, следовательно, не разрушается соляной кислотой в желудке, во-вторых, его распределение в тканях и внутриклеточное проникновение выше, чем у рифампицина [18]. Пища не изменяет биодоступность рифабутина.

Рифампицин является индуктором *CYP3A4*, *CYP2C19* и Р-гликопротеина, а значит, может способствовать снижению концентрации омепразола в сыворотке крови [20]. Рифабутин является на 30–60% более слабым индуктором *CYP3A4*, чем рифампицин, и обладает меньшим потенциалом лекарственного взаимодействия [18]. Однако в отличие от рифампицина рифабутин гидролизует ферментом *CYP3A4*. Одновременное применение рифабутина с ингибитором *CYP3A4* (например, омепразолом) неизбежно приведет к изменениям концентраций как рифабутина, так и омепразола. Клиническое значение такого межлекарственного взаимодействия требует уточнения. При решении использовать рифампицин в схеме эрадикации рационально включить в схему ИПП, оказывающие меньшее влияние на систему цитохромов печени P450. Поскольку активные метаболиты рифабутина в значительной степени выводятся почками, рекомендуется снижение дозы на 50%, если клиренс креатинина составляет < 50 мл/мин [18].

Период полувыведения рифампицина не отличается у пациентов с почечной недостаточностью при дозах, не превышающих 600 мг в сутки, и, следовательно, коррекция дозы не требуется. После всасывания рифампицин быстро выводится с желчью. До 30% дозы выводится с мочой, причем около половины из них приходится на неизмененный препарат [20].

Ожидаемым побочным эффектом рифампицина является изменение цвета (желтый, оранжевый, красный, коричневый) зубов, мочи, пота, мокроты и слез, а также мягких контактных линз, о чем необходимо предупредить пациента [20].

В связи с возможной гепатотоксичностью препаратов необходимо контролировать уровень сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы, сывороточных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы до начала терапии, а затем через две недели от старта терапии. При появлении или ухудшении признаков поражения печени необходимо прекратить прием рифампицина. Механизм гепатотоксичности хорошо изучен. Специфические продукты метаболизма рифампицина либо непосредственно токсичны, либо вызывают иммунологическую реакцию [22]. Поражение печени может быть более выраженным у пациентов с предшествующим нарушением функции печени. Хотя *in vitro* было показано, что *Clostridium difficile* чувствителен к рифампицину, сообщалось о псевдомембранозном колите при применении рифампицина (и других антибиотиков широкого спектра действия), что важно учитывать у пациентов с развившейся диареей на фоне эрадикации по схеме, содержащей рифампицин [20].

В базе данных нежелательных явлений (Adverse Event Reporting System), созданной FDA, в 2017–2021 гг. на фоне приема рифампицина зарегистрировано 6980 нежелательных явлений, из них 728 летальных исходов (10,4% (95% ДИ 8,3–12,7)) [23]. Наиболее частая причина – смерть от инфекционных осложнений основного заболевания (сепсис, пневмония, инфекционно-токсический шок) (433 случая, 6,2% (95% ДИ 4,1–8,7)), на втором месте – от заболеваний гепатобилиарной системы (гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного характера) (374 случая, 5,4% (95% ДИ 4,9–5,9)), на третьем – почечная недостаточ-

ность (166 случаев, 2,3% (95% ДИ 0,6–5,1)). В более редких случаях наступала смерть от реакции со стороны системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения или острая гемолитическая анемия) – у 142 пациентов (2,0% (95% ДИ 0,4–4,9)) и нарушений ЖКТ (кровотечения из ЖКТ, диарея, острый панкреатит) – у 137 пациентов (1,9% (95% ДИ 0,3–4,9)). В комбинации рифампицина с амоксициллином с 2017 по 2021 г. в базе данных зарегистрировано 14 серьезных нежелательных явлений. Чаще встречались лекарственное поражение печени, острая печеночная недостаточность и агранулоцитоз.

Чувствительность к рифампицину является ключевым фактором, определяющим эффективность стандартизированных схем лечения туберкулеза. Рифабутин не используется при лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82–94%) [24]. Механизм резистентности к рифампицину связан с точечными мутациями в участке 507–533 кодонов гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы [25, 26]. Наиболее часто миссенс-мутации возникают в кодонах 531, 526 – от 70 до 90% и обуславливают устойчивость к высоким концентрациям рифампицина – более 100 мкг/мл [27]. В 25% случаев и реже некоторые устойчивые к рифампицину изоляты с мутацией в кодоне 516 остаются фенотипически чувствительными к рифабутину [28].

Лекарственно-устойчивый туберкулез по-прежнему представляет угрозу общественному здравоохранению. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. во всем мире было зарегистрировано 206 030 случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) или устойчивостью к рифампицину: 3,3% новых случаев туберкулеза и 17,7% ранее леченных пациентов. Самый высокий уровень устойчивости МБТ к рифампицину (> 50% в ранее леченных случаях) наблюдается в странах бывшего Советского Союза [29].

С 2018 г. регистрируется равномерное уменьшение числа больных, выделяющих МЛУ-штаммы МБТ. Особенно существенное снижение (на 19,4%) зафиксировано в 2020 г. В России частота зарегистрированных пациентов с МЛУ-туберкулезом (МЛУ-ТБ) в 2020 г. составила 6367 человек (31,5%), в 2021 г. – 6280 человек (30,8% среди впервые выявленных пациентов с ТБ) [30]. Несмотря на позитивные тренды, одной из наиболее сложных задач практической фтизиатрии остается распространение штаммов МБТ с МЛУ и связанная с этим недостаточная эффективность существующих режимов этиотропного лечения туберкулеза.

В 2017 г. впервые лидеры G20 признали МЛУ-ТБ растущей угрозой общественному здравоохранению и экономическому росту, показатели успешного лечения этого заболевания не превышают 59%. К 2020 г. этот показатель несколько снизился. Так, по данным ВОЗ, эффективность лечения больных МЛУ-ТБ в мире составляет 57%, а при наличии дополнительной резистентности возбудителя к препаратам группы фторхинолонов, аминогликозидам и/или полипептиду – 41% [29]. В России, по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, в 2019 г. абациллирование пациентов с МЛУ МБТ составляло 35,7% случаев [30]. При этом рекомендованный ВОЗ показатель эффективности

составляет не менее 75%, только в этом случае возможно остановить распространение МЛУ-ТБ [31].

При назначении схем эрадикации, содержащих рифабутин, следует иметь в виду, что в России сохраняется высокая распространенность МЛУ-ТБ. По сравнению с лечением туберкулеза, вызванного чувствительными штаммами *M. tuberculosis*, лечение МЛУ-ТБ оказывается более длительным, дорогостоящим и в результате с низким процентом излечившихся пациентов. Неадекватное или неадекватное назначение рифампицин-содержащих схем *H. pylori* может привести к приобретению устойчивости *M. tuberculosis* и удлинению времени лечения пациентов с МЛУ-ТБ [32]. Некоторые страны, такие как Великобритания и Нидерланды, уже внедрили индивидуальное лечение туберкулеза с использованием полного секвенирования генома (whole-genome sequencing, WGS) и проводят мониторинг всех больных туберкулезом на основе WGS [28, 33]. Несмотря на то что некоторые исследователи сообщают об отсутствии корреляции между кратковременным приемом рифабутина и возникновением туберкулеза, резистентного к рифабутину, необходимо свести к минимуму развитие резистентности у других, чувствительных к рифампицину микроорганизмов [34].

При терапии рифампицином развитие лекарственной устойчивости МБТ наступает в течение 1,5–2 месяцев [35]. Двухнедельная терапия рифабутином для эрадикации *H. pylori*-инфекции не приводит к увеличению резистентности МБТ, однако вследствие быстрого формирования резистентности нормальной микрофлоры кишечника и патогенов существует риск развития «параллельного ущерба». Кроме того, с учетом распространенности туберкулеза в РФ и количества пациентов, получивших курс лечения по схемам, содержащим рифампицин, необходимы дальнейшие исследования с целью разработки рекомендаций по возможности применения группы рифампицина в схемах эрадикации хеликобактерной инфекции в России.

Стоит отметить, что уровень резистентности штаммов *H. pylori* к рифампицину известен только для г. Смоленска (за 2009–2017 гг. этот показатель составил 3,5% (5 из 143) (95% ДИ 1,5–7,92%)) [36].

Заключение

Вопрос применения рифампицина/рифабутина в схемах эрадикации *H. pylori* в РФ требует дальнейшего изучения. Некоторые национальные особенности лечения инфекционных заболеваний в нашей стране не позволяют использовать в реальной клинической практике европейские и американские рекомендации по применению рифабутина для эрадикации *H. pylori*. На сегодняшний день рифампицин в РФ относится к препаратам первого ряда в лечении туберкулеза, несмотря на высокую распространенность МЛУ-ТБ в стране.

Необходимо иметь в виду, что доступность рифабутина в РФ ниже, чем рифампицина, эффективность которого для эрадикации хеликобактерной инфекции достаточно изучена, а дозы не отработаны. Назначение рифабутина с учетом его высокой стоимости, скорее всего, будет более оправдано у пациентов с сочетанной патологией (например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

принимающих пероральные антикоагулянты, антиаритмические средства), в случае, если необходимо уменьшить риск лекарственных взаимодействий. Иногда более целесообразно включение в схему эрадикации рифампицина, поскольку увеличение затрат на лечение может привести к снижению комплаентности пациентов. Назначению терапии должно предшествовать подписание информированного согласия на использование препарата вне показаний, информирование пациента о потенциальных нежелательных явлениях и важности проведения полного курса эрадикации.

В связи с быстрым развитием устойчивости микрофлоры к антибиотикам в процессе лечения применение группы препаратов рифампицина при заболеваниях нетуберкулезной этиологии целесообразно ограничивать в случаях, не поддающихся лечению другими антимикробными препаратами. То есть при использовании рифампицина/рифабутина в составе антихеликобактерной терапии су-

ществует риск развития «параллельного ущерба» в отношении резистентности для других микроорганизмов, не относящихся к МБТ.

В связи с этим представляется целесообразным тестирование выделенных штаммов *H. pylori* после неэффективной эрадикации и назначение рифампицин-содержащих схем исключительно в качестве терапии спасения при отсутствии других возможностей лечения.

При назначении схем, содержащих рифампицин, перед назначением терапии следует проводить скрининг на активный туберкулез пациентов из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, а также ВИЧ-инфицированных пациентов и из социально дезадаптированных групп населения.

Для успешного лечения в эпоху повышения устойчивости к противомикробным препаратам требуется повышенное внимание к деталям терапии, особенно в отношении дозировки и продолжительности антибактериальной терапии. ●

Литература

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; *gutjnl-2022-327745*.
2. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.
3. Бордин Д.С., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф. и др. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 5–21.
4. Бордин Д.С., Эмбутникс Ю.В., Воложанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018; 2: 35–42.
5. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 12–18.
6. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А. и др. Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): особенности диагностики и лечения в Казани. *Терапевтический архив*. 2020; 92: 52–59.
7. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: lessons from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J. Clin. Gastroenterol*. 2022; 56: e98–e108.
8. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70: 40–54.
9. Chen J., Li P., Huang Y., et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in different regions of China: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2022; 11 (7): 786.
10. Ho J.J.C., Navarro M., Sawyer K., et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in the United States between 2011 and 2021: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2022; 117 (8): 1221–1230.
11. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 24–30.
12. Fiorini G., Zullo A., Vakil N., et al. Rifabutin triple therapy is effective in patients with multidrug-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018; 52 (2): 137–140.
13. Gisbert J.P. Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review. *Pathogens*. 2020; 10 (1): 15.
14. Nyssen O.P., Vaira D., Saracino I.M., et al. Experience with rifabutin-containing therapy in 500 patients from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *J. Clin. Med*. 2022; 11 (6): 1658.
15. Ho J.J.C., Argueta E.A., Moss S.F. *Helicobacter pylori* treatment regimens: a US perspective. *Gastroenterol. Hepatol*. 2022; 18 (6): 313–319.
16. Graham D.Y., Canaan Y., Maher J., et al. Rifabutin-based triple therapy (RHB-105) for *Helicobacter pylori* eradication: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med*. 2020; 172 (12): 795–802.
17. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. Информация о предельных зарегистрированных ценах на лекарственные препараты, включенные в Государственный реестр предельных отпускных цен на ЖНВ/ЛП (жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты). <http://zdrav.spb.ru/ru/for-people/medicaments/>.
18. FDA. Инструкция рифабутина. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050627>.
19. AMRbook. Природная активность антибактериальных и противогрибковых препаратов. <https://amrbook.ru/activity?drugid=16&activity=1>.

20. ГРЛС. Инструкция по применению рифампицина. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
21. Wang C., Fang R., Zhou B., et al. Evolution of resistance mechanisms and biological characteristics of rifampicin-resistant *Staphylococcus aureus* strains selected in vitro. *BMC Microbiol.* 2019; 19 (1): 220.
22. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548314/>.
23. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis>.
24. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М. – Тверь: Триада, 2014.
25. Betts J.C., Lukey P.T., Robb L.C. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol. Microbiol.* 2002; 43 (3): 717–731.
26. Campbell E.A., Korzheva N., Mustaev A. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 2001; 104 (6): 901–912.
27. Zaczek A., Brzostek A., Augustynowicz-Kopec E. Genetic evaluation of relationship between mutations in *rpoB* and resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampin. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 10.
28. Li J., Yang T., Hong C., et al. Whole-genome sequencing for resistance level prediction in multidrug-resistant tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): e0271421.
29. Всемирная организация здравоохранения. Отчет о заседании консультации экспертов ВОЗ по определению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. 27–29 октября 2020 г. Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2020.
30. Нечаева О.Б. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2020.
31. Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года. Всемирная организация здравоохранения, 2013.
32. Clark T.G., Mallard K., Coll F., et al. Elucidating emergence and transmission of multidrug-resistant tuberculosis in treatment experienced patients by whole genome sequencing. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e83012.
33. Tagliani E., Cirillo D.M., Ködmön C., et al. EUSeqMyTB to set standards and build capacity for whole genome sequencing for tuberculosis in the EU. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18 (4): 377.
34. Shiotani A., Roy P., Lu H., Graham D.Y. *Helicobacter pylori* diagnosis and therapy in the era of antimicrobial stewardship. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211064080.
35. Мигдалович Б.М. Сборник руководящих материалов по противотуберкулезной работе. Л.: Медицина, 1977.
36. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов П.С. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в Смоленске. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20 (1): 42–48.

Should We Recommend the Use of Rifabutin and Rifampicin for *pylori* Eradication in Russia?

N.V. Bakulina, PhD, Prof.¹, I.V. Savilova¹, M.N. Kondakova, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2,3,4}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Natalya V. Bakulina, natalya.bakulina@szgmu.ru

The increasing antimicrobial resistance of H. pylori has led to a decrease in the efficacy of eradication regimens including clarithromycin, levofloxacin and metronidazole. After unsuccessful eradication attempts, it is advisable to select a treatment regimen based on an antimicrobial susceptibility testing. If bacteriological and PCR testing of resistance is unavailable, as well as, as a "rescue" therapy, consensus Maastricht VI suggests using triple therapy with rifabutin. Among the rifampicin group, two drugs are most often used in the Russian Federation - rifampicin and rifabutin. The drugs differ in pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacoeconomic parameters. The article discusses the possibility of prescribing treatment regimens containing rifabutin and rifampicin in Russia in the context of their widespread use for the treatment of tuberculosis as first-line treatment. Rifampicin susceptibility is a key determinant of the successful of standardized mycobacterium tuberculosis treatment. The prevalence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in 2021 was 30.8% among newly infected patients with tuberculosis in Russia. Particular attention is paid to the assessment of the increases the risk of the development of drug-resistant mycobacteria and other susceptible bacteria, against the use of H.pylori eradication, pharmacokinetic drug interactions, potential side effects and possible consequences of the introduction of rifabutin-containing regimens - "collateral damage".

Key words: *Helicobacter pylori*, Maastricht VI, treatment of *H. pylori*, rifabutin, rifabutin-containing regimen, rescue therapy, rifabutin; rifampicin



¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

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

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

⁴ Тверской государственный медицинский университет

Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита

М.А. Шевяков, д.м.н., проф.¹, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.²⁻⁴

Адрес для переписки: Михаил Александрович Шевяков, shevyakov@inbox.ru

Для цитирования: Шевяков М.А., Бордин Д.С. Практические аспекты диагностики и лечения кандидозного эзофагита. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 60–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-60-63

Кандидоз пищевода является наиболее распространенным вариантом инфекционного эзофагита. В зоне риска пациенты с ослабленным иммунитетом, обусловленным заболеваниями, лекарственными препаратами, а также нарушениями моторики пищевода. При эндоскопическом исследовании наблюдаются белые бляшечные поражения слизистой оболочки, не смываемые водой. Морфологически критерием диагноза кандидозного эзофагита служит выявление псевдомицелия. Лечение проводится системными противогрибковыми препаратами.

Ключевые слова: кандидоз пищевода, *C. albicans*, псевдомицелий, флуконазол

Кандидоз пищевода является наиболее распространенным вариантом инфекционного эзофагита. В связи с высокой восприимчивостью пищевода к кандидозной инфекции заболеваемость кандидозом пищевода в общей популяции составляет от 0,32 до 5,2%. В зоне риска пациенты с ослабленным иммунитетом, обусловленным заболеваниями (ВИЧ/СПИД, лейкоз, сахарный диабет), приемом лекарственных препаратов (кортикостероиды, средства химиотерапии, антибиотики), а также нарушениями моторики пищевода (ахалазия, склеродермия). Клинически кандидозный эзофагит (КЭ) может проявляться жалобами на боль и затруднение при глотании, боль за грудиной. При осмотре нередко выявляется кандидозный стоматит. Для установления диагноза КЭ необходимо проведение эндоскопического исследования с целью выявления белых бляшечных поражений слизистой оболочки, которые не смываются водой. Заболевание должно быть подтверждено морфологически с помощью биопсии или соскоба с обнаружением псевдомицелия дрожжей, внедряющегося в клетку слизистой оболочки. Лечение проводится системными противогрибковыми препаратами, назначаемыми перорально определенным курсом. Важно дифференцировать кандидоз пищевода от других форм

инфекционного эзофагита (цитомегаловирус, вирус простого герпеса), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, лекарственного эзофагита, лучевого поражения пищевода, эозинофильного эзофагита. В качестве грозных осложнений описаны некротизирующий кандидоз пищевода, свищи и сепсис [1].

Микромицеты рода *Candida* убиквитарны, то есть встречаются повсеместно, они часто контаминируют почву, воду, углеводсодержащие продукты питания, бытовые поверхности. С микробиологических позиций убиквитарность означает повсеместную распространенность микроорганизма в биосфере, его способность жить в самых разнообразных условиях окружающей среды. *Candida* spp. – типичный представитель факультативной микробиоты человека. И на объектах окружающей среды, и в пораженных тканях макроорганизма микромицеты рода *Candida* существуют как в виде почкующихся клеток (так называемые бластомицеты), так и в виде ростковых трубок (так называемый псевдомицелий, редко – истинный мицелий). Это морфологическое свойство *Candida* spp. называют диморфностью. Opportunity в переводе с английского означает «возможность». Действительно, для развития заболевания у человека недостаточно толь-



ко контакта с этими микроскопическими грибами, необходима еще и «возможность», которую микромицетам предоставляют дефекты в системе противомикробной защиты. С этих позиций микромицеты рода *Candida* – типичные возбудители оппортунистических инфекций [2].

В качестве лаконичной характеристики авторами предложено следующее определение: микромицеты рода *Candida* – убиквитарные диморфные оппортунисты.

Микромицеты рода *Candida* способны вызывать как поражение слизистых оболочек и кожи, так и серьезные госпитальные инфекции. Всего выделено около 200 видов рода *Candida*, но лишь некоторые из них могут вызывать заболевания у человека. Приблизительно 15% всех госпитальных инфекций вызвано *Candida spp.*, однако эти инфекции могут быть вызваны и другими видами: *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. glabrata*, *C. dubliniensis* [3].

Кандидозный эзофагит обусловлен инвазией микромицетов рода *Candida* в ткани пищевода, в первую очередь, у пациентов с нарушениями локальной резистентности слизистой оболочки и, во-вторых, у пациентов с иммунодефицитом. Сочетание нескольких дефектов антифунгальной защиты способствует увеличению риска заболевания.

Из факторов риска, способствующих возникновению КЭ вследствие разрушения локального антифунгального барьера слизистой оболочки пищевода, необходимо отметить гастроэзофагеальный рефлюкс, комбустиофагию (привычка употреблять обжигающие пищу и питье), последствия химического повреждения пищевода, ахалазию кардии, склеродермию пищевода, ингаляции аэрозолей, содержащих глюкокортикостероиды, для лечения респираторных заболеваний.

По этиологии иммунодефицитные состояния, способствующие возникновению КЭ, подразделяют на три группы:

1) *генетически детерминированные* дефекты фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака – Хигаши, синдром Костмана, синдром Швахмана – Даймонда, синдром циклической нейтропении, аутоиммунный полиэндокринный синдром), дефицит Т-лимфоцитов (синдром ДиДжорджи, аплазия тимуса, синдром дефицита пуриновой нуклеозидной фосфорилазы), дефицит В-лимфоцитов (синдром Брутона, селективный дефицит иммуноглобулина G и его субклассов, селективный дефицит иммуноглобулина A, иммунодефицит, связанный с избыточной продукцией иммуноглобулина M), смешанный Т- и В-клеточный иммунодефицит – ОВИН (общая вариабельная иммунная недостаточность), ТКИН (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта – Олдрича), дефекты системы комплемента (дефицит C3-компонента системы комплемента) и др.;

2) *вызванные истощающими заболеваниями*, например СПИДом, сахарным диабетом, циррозом печени, ожоговой болезнью, тяжелыми онкологическими и гематологическими заболеваниями;

3) *ятрогенные* – вызванные приемом лекарственных средств, таких как препараты для химиотерапии онкологических заболеваний, блокаторы фактора некроза опухоли и других провоспалительных интерлейкинов, глюкокортикостероиды, метотрексат, азатиоприн, такролимус, ингибиторы протеинкиназ и другие иммунодепрессанты.

КЭ сопровождается болью (одинофагия), неприятными ощущениями при глотании, особенно твердой или горячей пищи, а также не связанным с приемом пищи за грудиной дискомфортом. Выраженность клинических и эндоскопических признаков зависит от характера иммунодефицита. В случаях подавления воспаления КЭ может протекать бессимптомно, при этом его обнаруживают при эндоскопическом исследовании как случайную находку.

При эндоскопическом исследовании выявляют гиперемию, контактную ранимость и фибринозные налеты на слизистой оболочке пищевода. Кандидозное поражение локализуется в любых отделах пищевода и может сочетаться с кандидозом полости рта.

Дифференциальную диагностику КЭ проводят с рефлюкс-эзофагитом, лейкоплакией, красным плоским лишаем, пузырчаткой, новообразованием, герпетической и цитомегаловирусной инфекциями пищевода.

У пациентов с факторами риска, не поддающимися коррекции, часто возникают рецидивы кандидоза пищевода. КЭ ухудшает качество жизни больных и может препятствовать проведению лечения некоторых фоновых заболеваний, например новообразований.

Кандидоз пищевода может осложниться сужением пищевода, кровотечением и перфорацией. У больных с выраженным иммунодефицитом КЭ могут быть источником диссеминированной жизнеугрожающей инфекции.

Методы диагностики КЭ:

- 1) эндоскопия, биопсия пораженных участков;
- 2) микроскопия биоптатов и мазков-отпечатков из пораженных участков слизистой оболочки;
- 3) посев биоптатов (среда Сабуро) и исследования с целью определения вида возбудителя и его чувствительности к антимикотическим препаратам;
- 4) гистоморфологическое исследование биоптатов;
- 5) при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (влияние факторов риска, клинические признаки) рекомендуется дополнительное обследование (компьютерная томография брюшной полости, посев крови и др.).

Критерием диагностики кандидоза пищевода служит выявление характерных изменений при эндоскопии (гиперемия, контактная ранимость, белые

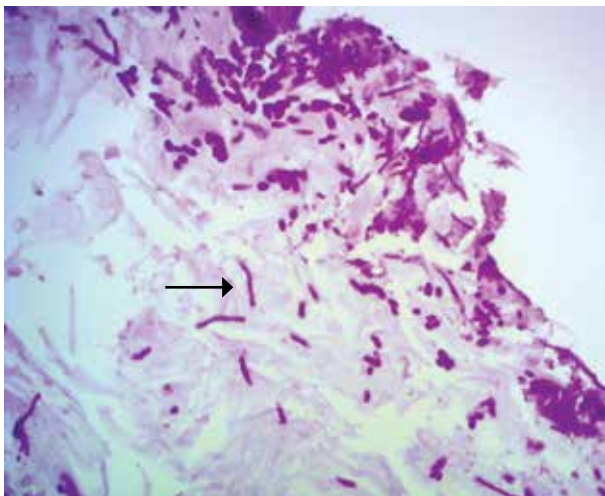


Рис. 1. Псевдомицелий *Candida* в срезе биоптата пищевода. Окраска по Романовскому – Гимзе



Рис. 2. Колонии *C. albicans*, выращенные на среде Сабуро

творожистые налеты) в сочетании с обнаружением псевдомицелия (рис. 1), почкующихся клеток *Candida* spp. в окрашенных мазках и (или) признаков инвазивного роста микромицетов в биопсийном материале или выделение возбудителя при посеве биоптатов (рис. 2).

Возбудителем КЭ наиболее часто является *C. albicans* (около 90% случаев), другие *Candida* spp. выявляют обычно у пациентов, ранее уже получавших антимикотики. Более 90% возбудителей

КЭ чувствительны к флуконазолу, резистентность чаще определяют у больных СПИДом и онкологическими заболеваниями. Важно отметить, что вид *Candida* spp. весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (таблица).

Для лечения КЭ применяют системную антифунгальную терапию. Препаратом выбора является пероральный флуконазол, для взрослых пациентов в дозе 200–400 мг (рекомендуемый расчет дозы 3–6 мг/кг) ежедневно в течение 14–21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Пациентам, у которых по ряду причин невозможен пероральный прием (одинофагия, интубация), назначают терапию флуконазолом внутривенно в дозе 400 мг (до 6 мг/кг) в день или внутривенно вводят эхинокандиновый антимикотик (микафунгин 150 мг в день, каспофунгин – стартовая доза 70 мг, затем 50 мг в день или анидулафунгин 200 мг в день). Менее предпочтительной альтернативой для тех, кто не переносит пероральную терапию, является дезоксихолат амфотерицина В (АмВ) в дозе 0,3–0,7 мг/кг в день (ввиду лекарственной токсичности) с рассмотрением возможности перехода на пероральную терапию флуконазолом в дозе 200–400 мг (3–6 мг/кг) в день, как только пациент сможет переносить пероральный прием [4].

Важно отметить, что неабсорбируемые антифунгальные средства (натамицин, нистатин и пр.) и кетоконазол неэффективны. Применение флуконазола эффективно у 80–98% больных КЭ [3].

Причиной неэффективности лечения флуконазолом может быть, во-первых, тяжелый иммунодефицит, во-вторых, резистентность возбудителя КЭ к флуконазолу. Корректное определение чувствительности возбудителя кандидоза к антимикотическим препаратам представляет сложную задачу с применением современного оборудования и участием профессионально подготовленного персонала лаборатории. Стандартным методом определения чувствительности сегодня является метод микроразведений в жидких питательных средах (по протоколу CLSI M27-A3). Результаты такого исследования существенно облегчают задачу индивидуального подбора лечения, однако не всегда доступны в рутинной практике.

В случае неуспеха стартовой терапии флуконазолом в отсутствие возможности точно определить чувствительность возбудителя КЭ рекомендовано следующее [4].

1. Применить раствор итраконазола 200 мг в день, вориконазол 200 мг (3 мг/кг) два раза в день внутривенно или перорально в течение 14–21 дня (настоятельная рекомендация; доказательства высокого качества). Необходимо помнить, что капсулы итраконазола значительно менее эффективны, чем раствор, и быть готовым к перекрестной резистентности ко всем азоловым антимикотикам.



Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым ЛС [по 3]

Возбудитель	Флуконазол	Вориконазол	Амфотерицин В	Эхинокандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	С/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. ketyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Примечание. Ч – чувствительность >75% исследованных изолятов; Ч-ДЗ – дозозависимая чувствительность >5% исследованных изолятов; Р – резистентность >5% исследованных изолятов; эхинокандины – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин.

2. Альтернативным способом лечения при флуконазол-резистентном КЭ является назначение в течение 14–21 дня эхинокандинового антимиотического средства – микафунгин 150 мг в день или каспофунгин 70 мг стартовой дозы, а затем 50 мг в день или анидулафунгин 200 мг в день. Возможно лечение дезоксихололатом АмВ внутривенно капельно 0,3–0,7 мг/кг в течение 21 дня, однако его применение сопряжено со значительным риском нефро- и гепатотоксичности.

3. При рефрактерном к флуконазолу заболевании возможно назначение позаконазола в форме суспензии 400 мг два раза в день или в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 300 мг один раз в день, курсом 14–21 день.

Таким образом, можно заключить, что для контроля эффективности лечения и стойкости ремиссии необходимо проведение эндоскопии с морфологическим и культуральным исследованием полученных биоматериалов слизистой оболочки пищевода. Рецидив КЭ может быть связан с сохраняющимся нарушением в системе антифунгальной резистентности пациента. Пациентам с рецидивирующим КЭ рекомендуется постоянная терапия флуконазолом в дозе 100–200 мг три раза в неделю (настоятельная рекомендация; доказательство высокого качества). ВИЧ-инфицированным пациентам настоятельно рекомендуется антиретровирусная терапия для снижения частоты рецидивирующих инфекций (настоятельная рекомендация; доказательство высокого качества). ☉

Литература

1. Mohamed A.A., Lu X.L., Mounmin F.A. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019: 3585136.
2. Елинов Н.П., Васильева Н.В., Рауш Е.Р., Доршакова Е.В. Рациональная научно-практическая терминология патогенных и условно-патогенных грибов и вызываемых ими заболеваний: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014.
3. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Фармтек, 2017.
4. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (4): e1–50.

Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Candidiasis Esophagitis

M.A. Shevyakov, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.²⁻⁴

¹ Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Mikhail A. Shevyakov, shevyakov@inbox.ru

Esophageal candidiasis is the most common variant of infectious esophagitis. At risk are patients with weakened immunity due to diseases, medications, as well as disorders of the motility of the esophagus. During endoscopic examination, white plaque lesions of the mucous membrane are observed, not washing off with water.

Morphologically, the criterion for the diagnosis of candidiasis esophagitis is the detection of pseudomycelia. The treatment is being carried out with systemic antifungal drugs.

Key words: esophageal candidiasis, *C. albicans*, pseudomycelium, fluconazole glucose as nutrients for *H. pylori*



¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

² Клиническая больница № 123 Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА России, Московская область, г. Одинцово

Новые технологии лечения железодефицитных анемий

О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.¹, О.И. Иванова, к.м.н.², А.Е. Евсиков¹

Адрес для переписки: Олег Николаевич Минушкин, oleg.minushkin@bk.ru

Для цитирования: Минушкин О.Н., Иванова О.И., Евсиков А.Е. Новые технологии лечения железодефицитных анемий. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 64–68.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-64-68

На отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат железа – в сукросомальной форме – СидерАЛ Форте. Результаты отечественных исследований (эффективность изучена у 400 больных) показали преимущества этой формы железа для лечения железодефицитной анемии, что совпадает с данными европейских исследований (эффективность изучена у 300 больных). Необходимый эффект лечения достигается меньшими дозами препарата (в три-четыре раза) при отсутствии побочных эффектов. Сукросомальное железо не имеет противопоказаний, его могут принимать женщины в период беременности и лактации.

Ключевые слова: сукросомальное железо – СидерАЛ Форте, железодефицитная анемия

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является заболеванием, при котором уровень железа в сыворотке крови, костном мозге и других депо снижается, в результате чего нарушается образование гемоглобина эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях и органах [1].

Рассмотрение проблемы ЖДА целесообразно начать с общих сведений, дающих представление о проблеме в целом. Так, общее количество железа в организме взрослого человека составляет 3–4 г. При сбалансированном питании поступает 15–20 мг в сутки; дефицит железа встречается у 25% населения земного шара; на территории России у 30% женщин имеется скрытый дефицит железа, а в некоторых регионах нашей страны (Север, Сибирь, Северный Кавказ) он выявляется у 50–60% женщин детородного возраста; частота ЖДА у беременных – 20–80%. Одним из лучших тестов диагностики ЖДА является определение ферритина плазмы. Низкое содержание ферритина указывает на истощение запасов железа в депо [2]. В настоящее время выделяют три группы причин развития дефицита железа [3]:

1. Особые формы жизни и специфические состояния:
 - интенсивный рост (первый год жизни, беременность, лактация) – повышает потребность в железе вследствие его утилизации.
2. Различные патологические состояния:
 - кровопотери:

- a) из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диафрагмальные грыжи, варикоз вен пищевода, язвы, опухоли, дивертикулез, геморрой, глистные инвазии;
 - b) из органов мочевыделительной системы;
 - c) из дыхательных путей;
 - d) мено- и метроррагии;
 - e) применение НПВП, ГКС, антикоагулянтов;
 - f) длительное донорство;
 - g) программный гемодиализ;
 - h) травмы;
- нарушение всасывания и утилизации железа:
 - a) резецированный желудок и кишечник;
 - b) снижение желудочной секреции;
 - c) синдром мальабсорбции;
 - d) длительное применение антибиотиков;
 - злокачественные новообразования;
 - применение гормональных контрацептивов.
3. Неблагоприятные воздействия:
 - недостаточное питание (вегетарианство, анорексия);
 - хроническая алкогольная интоксикация;
 - избыточные физические нагрузки.
- Всасывание железа происходит в кишечнике, кроме того, основное его количество (около 95%), освобождающееся при разрушении эритроцитов в селезенке и печени, используется в дальнейшем обмене. Всасывание железа происходит только в двухвалентной форме в двенадцатиперстной кишке. Восстановление трехвалентного железа до двухвалентного осуществ-



ляется на апикальной поверхности энтероцита с помощью фермента ферроредуктазы, затем оно переносится транспортерами к базолатеральной мембране энтероцита и всасывается в кровь, откуда поступает в депо, костный мозг и другие органы; часть железа остается в энтероците. Основным регулятором всасывания, метаболизма и переноса железа является гормон гепцидин, а роль ЖКТ в этих процессах является определяющей, так как пептиды, осуществляющие их, синтезируются печенью – центральным метаболическим органом системы пищеварения [4, 5].

Клинические варианты течения ЖДА

Основные клинические варианты железодефицитного состояния [3]:

- 1) вариант, формируемый абсолютным дефицитом железа (малое поступление, невозполнимые потери);
- 2) вариант, связанный с функциональным дефицитом железа (ферментные и транспортные дефекты всех уровней);
- 3) депонирование железа в связи с хроническими заболеваниями.

Нередко одни и те же этиологические компоненты участвуют в формировании различных типов дефицита железа, однако выделение данных типов позволяет систематизировать подходы к диагностике и лечению данного состояния.

Диагностика ЖДА

Для диагностики ЖДА достаточно двух основных критериев – наличие гипохромной микроцитарной анемии и доказанной причины ее развития, а также дополнительных: снижение сывороточного железа, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови, снижение уровней трансферрина, ферритина и насыщения трансферрина железом. О влиянии хронических болезней судят по уровню С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов и фактору некроза опухоли альфа. Учитывают также и чисто клинические эквиваленты – упорство течения анемии, зависимость особенностей течения и эффективности лечения ЖДА от течения основного заболевания, обуславливающего дефицит железа. В последнее время наиболее чувствительным тестом считают уровень гепцидина (и как теста воспаления, и как теста депонирования).

Лечебные подходы

Принципы лечения ЖДА были сформулированы Л.И. Идельсоном в 1981 г. и остаются основополагающими по сей день [1]:

- эффекта невозможно добиться только с помощью диеты;
- препараты железа следует назначать преимущественно внутрь до еды;
- исключение для инъекционных форм железа делается в случаях выраженного нарушения всасывания микроэлемента в ЖКТ и при абсолютной непереносимости энтерального приема железа;

- улучшение показателей крови еще не означает, что в организме восстановлен запас железа;
- после нормализации гемоглобина следует продолжить прием железа еще 1–2 месяца с уменьшением суточной дозы в два раза с целью наполнения депо.

Также следует помнить, что препараты железа должны состоять из двухвалентного железа; суточная доза – 100–300 мг, выбор дозы зависит от выраженности анемии. Биодоступность железа зависит от состава соли, наличия в препарате аскорбиновой кислоты и других витаминов (фолиевой кислоты, витамина B_{12}). Об эффективности лечения судят по повышению уровня ретикулоцитов (с 7–10 дней, максимум две недели). Большинство препаратов железа при приеме внутрь вызывают развитие диспепсии (желудочной, кишечной), что в значительной мере затрудняет лечение и даже ведет к отказу больных от него.

Осложнения лечения и отказы пациентов от него явились основанием для синтеза новых препаратов, лишенных таких недостатков. В 2011 г. в РФ был зарегистрирован препарат СидерАЛ Форте – специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии. В отличие от классических препаратов перорального железа, СидерАЛ Форте создан на основе сукросомального железа – в нем микроэлемент заключен в сукросому, состоящую из липосомы (бислоя фосфолипидов), покрытой сукрестором – оболочкой из эфира сахарозы (рис. 1 и 2).

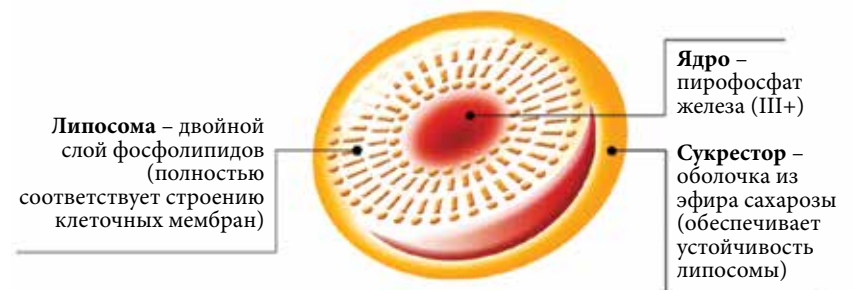


Рис. 1. Структура сукросомы



Примечание. Липосомы образуются путем самоагрегации фосфолипидов в водной фазе; двойной липидный слой напоминает клеточную мембрану.

Рис. 2. Структура липосомальной части сукросомы



Таблица 1. Динамика показателей ферростатуса больных, получавших СидерАЛ Форте

Показатель	Исходно	Через две недели	Через четыре недели
Средний уровень Hb (г/л)	93,0 ± 3,1	101,3 ± 3,8	108,5 ± 2,9
Доля больных с повышением Hb		Hb ≥ 10 г/л 47% (14 чел.)	Hb ≥ 20 г/л 50% (15 чел.)
Ретикулоциты (‰)	4,0 ± 2,2	15,1 ± 2,4	7,4 ± 1,9
Ферритин (мкг/л)	21,4 ± 10,6	39,0 ± 20,2	33,5 ± 18,6
Сывороточное железо (мкмоль/л)	4,9 ± 1,2	–	7,4 ± 1,9

Таблица 2. Характеристика больных, выраженность анемии и лечение

Характеристика больных	СидерАЛ Форте (основная группа, n = 40)	Сорбифер Дурулес (группа сравнения, n = 40)
Возраст	47,5 ± 3,6	47,8 ± 3,9
Пол	Женщины – 26, мужчины – 14	Женщины – 27, мужчины – 13
Анемия легкой степени тяжести	26 (65%)	28 (70%)
Анемия средней степени тяжести	14 (35%)	12 (30%)
Лечение	30 больных принимали по одной капсуле в сутки 10 больных принимали по две капсулы в сутки в течение двух месяцев	30 больных принимали по две таблетки в сутки (200 мг железа) 10 больных принимали по одной таблетке в сутки (100 мг железа) в течение двух месяцев

Таблица 3. Причины ЖДА

Причины анемии	СидерАЛ Форте (основная группа, n = 40)	Сорбифер Дурулес (группа сравнения, n = 40)
Кровотечение из ЖКТ	22 (55%)	20 (50%)
Меноррагии	8 (20%)	13 (32,5%)
Алиментарная недостаточность железа	9 (22,5%)	4 (10%)
Проф. донор	1 (2,5%)	3 (7,5%)

Такое строение придает сукросоме устойчивость к желудочному соку. Сукросомальное железо не раздражает слизистую оболочку и всасывается в лимфу, доставляя железо в печень, откуда оно транспортируется в костный мозг и депо железа [6].

В одной капсуле СидерАЛ Форте содержится 30 мг пиррофосфата железа, 70 мг витамина С. Принимается по одной-две капсулы один раз в сутки.

Результаты исследований в РФ

Первые исследования в России были проведены на 30 больных с ЖДА в возрасте от 18 до 79 лет, преобладали женщины. Исходный уровень гемоглобина – менее 110 г/л, сывороточного железа – менее 9 мкмоль/л. СидерАЛ Форте назначали в режиме одна капсула в сутки, 30 дней. Причины ЖДА: у 25 больных – кровопотеря, у пяти – сочетание факторов

(трое пациентов – вегетарианцы) [4]. Результаты лечения представлены в табл. 1.

По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- СидерАЛ Форте продемонстрировал хороший эффект в лечении ЖДА;
- при назначении по одной капсуле один раз в день в течение четырех недель СидерАЛ Форте обеспечивал купирование клинических признаков ЖДА и нарастание показателей гемоглобина с повышением его уровня на ≥ 20 г/л в 50% случаев;
- сукросомальное железо отлично переносилось больными и не вызывало побочных эффектов;
- избранная продолжительность лечения недостаточна для нормализации уровня гемоглобина в крови и сывороточного железа, что диктует необходимость пролонгированного применения препарата СидерАЛ Форте, чему благоприятствуют его хорошая переносимость и удобство приема;
- даны рекомендации использования препарата СидерАЛ Форте в РФ в качестве средства для лечения железодефицитных анемий (состояний).

Результаты сравнительного исследования терапии больных ЖДА СидерАЛ Форте и традиционными препаратами железа (Сорбифер Дурулес, как наиболее часто назначаемый препарат двухвалентного железа) представлены в табл. 2 и 3 [3].

Сравнительное изучение больных проведено в двух группах (по 40 больных в каждой). Больные не отличались по возрасту и причинам анемии (в основном это были больные с дефицитом железа вследствие кровопотери). Первая группа (n = 40) получала СидерАЛ Форте, вторая (n = 40) – Сорбифер Дурулес. Результаты лечения представлены на рис. 3 и в табл. 4.

Проведенное исследование позволяет сделать следующее заключение: СидерАЛ Форте в дозе одна капсула в день, содержащий 30 мг сукросомального железа, обеспечил в течение двух месяцев неуклонное нарастание показателей гемоглобина с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 60% случаев и в дозе две капсулы (60 мг сукросомального железа) в день в 100% случаев. СидерАЛ Форте – безопасный и эффективный препарат, хорошо переносился больными и не вызывал побочных эффектов ни в одном случае. Сорбифер Дурулес, избранный как препарат сравнения, назначаемый по две таблетки в день (эквивалентно 200 мг двухвалентного железа), в течение двух месяцев обеспечивал нарастание гемоглобина с повышением его уровня ≥ 20 г/л в 82,5% случаев, в дозе одна таблетка в день – в 80% случаев. Частота побочных эффектов Сорбифера Дурулес составила 17,5% (тошнота, диарея, дискомфорт и боль в эпигастрии).

Сравнительное исследование двух препаратов железа (СидерАЛ Форте и Сорбифер Дурулес) показало сходные эффекты лечения, но сукросомальное железо позволяет достичь того же эффекта с использованием меньших доз (в три-четыре раза) в отсутствие побочных эффектов, то есть результат его применения позволяет ответить на вопрос «Как преодолеть недостатки, порождаемые традиционными препаратами железа?».

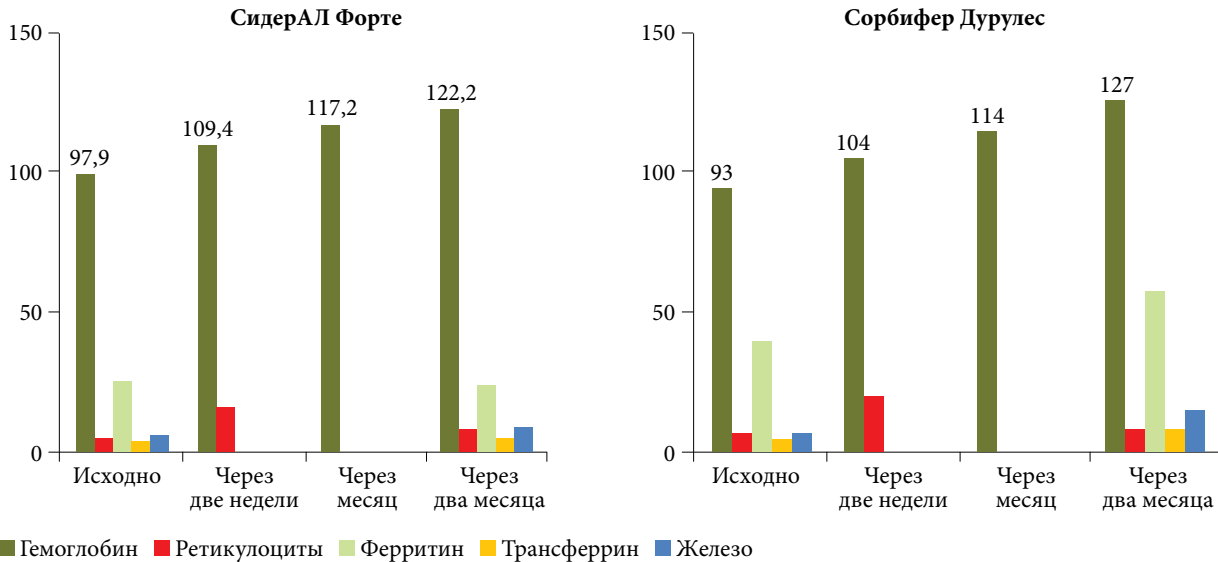
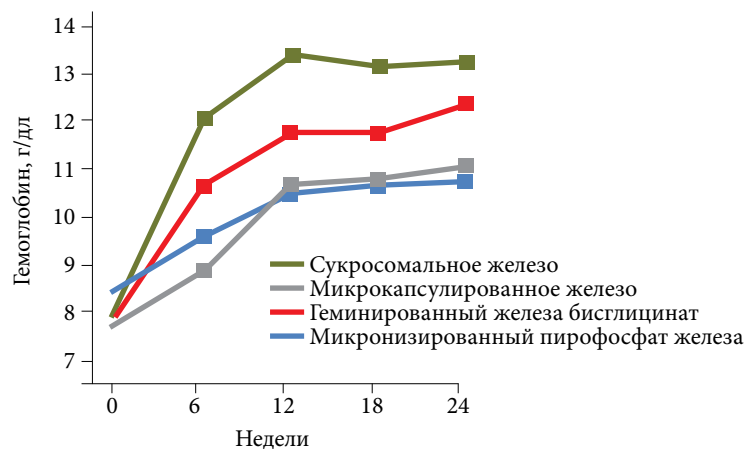
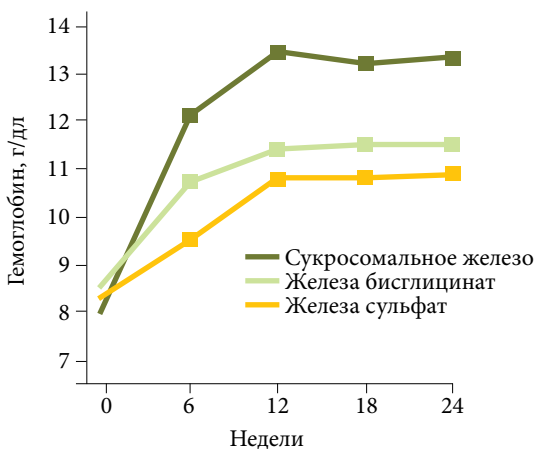


Рис. 3. Результаты лечения: динамика показателей ферростатуса в группах наблюдения

Таблица 4. Прирост гемоглобина, г/л

Показатель	СидерАЛ Форте (группа 1)	Сорбифер Дурулес (группа 2)
Через месяц	19,3	21,5
Через два месяца	24,3	34,0
При анемии легкой степени	15,3	24,4
При анемии средней степени тяжести	24,4	45,2



Примечание. Прием сукросомального железа способствовал стабильно более быстрому (с шестой недели) и значимому увеличению уровня гемоглобина у пациентов с анемией (к 24-й неделе – 13,2 г/дл).

Рис. 4. Эффективность различных пероральных препаратов железа при железодефицитной анемии вследствие желудочно-кишечного кровотечения (по [10])

Изучение эффективности СидерАЛ Форте в лечении ЖДА показало высокую биодоступность сукросомального железа, о чем свидетельствует выраженный эффект на значительно меньших дозах железа в препарате.

Немаловажное значение имеет и хорошая переносимость сукросомального железа. Побочных эффектов в исследовании зарегистрировано не было,

в то время как при лечении Сорбифером Дурулес побочные реакции отмечены у 17,5% больных [2–5, 7].

Приведенные результаты лечения ЖДА подтверждают и другие отечественные исследования [8, 9]. По данным крупного обзора, посвященного сравнительному изучению лечения 300 больных ЖДА с использованием препаратов железа различных групп [10],



анемия квалифицирована как ЖДА средней и тяжелой степени вследствие желудочно-кишечных кровотечений. Все больные были рандомизированы в шесть групп для ежедневного получения 60 мг элементарного железа в виде перорального железа сульфата, микрокапсулированного железа, микронизированного пиррофосфата железа, сукросомального железа, железа бисглицината, геминированного железа бисглицината. Исследование продолжалось 24 недели (рис. 4).

Представленные данные демонстрируют более высокую эффективность сукросомального железа в сравнении с другими соединениями железа, что скорее всего связано с особенностями физико-химических свойств сукросомы, которая обеспечивает всасывание железа через М-клетки (в отличие от

других форм железа), с этим же связано и отсутствие побочных эффектов.

Заключение

На отечественном фармацевтическом рынке появилась новая форма железа – сукросомальное железо, которая в отличие от традиционных форм и вследствие особых физико-химических свойств сукросомы усваивается через М-клетки тонкого кишечника, что избавляет препарат от побочных эффектов и позволяет добиться эффекта с применением значительно меньших (в три-четыре раза) доз железа. Немаловажно, что препарат могут применять беременные и женщины в период лактации, имеющие высокий риск развития и усугубления анемии. ☉

Литература

1. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М.: Медицина, 1981.
2. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И. Новое в лечении железодефицитных анемий: сборник материалов научно-практической конференции «Болезни органов пищеварения. Фармакотерапия с позиций доказательной медицины». 06.09.2018.
3. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Баркалова Ю.С. Новые технологии в лечении железодефицитной анемии. Медицинский совет. 2016; 14: 116–121.
4. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И. Железодефицитная анемия: диагностика, подходы к лечению, липосомальное железо (Сидерал Форте), особенности лечения: учебно-методическое пособие. М., 2015.
5. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. Клиническая медицина. 2016; 94 (6): 410–418.
6. Brilli E., Romano A., Fabiano A., et al. Sucrosomial technology is able to promote ferric iron absorption: pre-clinical and clinical evidences. Blood. 2016; 128 (22): 3618.
7. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И. Новые технологии в лечении железодефицитной анемии. Медицинский алфавит. 2016; 2 (12): 15–19.
8. Орешко Л.С., Соловьева Е.А. Анемические проявления при синдроме мальабсорбции и их коррекция. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; 1–2: 2–5.
9. Стуклов Н.И., Князев О.В., Парфенов А.И. и др. Сравнительная эффективность применения новой сукросомальной формы железа для перорального приема и внутривенной ферротерапии в лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Клиническая медицина. 2017; 95 (12): 1112–1117.
10. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: a new generation iron for improving oral supplementation. Pharmaceuticals. 2018; 11 (14): 97.

New Technologies for the Treatment of Iron Deficiency Anemia

O.N. Minushkin, PhD, Prof.¹, O.I. Ivanova, PhD², A.E. Evsikov¹

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

² Clinical Hospital No. 123, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow Region, Odintsovo

Contact person: Oleg N. Minushkin, oleg.minushkin@bk.ru

A new iron preparation has appeared on the domestic pharmaceutical market – in sucrosomial form – Sideral Forte. The results of domestic studies (the efficacy was studied in 400 patients) have shown the advantages of this form of iron for the treatment of iron deficiency anemia, which coincides with the data of European studies (the efficacy was studied in 300 patients). The necessary effect of treatment is achieved by smaller doses of the drug (3–4 times) in the absence of side effects. Sucrosomial iron has no contraindications, it can be taken by women during pregnancy and lactation.

Key words: Sucrosomial iron – Sideral Forte, iron deficiency anemia

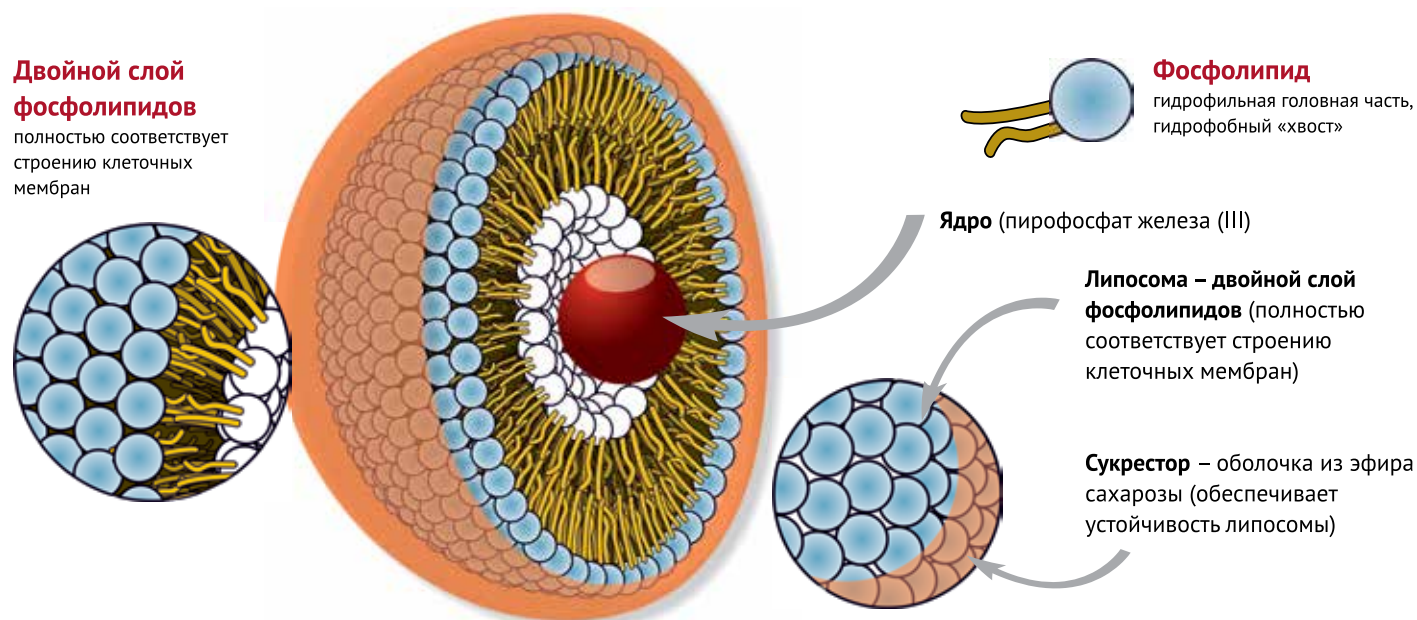
СидерАЛ®

ФОРТЕ

пирофосфат железа (III) в сукросоме



Инновационный комплекс на основе Сукросомального® железа
Сукросома состоит из липосомы, покрывающей ядро (пирофосфат железа) и сукрестора, покрывающего саму липосому



липосома + сукрестор = сукросома®

СидерАЛ® Форте является специализированным продуктом лечебно-профилактического питания на основе комбинации Сукросомального® Железа и Витамина С.

СидерАЛ® Форте включается в рацион по назначению врача при различных железодефицитных состояниях:

- сидеропении и железодефицитные анемии различной этиологии, в том числе АХЗ;
- хроническая постгеморрагическая анемия; латентный недостаток железа в организме, связанный с чрезмерными хроническими потерями крови: кровотечения (включая маточные), регулярное донорство крови;
- повышенная потребность в железе (беременность, лактация, период активного роста);
- неполноценное и несбалансированное питание, вегетарианство;
- снижение сопротивляемости организма, пожилой возраст;
- хроническая почечная недостаточность, перитониальный диализ;
- хронический гастрит с секреторной недостаточностью;
- состояния после резекции желудка;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- онкологические заболевания, химиотерапия

Рекомендации по приёму: принимать по 1-2 капсулы 1 раз в день, запивая достаточным количеством воды. Принимать в течение 1 месяца, далее рекомендуется дополнительная консультация врача. **Форма выпуска и состав:** Капсулы для приёма внутрь. 1 капсула содержит 30 мг пирофосфата железа (III) и 70 мг Витамина С. В упаковке 20 капсул.

СГР: № КЗ.16.01.79.007Е.000774.09.17 от 07.09.2017. **Производитель:** «ФармаНутра С.п.А.», Италия.

Обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое повышение гемоглобина у пациентов с железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря сукросомальной нанотехнологии

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Официальный дистрибьютор: АО «Мединторг»
+7 (495) 921-25-15 | mail@medintorg.ru



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Вегетативная дисфункция у гастроэнтерологических пациентов: вопросы диагноза и лечения

Л.Д. Фирсова, д.м.н., В.В. Полякова

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

Для цитирования: Фирсова Л.Д., Полякова В.В. Вегетативная дисфункция у гастроэнтерологических пациентов: вопросы диагноза и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 70–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-70-75

В статье представлено подробное описание структуры и функции вегетативной нервной системы, рассматриваются причины развития ее дисфункции, обсуждаются вопросы формулировки диагноза и основные направления лечения пациентов с вегетативной дисфункцией.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, вегетативная дисфункция, лечение

Введение

Основной функцией вегетативной нервной системы (ВНС) является адаптация – соответствие ответной реакции организма (включая работу всех органов и систем) изменениям окружающей среды. Вегетативная дисфункция проявляется психофизиологической дезадаптацией и функциональными нарушениями в работе различных органов и систем [1].

Термин «функциональные заболевания» в настоящее время признан спорным, тем не менее в гастроэнтерологической практике является устоявшимся и его полное исключение нецелесообразно. Общепризнана связь функциональной соматической патологии (в том числе в системе органов пищеварения) с нарушениями психической адаптации [2]. Промежуточным звеном в этой взаимосвязи являются различные нарушения на физиологическом уровне, в частности дисфункция ВНС [3].

Одной из проблем ведения пациентов с вегетативной дисфункцией является отсутствие общепризнанных формулировок диагноза, тогда как правильно сформулированный диагноз служит основой целенаправленного лечения. Много мнений существует и в отношении вариантов лечения. Гастроэнтеролог может найти ответы на эти практически важные вопросы в углублении своих знаний об устройстве ВНС, особенностях ее функционирования в норме и причинах развития дисфункционального состояния.

ВНС: структура, функция и дисфункция

По анатомо-функциональному принципу разделяют два отдела: сегментарная вегетативная нервная система и надсегментарные вегетативные механизмы регуляции деятельности [1]. Принципиально отли-

чаясь и по строению, и по функции, они находятся в постоянном взаимодействии. При этом сегментарная ВНС обеспечивает работу внутренних органов, а надсегментарные механизмы формируют функциональное состояние организма в целом. Динамическое взаимодействие этих двух отделов обеспечивает поддержание жизнедеятельности человека при изменениях, которые происходят во внешней среде.

Для любого соматического врача имеет значение понимание функционирования сегментарного отдела ВНС; для гастроэнтеролога в первую очередь – понимание той его части, которая отвечает за работу органов пищеварения.

Сегментарный отдел ВНС

Структурная единица сегментарного отдела – сегмент, который в анатомическом смысле включает в себя следующие образования: периферические рецепторы в стенке органов (реагирующие на давление и растяжение, хеморецепторы, термо- и осморорецепторы), промежуточные нейроны и ядра (скопления нейронов в спинном мозге и продолговатом мозге) [4]. В функциональном отношении сегмент является рефлекторной дугой, по которой происходит передача информации с помощью афферентных нервных волокон от периферических рецепторов к ядру и эфферентным нервным волокнам от ядра к нервным окончаниям в стенке органов, реализующим вегетативный ответ. Замыкание рефлекторной дуги происходит на уровне ядра данного сегмента, не достигая подкорковых центров и коры головного мозга. На основании этих знаний раньше предполагалось, что ВНС обладает абсолютной автономностью и функционирует без участия высшей нервной деятельности. В настоящее время ее автоно-



Таблица 1. Различия симпатической и парасимпатической реакции в органах пищеварения

Показатель	Симпатическая реакция	Парасимпатическая реакция
Слюноотделение	Снижение	Повышение
Состав слюны	Густая	Жидкая
Кислотность желудочного сока	Нормальная или понижена	Повышение
Моторика верхних отделов пищеварительного тракта	Расслабление мышц, ослабление тонуса и торможение перистальтики (гипокинезия)	Сокращение мышц, повышение тонуса, усиление перистальтики (гиперкинезия, спазмы)
Моторика кишечника	Снижение тонуса и ослабление перистальтики (гипокинезия)	Повышение тонуса, усиление перистальтики, локальные спазмы

мия считается ограниченной. Информация о «состоянии дел» в сегментарном отделе доходит не только до подкорковых центров, но и до коры головного мозга, однако в большинстве случаев не осознается.

Сегментарный аппарат функционирует по типу единства и противоположности двух видов влияния на работу органов – симпатического и парасимпатического. Реализующие передачу энергии нейроны, вегетативные волокна и ядра не имеют принципиальных отличий с точки зрения их структуры, но в функциональном отношении они являются антагонистами. Особенности реакций обусловлены различиями нейромедиаторов, посредством которых осуществляется передача электрохимического импульса между нейронами или между нейроном и гладкомышечным волокном, стимулируя их к выполнению своих специфических функций. Симпатическая реакция «включается» вследствие воздействия норадреналина, парасимпатическая – ацетилхолина (табл. 1).

Все без исключения органы желудочно-кишечного тракта имеют двойную иннервацию. Следует отметить, что симпатическое и парасимпатическое влияние сменяют друг друга, не заменяя противоположное действие полностью. В конкретных ситуациях присутствуют оба, степень преобладания лидирующего влияния зависит от требуемого ответа. Запредельное повышение одной из реакций или нарушение их взаимодействия (особенно если это продолжается на протяжении длительного времени) является вегетативной дисфункцией и проявляется нарушением функционирования органа с развитием характерных клинических симптомов.

Именно такой механизм лежит в основе нарушений моторной функции пищеварительного тракта, когда повышение тонуса гладкой мускулатуры переходит в фиксированный спазм, провоцируя болевой синдром. Вегетативная дисфункция может проявляться дискинезией органов по смешанному типу, когда гипо- и гиперкинезия сменяют друг друга или присутствуют одновременно на разных участках пищеварительной трубки. Для функциональных заболеваний органов пищеварения характерно одновременное наличие двух-трех (иногда более) нарушений. Это объясняется особенностью вегетативной иннервации – нервными волокнами, идущие от ядра, представляющие собой разветвляющуюся сеть с передачей информации большому количеству функционирующих нейронов на периферии (например, у блуждающего нерва, осуществляющего парасимпатическую иннервацию органов брюшной полости,

насчитывается более 400 мелких и мельчайших ветвей). Еще одной особенностью функциональной патологии пищеварительного тракта является ее частое сочетание с проявлениями вегетативной дисфункции в других органах и системах, например, с синдромом раздраженного мочевого пузыря или гипотонией и брадикардией.

Проявления вегетативной дисфункции обычно полиморфны, но это не означает, что у каждого пациента присутствуют все возможные симптомы. Индивидуальность симптоматики зависит от так называемых *locus minoris resistencia*, то есть присутствия слабых (морфологически или функционально) участков сегментарного отдела ВНС.

Стоит еще раз подчеркнуть, что анатомия и физиология сегментарного отдела предельно конкретны. Раздражение какого-то участка сегмента в эксперименте вызывает предсказуемую реакцию со стороны органа. Аналогичная картина наблюдается и в клинических проявлениях дисфункции сегментарного отдела как с точки зрения объяснимости симптоматики, так и понимания подходов к лечению.

Надсегментарные вегетативные механизмы

Ведущим звеном в осуществлении надсегментарных функций является лимбико-ретикулярный комплекс, в структуру которого входят ретикулярная формация ствола мозга, гипоталамус, таламус, миндалина, гиппокамп, перегородка вместе со связующими их путями. Особенность функционирования этих анатомических структур состоит в том, что их раздражение не влечет за собой строго специфичной вегетативной реакции (как это характерно для сегментарного отдела). Необходимый адаптивный ответ является следствием разнообразных функциональных взаимосвязей между отдельными структурами. При этом реакция теряет свою специфичность, но приобретает индивидуальный характер, отличающийся полиморфностью соматических проявлений.

К жалобам неспецифического характера, причину которых следует искать в дисфункции надсегментарных механизмов регуляции, относятся стойкое ухудшение общего самочувствия, постоянная усталость, трудное пробуждение после сна с ощущением неполноценного сна (даже в случаях его нормальной продолжительности), снижение работоспособности, необъяснимые боли в разных отделах тела, головокружение, приливы жара или озноба.



Принципиальным отличием от функционирования сегментарного уровня является и возникновение психического компонента. Адаптивная реакция надсегментарного отдела имеет психофизиологическую основу. Ее психическая и физиологическая составляющие – это один и тот же процесс, поэтому психические реакции, отражающие физиологическую динамику, также отличаются разнообразием, неопределенностью, полиморфностью [5]. Психическая составляющая сложных реакций свидетельствует об участии коры головного мозга в работе ВНС. Это влияние является косвенным и требует концентрации внимания, что демонстрирует следующий пример: пациент с болью за грудиной, обусловленной эзофагоспазмом, не может купировать боль, поспав пищеводу «команду» о необходимом расслаблении напрямую, но способен достичь уменьшения выраженности болевого синдрома, расслабившись в режиме аутотренинга с купированием тревоги, вызвавшей эзофагоспазм. Еще более доказательным примером является практика йогов по регуляции частоты сердечных сокращений концентрацией внимания на этом процессе.

Самое яркое проявление надсегментарной вегетативной дисфункции – вегетативные кризы. Данным термином обозначается пароксизмальное состояние, проявляющееся различными вегетативными реакциями в сочетании с тревожными реакциями разной степени выраженности. Следует обратить внимание на то, что при повторяющихся кризах необходимо исключение органической причины подобных состояний.

В реальной клинической практике трудно разграничить сегментарные и надсегментарные нарушения, практически всегда они проявлены одновременно, с образованием сложного комплекса вегетативных, соматических и психических симптомов.

Причины развития вегетативной дисфункции

В качестве одной из распространенных причин вегетативной дисфункции следует рассматривать врожденную неполноценность вегетативных функций. Она может касаться иннервации какого-то отдельного сегмента, что проявляется врожденной склонностью иннервируемого им органа к сбою в его функционировании. Раньше такие изолированные функциональные нарушения называли «органные неврозы» [6]. В настоящее время данный термин не применяется, поскольку в реальности изолированная сегментарная патология встречается исключительно редко. Гораздо чаще врожденная вегетативная недостаточность проявляется неспецифической симптоматикой – снижением порога восприятия физического дискомфорта, непереносимостью длительных физических нагрузок, метеочувствительностью, продолжительным периодом реконвалесценции после интеркуррентных заболеваний. Ослабление адаптивных способностей может проявиться в раннем детском возрасте или впервые дать о себе знать в периоде пубертата, при повышенных потребностях к адаптации. У взрослых триггером может стать ситуация острого или хронического стресса. При стрессе, действие которого ощу-

щается в течение длительного времени (особенно при отсутствии перспективы выхода из стрессовой ситуации), вероятно развитие стойких функциональных нарушений в пищеварительной системе.

Клинически значимые вегетативные нарушения могут быть вторичными, возникающими на фоне психических, неврологических и соматических заболеваний. Этот вариант демонстрирует клиническая динамика ГЭРБ, симптоматика которой в последние годы существенно изменилась в сравнении с традиционной картиной ГЭРБ. Вместо классической изжоги частыми стали жалобы на необычные ощущения жжения, покалывания, сверления. Данные ощущения являются отражением вторичных изменений в рецепторах дистальной части пищевода, возникших вследствие агрессивного влияния содержимого гастроэзофагеального рефлюкса. Косвенно это предположение подтверждается тем, что пациенты конкретно указывают беспокоящий орган – «жжение кончика языка», в пищеводе или желудке – «жжение», «огонь», «кипяток».

Представление жалоб в виде образов можно объяснить проблемами, возникшими в надсегментарных отделах, поскольку именно на этом уровне формируется психическая составляющая заболевания, в частности восприятие боли, отношение к болезни и ее проявлениям, представление о прогнозе заболевания.

Такой механизм патоморфоза клинических симптомов представляется логичным, но, к сожалению, на современном уровне развития медицина не обладает объективными доказательствами структурных нарушений в ВНС. Нет сомнений в том, что в будущем будет выявлен «структурный эквивалент» вегетативных нарушений на клеточном или субклеточном уровне. Возможности его выявления определяются развитием соответствующих технологий [7].

Методы исследования функций ВНС

Недостаточная разработка объективных методов анализа вегетативных расстройств касается в первую очередь надсегментарного отдела. Наиболее значимой характеристикой его является оценка вегетативного тонуса (определение вегетативных показателей в период «относительного покоя»). В качестве чаще всего применяемых с этой целью методик следует отметить заполнение специально разработанных анкет, включающих балльную оценку различных признаков, характеризующих состояние ВНС в организме в целом и в его отдельных системах. В гастроэнтерологической практике с целью экономии времени рекомендуется применение сокращенных вариантов анкет: «Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений» (табл. 2) для заполнения пациентом и «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений» (табл. 3) для заполнения врачом.

Для вынесения предварительного заключения о состоянии ВНС достаточно заполнения одной из представленных анкет.



Таблица 2. Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений для заполнения пациентом (подчеркнуть «да» или «нет» и нужное слово в тексте)

Признаки вегетативных изменений	Да	Нет	Баллы
1. Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность: а) к покраснению лица; б) побледнению лица	Да Да	Нет Нет	3 3
2. Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп; б) целиком кистей, стоп	Да Да	Нет Нет	3 4
3. Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность): а) пальцев кистей, стоп; б) целиком кистей, стоп	Да Да	Нет Нет	5 5
4. Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «да» подчеркните слово «постоянная» или «при волнении»	Да	Нет	4
5. Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?	Да	Нет	7
6. Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании (чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание)? В случае ответа «да» уточните: при волнении, в душном помещении (нужное подчеркнуть)	Да	Нет	7
7. Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, вздутиям живота, боли?	Да	Нет	6
8. Бывают ли у Вас обмороки (внезапная потеря сознания или чувство, что Вы можете его потерять)? Если да, то уточните условия: душное помещение, волнение, длительность пребывания в вертикальном положении (нужное подчеркнуть)	Да	Нет	7
9. Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если да, уточните: диффузные или только половина головы, вся голова, сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)	Да	Нет	7
10. Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?	Да	Нет	5
11. Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «да» уточните: а) трудность засыпания; б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями; в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	Да Да	Нет Нет	5 5

Примечание. Значение, превышающее 15 баллов, свидетельствует о наличии синдрома вегетативной дисфункции.

Таблица 3. Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений для заполнения пациентом

Признаки вегетативных изменений	Да	Нет	Баллы
1. Характеристика изменения окраски и состояния кожных покровов: а) «сосудистое ожерелье» (пятнистая гиперемия на шее, лице и груди при внешнем осмотре); б) окраска кистей, стоп: обычная, изменена (бледные, гиперемированные, цианотичные (acroцианоз)), «мраморные» (имеющиеся признаки подчеркнуть)	Да Да	Нет Нет	5 5
2. Оценка дермографизма, вызываемого на передней поверхности грудной клетки: стойкий – более 10 минут (красный, розовый, белый, возвышающийся)	Да	Нет	4
3. Оценка степени потливости: а) локальное повышение потливости (выраженная влажность ладоней, стоп, подмышечных впадин или какой-либо другой части тела); б) генерализованная потливость (повышенная диффузная влажность всех перечисленных выше областей, а также кожных покровов в целом – область груди, спины, живота)	Да Да	Нет Нет	4 5
4. Наличие изменений температуры: а) субфебрилитет (постоянное повышение температуры в пределах 37–37,5 °С); б) подъем температуры, возникающий внезапно при отсутствии соматических заболеваний	Да Да	Нет Нет	6 7
5. Ухудшение самочувствия при смене погоды	Да	Нет	4
6. Плохая переносимость холода, жары, духоты	Да	Нет	4
7. Лабильность артериального давления (указание в анамнезе и при двукратном измерении в начале и конце осмотра – различия не менее 20–30 мм рт. ст.)	Да	Нет	8
8. Лабильность сердечного ритма (колебания пульса в начале и конце осмотра 10 ударов в минуту)	Да	Нет	8
9. Наличие гипервентиляционного синдрома (нарушение глубины и частоты дыхания, чувство нехватки воздуха)	Да	Нет	8
10. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (при отсутствии органической патологии)	Да	Нет	6
11. Наличие вегетососудистых кризов, мигреней, склонности к обморокам	Да	Нет	10
12. Наличие повышенной тревожности, раздражительности, гневливости, несдержанности, чувства беспокойства, страха, резкие смены настроения, астения	Да	Нет	7
13. Повышенная нервно-мышечная возбудимость: симптом Хвостека, склонность к мышечным спазмам (карпопедальные судороги, сведение пальцев кистей, стоп, рука «акушера», нога «балерины», синдром крампи) (имеющиеся признаки подчеркнуть)	Да	Нет	6

Примечание. У здоровых людей сумма не превышает значения в 25 баллов.



При необходимости более расширенного обследования проводится исследование вегетативной реактивности (вегетативных реакций в ответ на внешние и внутренние раздражители, в качестве которых могут быть использованы фармакологические пробы, физические нагрузки, давление на рефлекторные зоны), исследование вегетативного обеспечения деятельности (определение динамики вегетативных показателей при экспериментальном моделировании физической или умственной деятельности, а также воспроизведение ситуаций отрицательных эмоций).

Косвенно о состоянии вегетатики можно судить по результатам психодиагностического обследования, поскольку изменения надсегментарного уровня ВНС всегда являются психовегетативными. Его направленность зависит от особенностей клинической ситуации. При этом могут быть применены как современные, так и проверенные временем психодиагностические методики [8].

О состоянии сегментарного отдела ВНС можно судить по результатам инструментальных методов исследования функций соответствующих органов и систем [1]. В гастроэнтерологии самыми простыми и доступными являются определение кислотности желудочного сока и методы диагностики моторной функции желудочно-кишечного тракта. В качестве примера можно привести достаточно часто встречающуюся клиническую ситуацию со следующими результатами гастроэнтерологического обследования: суточная рН-метрия – гиперсекреция желудочного сока, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс; манометрия пищевода – диффузный эзофагоспазм. Все эти данные бесспорно свидетельствуют о парасимпатикотонии, что должно быть учтено при составлении индивидуального плана лечения.

Вегетативная дисфункция: вопросы формулировки диагноза

В соматической медицине для формулировки заключения о состоянии ВНС рекомендуются синдромальные диагнозы. Наиболее распространенными из них являются следующие: психовегетативный синдром, синдром вегетативной дистонии и синдром вегетативной дисфункции. Диагноз «психовегетативный синдром» максимально точно отражает суть патогенеза функциональных заболеваний, поскольку психическая составляющая присутствует в разной степени выраженности в каждом случае вегетативной дисфункции. Однако по разным причинам в соматической медицине такая формулировка используется редко.

В гастроэнтерологической практике предпочтительнее всего использование названия «синдром вегетативной дисфункции», поскольку эта формулировка созвучна связи с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта. Рекомендуется уточнить данным синдромальным диагнозом имеющийся гастроэнтерологический диагноз (например: «Дискинезия пищевода. Синдром вегетативной дис-

функции») или перечислить несколько (что бывает чаще) гастроэнтерологических диагнозов (например: «Функциональная диспепсия. ГЭРБ в эндоскопически негативной стадии. Синдром раздраженной кишки. Синдром вегетативной дисфункции»).

Термин «синдром вегетативной дисфункции» полностью совпадает по смыслу с принятой в неврологии формулировкой «синдром вегетативной дистонии», поскольку понятия «вегетативная дисфункция» и «вегетативная дистония» являются синонимами.

При значительной степени выраженности нарушений психического состояния в сочетании с большим количеством соматических жалоб (не менее четырех соматических жалоб у мужчин и шести у женщин) стоит проконсультировать пациента у психиатра. Целью консультации в данном случае является предположение о наличии у пациента соматоформной дисфункции ВНС [9]. Гастроэнтеролог не располагает компетенцией ставить данный диагноз, кодируемый по МКБ-10 в разделе психиатрии.

Лечение вегетативной дисфункции

Лечение пациентов с вегетативной дисфункцией должно идти в трех направлениях.

На первом месте стоит гастроэнтерологическое лечение, так как пациент обратился за помощью по поводу нарушений в пищеварительном тракте и ориентирован на прием препаратов данной группы. Современная гастроэнтерология обладает большими возможностями воздействия на функциональные симптомы, являющиеся следствием вегетативной дисфункции, – снижение гиперсекреции и агрессивности желудочного сока, коррекция моторных нарушений, снижение гиперчувствительности слизистых оболочек пищеварительного тракта. Выбор препаратов зависит от клинических проявлений заболевания и результатов инструментальных исследований. Однако если лечение ограничено только сферой гастроэнтерологической симптоматики, оно является неполноценным. Результата достичь можно, но вероятнее всего улучшение окажется временным. Для закрепления эффекта лечения (а в ряде случаев и полного выздоровления, что возможно, хотя и требует длительных целенаправленных усилий) необходима коррекция дисфункции в самой ВНС. Эта цель достигается двумя путями: назначением психофармакологических препаратов и разъяснительными беседами с пациентом о его собственном участии в выздоровлении.

Важнейший момент необходимости назначения данных препаратов состоит не только в эффектах гармонизации психического состояния (что снижает степень дисфункциональности вегетативного реагирования), но и в первую очередь в наличии у психофармакологических препаратов непосредственного вегетостабилизирующего эффекта.

Беседы с пациентом о профилактике и лечении вегетативных нарушений путем организации здорового образа его жизни в данной ситуации – не общие слова, а основа лечения. Необходимо дать пациен-



ту хотя бы минимальные знания о функциях ВНС, чтобы он осознал на примере своей жизни, какие он допускает ошибки с точки зрения перегрузок и как он мог бы способствовать восстановлению собственных сил и здоровья. Помощь пациента самому себе может стать эффективной в самых простых вещах – полноценном сне, разумном распределении сил, по возможности – в смене видов деятельности в течение дня, а также чередовании труда и отдыха, обязательных ежедневных умеренных физических нагрузках. В течение суток необходимо уделять внимание своему здоровью. В зависимости от предпочтений это могут быть дыхательные упражнения, контрастный душ, массаж и самомассаж, аутотренинг. И конечно, для гастроэнтерологических пациентов основу основ составляет правильно организованное питание.

Заключение

Клиническая вегетология в настоящее время относится к неврологии, однако значительная часть

проявлений дисфункции ВНС состоит в нарушении работы всех внутренних органов и систем. В связи с этим любому соматическому врачу необходимы знания о функционировании ВНС, а также причинах и клинических проявлениях ее дисфункционального состояния. В особой степени это относится к гастроэнтерологам, поскольку состояние пищеварительного тракта (особенно в сфере функциональных нарушений) напрямую зависит от степени выраженности вегетативной дисфункции. Практические вопросы в лечении пациентов с вегетативной дисфункцией приходится решать в первую очередь самим гастроэнтерологам, при необходимости консультируя пациентов у вегетолога (что, к сожалению, не всегда возможно), невролога, психотерапевта или психиатра. Основой уверенности гастроэнтеролога в своих силах и залогом достижения позитивных результатов в лечении данной категории пациентов является углубление знаний о строении и функционировании ВНС. ☉

Литература

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (1): 4–11.
3. Губачев Ю.М., Стабровский Е.М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. Л.: Медицина. Ленингр. отделение, 1981.
4. Лобко П.И., Мельман Е.П., Денисов С.Д., Пивченко П.Г. Вегетативная нервная система: атлас. Минск: Высшая школа, 1988.
5. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука, 1980.
6. Иванов В.С. Психотропные средства в общемедицинской практике. Лекции по психосоматике. Под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2014.
7. Парфенов А.И. Функциональные заболевания кишечника. В кн. Эндерология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
8. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Соколова Е.Д. Методика многостороннего исследования личности. Структура, основы интерпретации, некоторые области применения. 3-е изд., испр. и доп. М.: Издательство «Березин Феликс Борисович», 2011.
9. Вельтищев Д.Ю., Краснов В.Н., Бобров А.Е., Ковалевская О.Б. Диагностика и лечение психических расстройств у больных первичной медицинской практики. Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов). Под ред. проф. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012.

Vegetative Dysfunction in Gastroenterological Patients: Diagnosis and Treatment Issues

L.D. Firsova, PhD, V.V. Polyakova

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Lyudmila D. Firsova, firsovald@gmail.com

The article presents a detailed description of the structure and function of the vegetative nervous system, discusses the causes of its dysfunction, the formulation of the diagnosis and the main directions of the treatment of the patients with vegetative dysfunction.

Key words: vegetative nervous system, vegetative dysfunction, diagnosis, treatment



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

Вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение

Е.С. Сбикина¹, С.Н. Бацких, к.м.н.¹, Е.В. Винницкая, д.м.н.¹,
Ю.Г. Сандлер, к.м.н.¹, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.¹,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}

Адрес для переписки: Евгения Сергеевна Сбикина, esbikina@gmail.com

Для цитирования: Сбикина Е.С., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. и др. Вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита: клиническое наблюдение. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 76–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-76-79

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – редкое заболевание, этиология которого остается неизвестной. Среди множества факторов, которые могут быть ответственны за развитие АИГ, особое внимание уделяется роли микроорганизмов, в частности вирусов гепатита. Существует гипотеза о триггерной роли вирусов гепатита в развитии АИГ. Имеется небольшое количество сообщений о развитии АИГ после острого гепатита А. В статье приводится клиническое наблюдение пациентки с АИГ, развившимся непосредственно после острого вирусного гепатита А.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит А, аутоиммунные заболевания печени

Введение

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) – аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит и первичный склерозирующий холангит – относятся к редким заболеваниям [1]. Несмотря на хорошо изученный патогенез, этиология АИЗП остается неизвестной, а естественное течение часто приводит к циррозу печени. Распространенность АИГ в мире составляет 17,44 на 100 тыс. жителей [2]. Подавляющее большинство эпидемиологических исследований проведено в западных странах [2–5]. Последние европейские исследования свидетельствуют о ежегодном росте заболеваемости АИГ (от 1,1 до 2,56%) и его распространенности (от 17,3 до 18,3%) [3, 6]. Среди множества факторов индукции АИЗП особое внимание уделяется роли микроорганизмов, в частности вирусов [7, 8].

Считается, что некоторые вирусы гепатита, вероятно, обладают способностью «копировать» антигенную структуру макроорганизма, что может запускать каскад аутоиммунных реакций организма и приводить к аутоагрессии, реализующейся посредством антителозависимой клеточной цитотоксичности [9].

АИГ характеризуется многообразием клинических проявлений, сопровождается повышением aminотрансфераз, уровня Ig, гамма-глобулинов; появлением неорганоспецифических аутоантител (НОСА), наличием в морфологической картине биоптата печени гистологических признаков гепатита (с портальной и перипортальной лимфоплазмой).

цитарной инфильтрацией). Основным отличием АИГ от других АИЗП является, как правило, хороший ответ на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [10–17].

Вирус гепатита А (ВГА) – РНК-содержащий вирус семейства пикорнавирусов. Острый гепатит А обычно не хронизируется, а разрешается самостоятельно в течение от нескольких недель до нескольких месяцев. Почти у всех пациентов с гепатитом А достигается полное излечение и формируется пожизненный иммунитет. При этом опубликованы единичные описания клинических наблюдений АИГ, который развился после перенесенного острого вирусного гепатита А [18–21] и характеризовался появлением НОСА с типичной для АИГ морфологической картиной биоптата печени и отсутствием антител класса IgM к ВГА. Подобные случаи, позволяющие исключить острую ВГА-инфекцию, подтверждают гипотезу о возможной индукции АИГ вирусом гепатита А [22, 23].

Приводим клиническое наблюдение с описанием АИГ, развившегося у пациентки вслед за острым вирусным гепатитом А.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 36 лет, поступила в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова 07.08.2019 с жалобами на общую слабость, тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза известно, что до июля 2019 г. пациентка считала себя здоровой, хорошо переносила большие



физические нагрузки. В начале июля 2019 г. появились генерализованные мышечные боли, гипертермия до 39 °С, а спустя неделю – потемнение мочи и пожелтение кожных покровов. При амбулаторном обследовании обнаружено выраженное повышение ферментов печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – до 3025 Ед/л (86 верхних границ нормы (ВГН)), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 2849 Ед/л (81 ВГН), общий билирубин – 101 мкмоль/л (5 ВГН), конъюгированный билирубин – 94 мкмоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 777 Ед/л (6 ВГН – 120 Ед/л). Пациентка была направлена в инфекционную больницу, где у нее выявлены anti-*HAV* IgM, РНК ВГА и диагностирован острый вирусный гепатит А, холестатическая форма, среднетяжелого течения.

На фоне инфузионной и гепатопротективной терапии (адеметионин, сукцинатсодержащие препараты) была отмечена значительная положительная динамика в виде улучшения самочувствия больной, разрешения желтухи, уменьшения цитолиза. Пациентка была выписана для продолжения лечения амбулаторно.

При этом у нее сохранялась выраженная слабость (пациентка не могла работать). В начале августа 2019 г. в анализах крови стали нарастать показатели цитолиза (АЛТ – 920 Ед/л, АСТ – 850 Ед/л), выявлены антитела к цитоплазматическому антигену первого типа (LC-1) и gp 210.

Для уточнения диагноза направлена в МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении в отделение заболеваний печени состояние удовлетворительное. Вес 50 кг. Рост 162 см. ИМТ 19,1 кг/м². Пациентка в сознании, явлений энцефалопатии не отмечается. Кожные покровы бледно-розовые. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см, край плотный, гладкий. Селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания отрицательный. Стул регулярный, оформленный, без примеси слизи и крови, обычного цвета.

В анализе крови от 12.08.2019 сохранялся рост активности АЛТ до 1026 Ед/л. Антинуклеарный фактор (НЕР-2) – 1/640; гамма-глобулины – 23,1 г/л (ВГН – 15 г/л); IgM – 4,98 г/л (ВГН – 3,5 г/л); IgG – 18,5 г/л (ВГН – 16 г/л). Обнаружена РНК вируса гепатита А (рисунок).

По итогам консилиума при участии ведущих гепатологов МКНЦ им. А.С. Логинова клинико-лабораторные данные пациентки были расценены как проявления текущего инфекционного процесса, рецидивирующего течения гепатита А.

С учетом сохранения у больной вирусемии гепатита А судить о дебюте аутоиммунного гепатита не представлялось возможным. Выявленные ранее аутоантитела (LC-1 и gp 210) могут определяться и у больных с текущей вирусной инфекцией, в связи с чем в период наблюдения не являлись основанием для установления диагноза АИГ. Пациентка была направлена повторно к инфекционисту для дальнейшего наблюдения.

23.08.2019 получен отрицательный результат повторного исследования на РНК вируса гепатита А на фоне сохраняющегося высокого цитолиза. В связи с сохраняющейся цитолитической активностью на фоне отсутствия РНК

ВГА пациентке 25.08.2019 выполнена пункционная биопсия печени для уточнения диагноза.

Морфологическое заключение: портальные тракты расширены, значительно инфильтрированы лимфоцитами с примесью плазмочитов и умеренно фиброзированы. От них отходят соединительнотканые септы, которые в некоторых случаях достигают соседних портальных трактов. Участки перисинусоидального и диффузного перигепатоцеллюлярного фиброза. Портальные тракты содержат по три-четыре мелких желчных протока. Клетки эпителия желчных протоков в состоянии дистрофии. Просветы некоторых протоков дилатированы. Целостность пограничной пластинки нарушена, и клетки воспалительного инфильтрата распространяются между гепатоцитами вглубь долек. Мелкие внутридольковые лимфоцитарные инфильтраты. Эмпериоплез отдельных гепатоцитов. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. S0, A3, F2. Заключение: аутоиммунный гепатит высокой степени активности. S0, A3, F2.

Больная повторно обсуждена на консилиуме МКНЦ им. А.С. Логинова, в результате которого сформулирован заключительный диагноз: аутоиммунный гепатит, высокая биохимическая активность. Начата гормональная терапия (преднизолон в дозе 40 мг/сут).

Через две недели терапии ГКС отмечено значительное улучшение лабораторных показателей (АЛТ – 317 Ед/л, АСТ – 217 Ед/л), а через два месяца – полная их нормализация. Динамика биохимических показателей крови представлена на рисунке. В контрольном биохимическом анализе крови от 10.11.2019: АЛТ – 47 Ед/л, АСТ – 37 Ед/л. В апреле 2020 г. пациентке был отменен преднизолон в связи с полной клинической и биохимической ремиссией. От повторной пункционной биопсии печени пациентка отказалась, приступила к работе. Продолжено наблюдение у гепатолога МКНЦ им. А.С. Логинова.

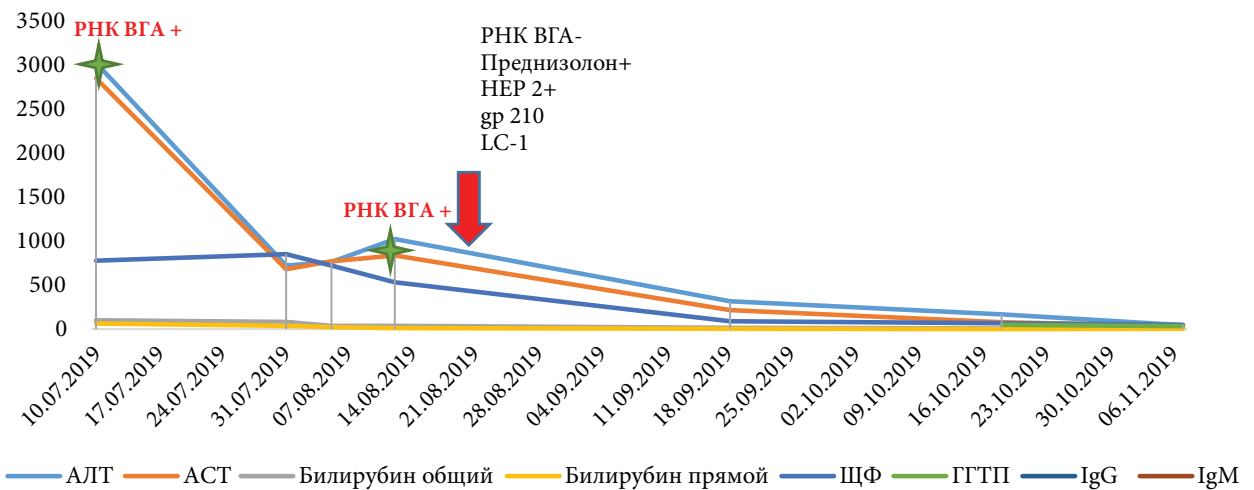
Обсуждение

Диагноз вирусного гепатита А, подтвержденный выявлением РНК вируса гепатита А методом ПЦР, изначально не вызывал сомнения. С учетом сохраняющегося синдрома цитолиза на фоне отрицательной РНК вируса гепатита А, а также наличия антител к микросомальной фракции печени и почек (LC-1) и антител к интегральному мембранному гликопротеину (gp 210) высказано предположение о развитии аутоиммунного гепатита. Для уточнения потребовалась пункционная биопсия печени, которая подтвердила наше предположение. Положительный результат проведенной иммуносупрессивной терапии также послужил дополнительным подтверждением диагноза АИГ.

С учетом отсутствия заболевания печени в анамнезе, а также минимального фиброза по данным пункционной биопсии печени можно судить о впервые развившемся аутоиммунном гепатите после перенесенного острого вирусного гепатита А.

Изучение роли вирусов в этиологии и патогенезе АИЗП имеет особое значение в связи с тем, что проблема вирусных гепатитов далека от решения.

В последние годы данная проблема не становится менее актуальной по мере расширения знаний в области молекулярной биологии и вирусологии. Ранее в литературе уже



Примечание. ALT – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза; ВГА – вирус гепатита А.

Динамика лабораторных показателей пациентки Г.

сообщалось о вирусе гепатита А как об инициирующем факторе АИГ. Vento и соавт. в проспективном исследовании 58 здоровых родственников пациентов с АИГ обнаружили, что в течение четырехлетнего наблюдения субклинический острый гепатит А был выявлен у трех человек. У двух из них развился АИГ типа 1 в течение пяти месяцев. У этих больных до развития острой вирусной инфекции гепатита А был обнаружен дефект супрессорно-индукторных Т-лимфоцитов, контролирующих иммунный ответ на рецептор асиалогликопротеина (антиген, экспрессирующийся на поверхности гепатоцитов). Кроме того, специфические хелперные Т-клетки и антитела к рецептору асиалогликопротеина сохранялись и увеличивались после острого гепатита А. Авторы предполагают, что у восприимчивых лиц ВГА может быть триггером АИГ [22]. В более позднем исследовании немецкими учеными были опубликованы результаты работы, где ретроспективно была изучена частота выявления антител класса IgG к вирусам гепатитов А, В и Е у 219 пациентов с АИГ. Anti-HAV были обнаружены в 43,5% случаев [24].

В нашем ранее проведенном и опубликованном исследовании [25] распространенности маркеров перенесенного вирусного гепатита А, В, Е у пациентов с АИЗП в целом выявлена достоверно более высокая распространенность anti-HAV (64%) по сравнению с контрольной группой условно здоровых пациентов (без заболеваний печени).

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможную роль ВГА в качестве триггера АИГ. Роль ВГА в этиологии АИГ, очевидно, требует дальнейшего изучения. Не исключено, что у лиц, генетически предрасположенных к АИГ, некоторые факторы окружающей среды (вирусные инфекции, сигаретный дым, ультрафиолетовое излучение, лекарства и др.) могут вызывать выраженный окислительный стресс, обуславливающий эпигенетические модификации, приводящие к усиленным аутоиммунным реакциям. Таким образом, пациенты, перенесшие ВГА, составляют группу риска по развитию АИГ и подлежат более тщательному наблюдению со стороны гастроэнтеролога и гепатолога. ●

Литература

1. Jeong S.H. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. Clin. Mol. Hepatol. 2018; 24: 10–19.
2. Москалец Т.В., Варламова Т.В., Доршакова Н.В., Карапетян Т.А. Роль инфекций в развитии аутоиммунных заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2017; 98 (4): 14–19.
3. Lohse A.W., Gerken G., Mohr H., et al. Relation between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: clinical and serological characteristics in 859 patients. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 1995; 33 (9): 527–533.
4. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина, 1981.
5. Буеверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2017; 27 (2): 27–33.
6. Бурневич Э.З., Арион Е.Л. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний. Здоров'я України. 2010; 2: 43.
7. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2017; 5 (17): 47–55.
8. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2009; 19 (4): 4–12.



9. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2006; 1 (116): 28–34.
10. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2018.
11. Хронический аутоиммунный гепатит. Заболевания печени и желчных путей. Под ред. Ш. Шейлок, Дж. Дули. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
12. Lv T, Li M., Zeng N., et al. Systematic review and meta-analysis on the incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in Asian, European, and American population. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 34: 1676–1684.
13. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., et al. Autoimmune hepatitis. Nat. Rev. Dis. Primers. 2018; 12 (4): 18017.
14. Gronbæk L., Vilstrup H., Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J. Hepatol. 2014; 60: 612–617.
15. Christen U., Hintermann E. Pathogen infection as a possible cause for autoimmune hepatitis. Int. Rev. Immunol. 2014; 33 (4): 296–313.
16. Melnick J.L. Properties and classification of hepatitis A virus. Vaccine. 1992; 10 (1): 24–26.
17. World Health Organization. Hepatitis A. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>.
18. Foster M.A., Hofmeister M.G., Kupronis B.A. Increase in hepatitis A virus infections – United States, 2013–2018. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2019; 68: 413–415.
19. Wasley A., Fiore A., Bell B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol. Rev. 2006; 28: 101–111.
20. Hilzenrat N., Zilberman D., Klein T., et al. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 1950–1952.
21. Huppertz H.I., Treichel U., Gassel A.M., et al. Autoimmune hepatitis following hepatitis A virus infection. J. Hepatol. 1995; 23 (2): 204–208.
22. Muñoz Bertrán E., Salazar V.R., Robles F.H., et al. Autoimmune hepatitis caused by acute hepatitis due to hepatitis A virus. Gastroenterol. Hepatol. 2002; 25: 501–504.
23. Rahaman S.M., Chira P., Koff R.S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 106–108.
24. Singh G., Palaniappan S., Rotimi O., Hamlin P. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. J. Gut. 2007; 56: 304.
25. Tanaka A. Autoimmune hepatitis. Gut Liver. 2020; 14 (4): 430–438.
26. Tabak F., Ozdemir F., Tabak O., et al. Autoimmune hepatitis induced by the prolonged hepatitis A virus infection. Ann. Hepatol. 2008; 7 (2): 177–179.
27. Vento S., Garofano T., Di Perri G., et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet. 1991; 337 (8751): 1183–1187.
28. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита. Фарматека. 2006; 1 (116): 28–34.
29. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. и др. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. М.: Бионика Медиа, 2019.
30. Jefferies M., Rauff B., Rashid H., et al. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. World J. Clin. Cases. 2018; 6 (13): 589–599.
31. Kawashima M., Hitomi Y., Aiba Y., et al. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. Hum. Mol. Genet. 2017; 26 (3): 650–659.
32. Сбикина Е.С., Бацких С.Н., Дорофеев А.С. и др. Вирусный гепатит как возможный триггер аутоиммунных заболеваний печени. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 28–34.
33. Taubert R., Diestelhorst J., Junge N., et al. Increased seroprevalence of HAV and parvovirus B19 in children and of HEV in adults at diagnosis of autoimmune hepatitis. Sci. Rep. 2018; 8: 17452.
34. Rahaman S.M., Chira P., Koff R.S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by hepatitis A. Am. J. Gastroenterol. 1994; 89: 106–108.

Viral Hepatitis A as the Trigger of Autoimmune Hepatitis: Clinical Observation

E.S. Sbikina¹, S.N. Batskikh, PhD¹, E.V. Vinnitskaya, PhD¹, Yu.G. Sandler, PhD¹, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.¹, T.Yu. Khaimenova, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1, 2, 3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

³ Tver State Medical University

Contact person: Evgenia S. Sbikina, esbikina@gmail.com

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare disease, which etiology remains unknown. Among many factors that may be responsible for the development of AIH, special attention is paid to the role of microorganisms, in particular hepatitis viruses. There is a hypothesis about the trigger role of hepatitis viruses in the development of AIH. There are a small number of reports of the development of AIH after acute hepatitis A. The article presents the clinical observation of a patient with AIH that developed immediately after acute viral hepatitis A.

Key words: autoimmune hepatitis, viral hepatitis A, autoimmune liver diseases



¹ Окружная
клиническая больница,
Ханты-Мансийский
автономный
округ – Югра,
г. Ханты-Мансийск

² Ханты-Мансийская
государственная
медицинская академия

Выбор биологической терапии с позиции долгосрочной эффективности у пациента молодого возраста с болезнью Крона

Е.В. Сосновская, к.м.н.^{1,2}, Б.Р. Сайтаджиев^{1,2}, Т.Л. Могильницкая¹,
Д.А. Марченко¹, Е.Д. Хадиева, к.м.н.^{1,2}, Л.Ф. Некрасова¹

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Сосновская, evg-sosnovskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сосновская Е.В., Сайтаджиев Б.Р., Могильницкая Т.Л. и др. Выбор биологической терапии с позиции долгосрочной эффективности у пациента молодого возраста с болезнью Крона. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 80–85.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-80-85

Представлен клинический случай наблюдения пациента молодого возраста с болезнью Крона. В статье отражены особенности клинического течения заболевания, постановки клинического диагноза, тактики консервативного лечения и выбора биологического препарата.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, биологическая терапия, устекинумаб

Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит, входящие в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Этиология заболеваний не ясна. В развитии заболеваний играет роль ряд факторов: генетическая предрасположенность, нарушение регуляции иммунного ответа на кишечную микрофлору, различные факторы окружающей среды. Больные с этими заболеваниями более склонны к развитию злокачественных новообразований [1].

Предполагается, что самые высокие показатели заболеваемости ВЗК отмечаются в развитых странах, а самые низкие – в развивающихся. В регионах с более холодным климатом и городских районах частота возникновения ВЗК выше, чем в регионах с более теплым климатом и в сельской местности. В международном масштабе заболеваемость ВЗК составляет 0,5–24,5 случая на 100 тыс. населения для язвенного колита и 0,1–16 случаев на 100 тыс. населения для болезни Крона. В целом распространенность ВЗК составляет 396 случаев на 100 тыс. человек в год [2, 3]. Первый пик заболеваемости отмечается между 20 и 30 годами жизни, а второй – в возрасте 60–70 лет [1, 4].

Распространенность БК в России составляет 3,0–4,5 на 100 тыс. населения [5]. БК характеризуется

поражением любого сегмента желудочно-кишечного тракта (от полости рта до ануса). В 35% случаев БК возникает в подвздошной и толстой кишке, в 32% – исключительно в толстой кишке, в 28% – в тонкой кишке и в 5% случаев – в гастродуоденальной области [6].

Основные группы лекарственных препаратов, используемых при лечении БК, утверждены отечественными клиническими рекомендациями и хорошо изучены. Основными задачами терапии БК являются индукция ремиссии, поддержание ремиссии без стероидов, профилактика осложнений. Противорецидивную терапию следует проводить даже после хирургического вмешательства, так как оперативное лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК [1].

Наибольшие успехи в терапии ВЗК связаны с применением генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). По промежуточным результатам исследования INTENT [7], общая частота применения ГИБТ у среднетяжелых и тяжелых пациентов составила 66,4%. Основная часть ГИБТ приходится на препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО-α), которые суммарно получают более 40% пациентов [7].

К факторам, влияющим на выбор ГИБТ, относятся: клиническая форма заболевания, наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии,



сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний, режим дозирования и способ введения препарата, иммуногенность, возможность длительного применения препарата (потенциальная «выживаемость терапии»), скорость наступления терапевтического эффекта, доступность, предпочтения пациента [8].

Наличие актуальных клинических рекомендаций и зарубежных гайдлайнов во многом может обосновать правильность выбора терапии, но не всегда полностью закрыть все возникшие вопросы. Позиции доказательной медицины основываются на данных клинических исследований, имеющих достаточную репрезентативную выборку и проведенных с учетом всех требований GCP (добросовестной клинической практики) [9].

Клиническое наблюдение

Пациент К., 34 года, обратился к колопроктологу поликлиники Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска в июне 2018 г. с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз в сутки с примесью крови (со слов, до 5–15 мл при каждой дефекации), боль в области заднего прохода, повышение температуры тела до 38 °С.

Из анамнеза известно, что впервые следы крови в стуле появились в январе 2018 г. (на момент появления первых симптомов заболевания возраст пациента был 30 лет, курит с 18 лет по настоящее время). Пациент самостоятельно не обследовался и за медицинской помощью не обращался. Состояние ухудшилось в течение трех недель.

При колоноскопии (КС): эрозии в области баугиниевой заслонки и в терминальном отделе подвздошной кишки на протяжении 15 мм; слизистая толстой кишки на всем протяжении от прямой до слепой кишки ярко гиперемирована, эрозирована (от афтозных высыпаний до сливных эрозий) с поверхностными язвенными дефектами, контактно кровоточит, гаустрация сглажена. При патогистологическом исследовании: в терминальном отделе подвздошной кишки явления хронического высокоактивного выраженного энтерита с лимфофолликулярной гиперплазией без дисплазии покровного эпителия; в биоптатах толстой кишки гистологическая картина хронического активного колита с полиморфно-клеточной инфильтрацией, крипт-абсцессами, полными эрозиями без дисплазии эпителия.

У пациента также диагностирован острый ишио-ректальный парапроктит. Сформулирован диагноз: «язвенный колит, тотальное поражение (с терминальным отделом подвздошной кишки), умеренная эндоскопическая активность, средне-тяжелое течение».

Пациент госпитализирован в хирургическое отделение, парапроктит вскрыт. Для дальнейшей терапии переведен в круглосуточный стационар гастроэнтерологического профиля. С целью ин-

дукции ремиссии назначена терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) (преднизолон 60 мг в сутки перорально, по схеме снижения в течение 12 недель), месалазин 2,4 г в сутки перорально. Клинически купирование симптомов заболевания пациент отметил через 4–5 дней. Пациент продолжил поддерживающую терапию месалазином 2,4 г в сутки перорально до июня 2019 г. Затем самостоятельно отменил терапию.

В сентябре 2019 г. возник рецидив острого гнойного парапроктита (вскрыт, дренирован). В октябре 2019 г. – учащение стула до 5–8 раз в сутки с кровью, боли в животе, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Госпитализирован для дообследования.

При КС в подвздошной кишке (до 15,0 см от баугиниевой заслонки) умеренное воспаление, две язвы до 0,5 см, под фибрином; выраженный патологический процесс от верхнеампулярного отдела до 45,0 см от ануса – множественные глубокие язвы круглой и продольной формы до 1,0 см, 2,0 × 1,2 см; в прямой кишке множественные афтозные эрозии; в слепой кишке участок рыхлой воспаленной слизистой; в ободочной кишке единичные афты. По результатам эндоскопической картины возникло предположение о наличии у пациента болезни Крона. При патогистологическом исследовании выявлено: признаки хронического илеита средней степени активности с полиморфно-клеточной инфильтрацией; хронический активный колит средней степени активности с полиморфно-клеточной инфильтрацией; гранулирующий полип толстой кишки. Основной клинический диагноз: «язвенный колит, тотальное поражение толстой кишки (с терминальным отделом подвздошной кишки), хроническое рецидивирующее течение, среднетяжелая атака; болезнь Крона (?)».

С целью индукции ремиссии назначена терапия системными стероидами (преднизолон 60 мг в сутки перорально, по схеме снижения в течение 12 недель), микроклизмы с суспензией гидрокортизона по 125 мг один раз в сутки № 10, азатиоприн 100 мг в сутки, месалазин 3 г в сутки перорально. Клинически купирование симптомов заболевания отмечено через 10 дней. Пациент продолжил поддерживающую терапию азатиоприном 100 мг в сутки и месалазином 3 г в сутки.

На фоне приема поддерживающей терапии в августе 2020 г. возникло обострение заболевания. Рецидив острого гнойного парапроктита (самостоятельное вскрытие). Появление болей в животе, неоформленный стул до пяти раз в сутки с кровью, снижение аппетита, похудение.

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 100 г/л, увеличение СОЭ до 40 мм/ч, повышение С-реактивного белка до 77,15 мг/л; в биохимическом анализе крови снижение уровня железа до 2,7 ммоль/л. Выполнена КС: терминальный отдел подвздошной кишки эндоскопически не изменен;

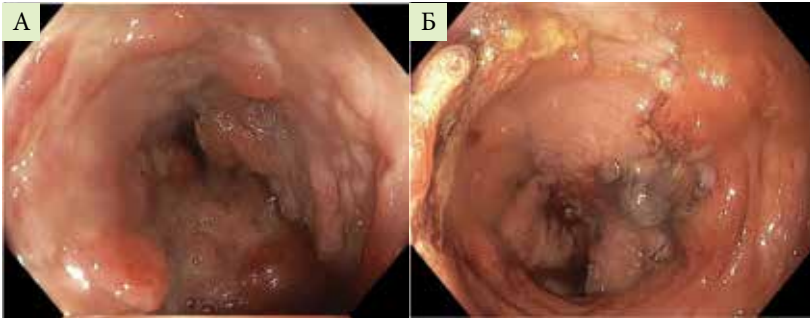


Рис. 1. Колоноскопия: А – высокая активность воспалительного процесса в нисходящей кишке: слизистая с псевдополипами, складчатость отсутствует, изъязвление слизистой с налетом фибрина; Б – высокая активность воспалительного процесса в верхней трети сигмовидной кишки: циркулярное изъязвление слизистой участками до мышечного слоя

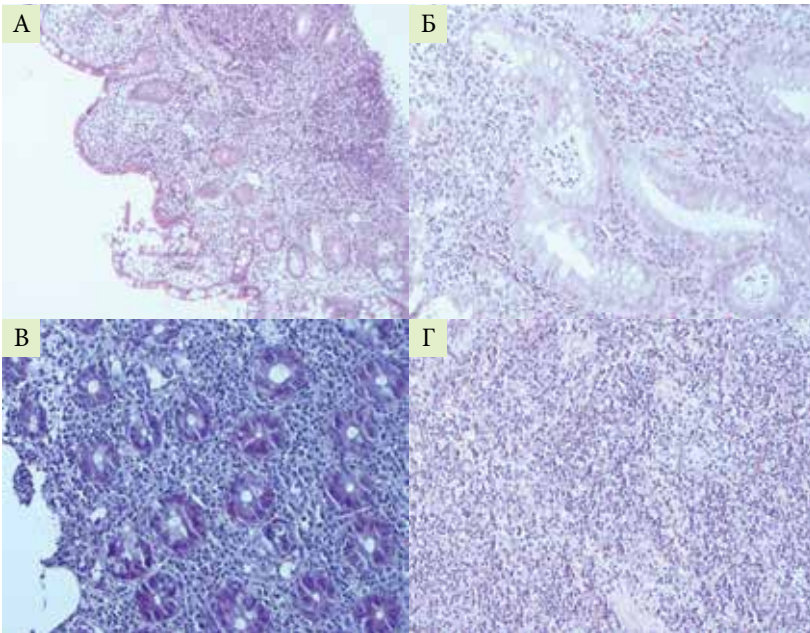


Рис. 2. Данные цитологического исследования: А – признаки хронического илеита средней степени активности с полиморфно-клеточной инфильтрацией – деформация ворсин тонкой кишки, формирующий лимфоидный фолликул, выраженная полинуклеарная инфильтрация; морфологическая картина хронического высокоактивного эрозивного колита (Б, В, Г): Б – формирование криптитов с разрушением крипт; В – острая эрозия; Г – формирование грануляционной ткани в дне острой язвы, что является основой для развития в последующем стриктур, рубцов, атрофии желез. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

слизистая передней губы баугиниевой заслонки слабо гиперемирована, пастозная, с поверхностными эрозиями; в слепой кишки псевдополипы; начиная с селезеночного изгиба до средней трети сигмовидной кишки (до уровня 28 см от ануса) циркулярное изъязвление слизистой участками до мышечного слоя, с островками сохраненной слизистой, псевдополипами, складчатость отсутствует, дистально просвет незначительно сужен (на данном участке большое количество псевдополипов), у дистального края видны два фиксированных тем-

ных сгустка, активного кровотечения на момент осмотра нет, края язвенного дефекта приподняты, слизистая в краях ярко гиперемирована, отечная, с гемorragиями (рис. 1).

При патогистологическом исследовании: поверхностные фрагменты слизистой с признаками хронического илеита средней степени активности с полиморфно-клеточной инфильтрацией; морфологическая картина хронического высокоактивного эрозивного колита (рис. 2).

Учитывая на тот момент эпидемиологический подъем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, перепрофилирование коек круглосуточного стационара гастроэнтерологического профиля в инфекционные, лечение данной атаки заболевания проводилось амбулаторно. С целью индукции ремиссии назначена терапия системными стероидами (преднизолон 50 мг в сутки перорально, по схеме снижения в течение 12 недель), продолжена терапия азатиоприном 100 мг в сутки, месалазин отменен. Клинически купирование симптомов заболевания пациент отметил через 1,5 месяца.

Учитывая особенности клинической, эндоскопической и гистологической картины, в ноябре 2020 г. диагноз изменен: «болезнь Крона, илеоколит с вовлечением слепой, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной кишки, распространенное поражение с перианальным поражением (трансфинктерный свищ прямой кишки), хроническое рецидивирующее течение, высокая активность». По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием в октябре 2020 г., выявлены следующие изменения: стенки толстой кишки в области селезеночного угла, в нисходящем отделе диффузно утолщены, демонстрируют повышенную васкуляризацию, слоистое контрастирование. Заключение: болезнь Крона.

Пациент продолжил поддерживающую терапию азатиоприном 100 мг в сутки.

В феврале 2021 г. на фоне поддерживающей терапии иммуносупрессорами (ИС), клинической ремиссии проведена контрольная КС. При КС эндоскоп проведен в купол слепой кишки с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. Слизистая оболочка терминального отдела подвздошной, слепой, восходящей и поперечно-ободочной кишки розовая с равномерным сосудистым рисунком. В области селезеночного изгиба видны два эрозивных участка продолговатой формы 15 \times 7 и 6 \times 4 мм с налетом фибрина, плоские, на фоне рубцово измененной слизистой, на всем протяжении нисходящей кишки и верхней трети сигмовидной кишки слизистая рубцово источена, сосудистый рисунок неравномерный, видны псевдополипы от 2 \times 3 до 8 \times 5 мм. От ректосигмоидного отдела до верхней трети сигмовидной кишки слизистая розовая с равномерным сосудистым рисунком. В ректосигмоидном отделе округлый очаг рубцово

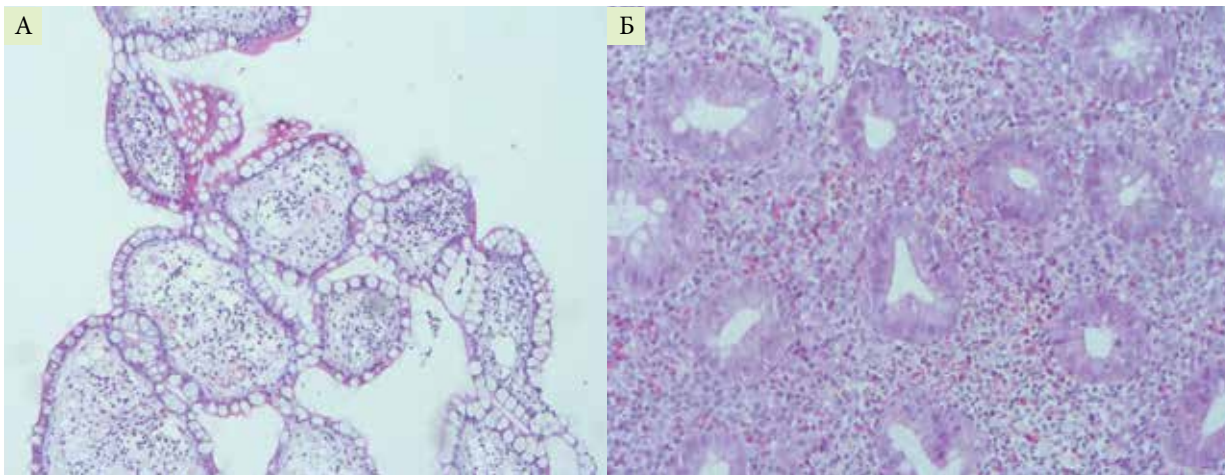


Рис. 3. Данные цитологического исследования: А – признаки хронического низкоактивного илеита (поперечный срез ворсинок, умеренный плазмоцитарный инфильтрат); Б – нисходящий отдел толстой кишки (выраженное воспаление в зоне эрозированного участка). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

измененной слизистой с измененным сосудистым рисунком и псевдополипами. В прямой кишке слизистая розовая, с неравномерным сосудистым рисунком.

По результатам морфологического исследования биопсийного материала, взятого при КС, в терминальном отделе подвздошной кишки выявлена картина хронического низкоактивного илеита. В правых отделах толстой кишки и в поперечно-ободочной – хронический атрофический колит вне фазы активности. В зоне эндоскопических изменений – эпителизирующаяся хроническая эрозия слизистой оболочки толстой кишки в активной фазе с перифокальным высокоактивным воспалением (рис. 3).

С учетом отсутствия эндоскопического заживления слизистой оболочки толстой кишки на фоне терапии иммуносупрессорами и с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента проведена телемедицинская консультация со специалистами Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии имени А.Н. Рыжих, по результатам которой получено заключение: согласно предоставленной медицинской документации, пациенту можно выставить диагноз болезни Крона; принимая во внимание сохранение активного воспалительного процесса на фоне проводимой терапии иммуносупрессорами, пациенту показана ГИБТ (возможно устекинумабом); хирургическое лечение перианального поражения в настоящий момент не показано, так как определяющийся трансфинктерный свищ дренируется на кожу промежности (рис. 4).

В мае 2021 г. пациенту проведена инициация ГИБТ препаратом устекинумаб в дозе 390 мг внутривенно капельно. Дальнейший режим терапии – один раз в 12 недель по 90 мг подкожно. Поддерживающая терапия азатиоприном в дозе 100 мг в сутки продолжена.

При контрольной КС в ноябре 2021 г. определена эндоскопическая ремиссия.

По результатам патогистологического исследования биопсийного материала, взятого при КС, выявлено: нисходящая кишка – хронический умеренно-активный колит с формированием лимфоидных скоплений, очагами фиброза и очаговой гиперплазией слизистой оболочки; сигмовидная кишка – хронический атрофический колит низкой степени активности с выраженным фиброзом собственной пластинки (рубец).

В феврале 2022 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19, легкой степени тяжести; ОРВИ, легкое течение.

В настоящее время – 80-я неделя терапии. Клинически у пациента стул один раз в сутки без крови, боли в животе нет, температура тела нормальная, прибавка в весе составила 2 кг; лабораторных признаков активности заболевания не выявлено.

Контрольное эндоскопическое исследование, КТ-энтерография запланированы на январь 2023 г. (об-



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза: трансфинктерный свищ прямой кишки (А – T2-STIR-корональный срез, Б – T2-аксиальный срез)



следоваться ранее пациент не имел возможности по личным обстоятельствам).

Обсуждение

В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, любой биологический препарат может быть выбран в качестве терапии первой линии БК [1].

При выборе терапии важно оценить наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза: возраст < 40 лет, распространенное (> 100 см) поражение тонкой кишки, ранняя потребность в назначении системных стероидов, перианальная и пенетрирующая формы заболевания, вовлечение верхних отделов ЖКТ, отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие эпителиоидных гранулем, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний [1, 8].

Согласно эпидемиологическим данным о заболеваемости ВЗК в Российской Федерации, полученным Е.А. Белоусовой и соавт. [4], дебют БК приходится на возрастную группу 21–30 лет. У наблюдаемого пациента заболевание было диагностировано в 30 лет.

Курение считается важным неблагоприятным фактором в развитии и прогрессировании БК. Факт курения с возраста 18 лет у курируемого пациента, вероятно, способствовал увеличению риска возникновения заболевания, а продолжение курения до настоящего времени является фактором неблагоприятного прогноза по развитию осложнений [3, 4]. За период болезни в течение трех лет у пациента трижды возникла потребность в назначении системных ГКС. У пациента наблюдался ответ в виде достижения клинической ремиссии на терапию ГКС. Проявлений стероидорезистентности и стероидозависимости не зафиксировано. При этом обращает на себя внимание снижение скорости достижения ответа при повторных курсах индукции ремиссии с использованием ГКС. Потребность в двух и более курсах ГКС является одним из критериев целесообразности назначения ГИБТ [7].

По данным эпидемиологического исследования ESCApe, проведенного в Российской Федерации, иммуносупрессоры при БК были назначены всего 26,8% пациентов. Результаты ESCApe-2 показали, что через три года статистически значимо выросла доля больных, получавших ИС при БК, – до 55% [4]. Несмотря на терапию иммуносупрессорами, у данного пациента сохранялся активный воспалительный процесс, в связи с чем ему была назначена ГИБТ.

Таким образом, у пациента К. имеется пять факторов неблагоприятного прогноза заболевания (возраст < 40 лет, ранняя потребность в назначении системных стероидов, перианальная форма заболевания, отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии,

статус курильщика), что является веским аргументом в пользу выбора системного биологического препарата с благоприятным профилем безопасности – ингибитора интерлейкинов (ИЛ) 12 и 23 (устекинумаба).

Молекула устекинумаб блокирует ключевые регуляторные цитокины, ингибирует путь активации Th1-, Th2-, Th17-лимфоцитов, блокирует передачу сигналов ИЛ-12 и ИЛ-23, обеспечивая эффективность как на ранней, так и на поздней стадии БК [10–14].

Не менее важное значение имеет и переносимость терапии. В данном аспекте устекинумаб продемонстрировал преимущества перед другими системными биологическими препаратами. Устекинумаб характеризуется достаточно быстрым механизмом действия, низкой иммуногенностью и высоким профилем безопасности, что позволяет применять его в случае клинической активности заболевания для обеспечения быстрого терапевтического эффекта [15].

Следует отметить, что наиболее высокие результаты долгосрочной эффективности устекинумаб демонстрирует в группе бионаивных пациентов. По данным А. Johnson и соавт. [16], кумулятивная частота клинической и эндоскопической ремиссии на фоне терапии устекинумабом у бионаивных пациентов через год терапии составила 63 и 55% соответственно, в том случае, если устекинумаб применяли во второй линии биологической терапии, – 43 и 37% соответственно.

По данным австралийского регистра, устекинумаб обладает самой высокой «выживаемостью терапии» у пациентов с БК по сравнению с инфликсимабом, адалимумабом, ведолизумабом: через год 80% пациентов с БК продолжили терапию устекинумабом [17].

По данным продолженной фазы исследования UNITI LTE, доля пациентов с БК с достижением клинической ремиссии через пять лет терапии устекинумабом составила 55% (устекинумаб 90 мг подкожно один раз в восемь недель) и 46,7% (устекинумаб 90 мг подкожно один раз в 12 недель) в группе бионаивных пациентов, 36,3 и 35,3% в группе пациентов с неэффективностью/непереносимостью иФНО- α [12].

Следовательно, выбор препарата устекинумаб представляется наиболее предпочтительным в данной клинической ситуации.

Заключение

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возникновение и течение болезни Крона с поражением толстой и тонкой кишки у пациента молодого возраста. Необходимо помнить, что специфического маркера ВЗК не существует – диагноз устанавливается на основании анализа совокупности данных (клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических). При выборе терапии важно оценить наличие



у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания. Своевременный выбор биологического препарата с быстрым механизмом действия, низкой иммуногенностью, высоким профилем безопасности, долгосрочной эффективностью способствует снижению риска развития осложнений, прогрессирования заболевания, а также обеспечению благоприятного прогноза. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020; 19 (2): 8–38.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Inflammatory bowel disease (IBD). <http://www.cdc.gov/ibd/#epidIBD>.
3. Rowe W.A., Lichtenstein G.R. Inflammatory Bowel Disease. Apr 10, 2020. <https://emedicine.medscape.com/article/179037-overview#a5>.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 445–463.
5. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 139 (3): 412.
6. Rendi M., Swanson P.E., Upton M.P. Crohn Disease Pathology. Apr 04, 2017. https://emedicine.medscape.com/article/1986158-overview?icd=loginsuccess_email_match_norm#a2.
7. Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. Альманах клинической медицины. 2021; 49: 49–61.
8. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона). Современная ревматология. 2018; 12 (3): 4–18.
9. Национальный стандарт Российской Федерации. «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика» (Clinical investigations. Good clinical practice). ГОСТ Р ИСО 14155-2014. <https://docs.cntd.ru/document/1200110952>.
10. Biemans V.B.C., van der Woude C.J., Dijksra G., et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. Aliment. Pharm. Ther. 2020; 55: 123–134.
11. 17th Congress of ECCO, February 16–19, 2022, virtual. Poster P457. <https://www.ecco-ibd.eu/ecco-22-live.html>.
12. Sandborn W.J., Rebeck R., Wang Y., et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2022; 20 (3): 578590.e4.
13. Vamias G., Cominelli F. Exploring the early phase of Crohn's disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 19 (12): 2469–2480.
14. Фадеева Н.А., Артыкова Г.Б., Филимонов А.Ю. и др. Трудности дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (14): 58–64.
15. Irving P.M., Sands B.E., Hoops T., et al. OP02 Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the SEAVUE study. J. Crohns Colitis. 2021; 15 (1): S001–2.
16. Johnson A. et al. The real-world effectiveness of ustekinumab in the treatment of Crohn's Disease. Presented at the 2021 Digestive Disease Week Virtual Meeting May 21-23, abstract 611. https://www.researchgate.net/publication/351469413_611_THE_REAL-WORLD_EFFECTIVENESS_OF_USTEKINUMAB_IN_THE_TREATMENT_OF_CROHN'S_DISEASE.
17. Ko Y., Paramsothy S., Yau Y., Leong R.W. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. Aliment. Pharmacol. Ther. 2021; 54 (3): 292–301.

Choice of Biological Therapy Based on Long-Term Efficacy in a Young Patient with Crohn's Disease

E.V. Sosnovskaya, PhD^{1,2}, B.R. Saytadzhiev^{1,2}, T.L. Mogil'nitskaya¹, D.A. Marchenko¹, E.D. Khadieva, PhD^{1,2}, L.F. Nekrasova¹

¹ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra, Khanty-Mansiysk

² Khanty-Mansiysk State Medical Academy

Contact person: Evgenia V. Sosnovskaya, evg-sosnovskaya@yandex.ru

A clinical case of observation of a young patient with Crohn's disease is presented. The article reflects the features of the clinical course of the disease, the formulation of a clinical diagnosis, the tactics of conservative treatment and the choice of a biological preparation.

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



Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей»

И.В. Маев, д.м.н., проф., акад. РАН, Д.С. Бордин, д.м.н., проф., И.Г. Бакулин, д.м.н., проф., С.Р. Абдулхаков, к.м.н., Д.Н. Андреев, к.м.н., В.А. Ахмедов, д.м.н., проф., Н.В. Бакулина, д.м.н., проф., Е.В. Белобородова, д.м.н., проф., З.М. Галеева, к.м.н., Т.А. Ильчишина, к.м.н., Н.В. Корочанская, д.м.н., проф., О.В. Крапивная, д.м.н., Ю.А. Кучерявый, к.м.н., Ю.Н. Орлова, к.м.н., М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф., М.В. Перекалина, к.м.н., Э.Я. Селезнева, д.м.н., Г.Н. Тарасова, д.м.н., проф., Г.Я. Хисматулина, к.м.н., И.Б. Хлынов, д.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Николаевич Андреев, dna-mit8@mail.ru

Для цитирования: Маев И.В., Бордин Д.С., Бакулин И.Г. и др. Резолюция совета экспертов «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей». Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 86–89.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-86-89

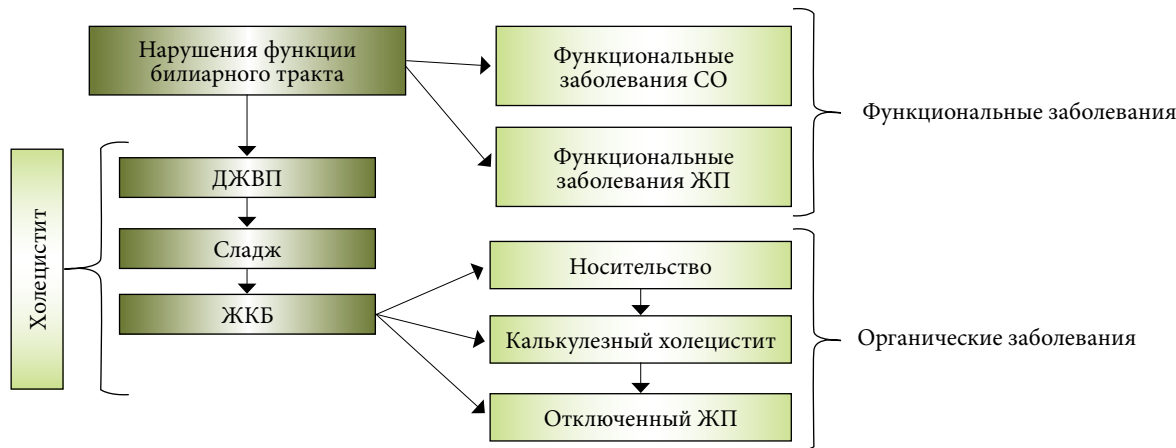
17 декабря 2021 г. состоялся совет экспертов под председательством академика Российской академии наук, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессора И.В. МАЕВА, посвященный обсуждению заболеваний желчевыводящих путей с современных клинических позиций, «Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей». Основной целью рабочей встречи была актуализация и систематизация представлений о заболеваниях желчевыводящих путей с точки зрения единого континуума с последующим идентифицированием фармакологической ниши для оптимизации терапии рассматриваемой группы патологий.

Ключевые слова: *заболевания желчевыводящей системы, холецистит, лечение билиарных заболеваний, селективная спазмолитическая активность, спазмолитики, мебеверина гидрохлорид*

В ходе совещания эксперты акцентировали внимание на том, что на настоящий момент заболевания желчевыводящей системы являются наиболее распространенной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и крайне актуальной проблемой современной клинической медицины, в частности гастроэнтерологии. Действительно, согласно последним эпидемиологическим данным, глобальная распространенность функциональных заболеваний желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) составляет от 10 до 15%, тогда как частота такого органического заболевания, как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), во взрослой популяции развитых стран может достигать до 20% [1–3]. Важное место в патогенезе заболеваний желчевыводящей системы занимают нарушения моторики как ЖП, так и СО [4]. Так, перманентное прогрессирующее нарушение функции ЖП и СО постепенно ведет к развитию органической патологии, включая хронический холецистит, с последующим развитием билиарного сладжа и ЖКБ (рисунок) [4, 5]. Такую этапность развития заболеваний билиарной сис-

темы можно объединить в так называемый билиарный континуум, когда наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта [4].

Вышеперечисленные факты, которые иллюстрируются клинической практикой, актуализируют целесообразность своевременной диагностики заболеваний билиарного континуума и выбора оптимальной схемы фармакотерапии. В рамках совета экспертов академик И.В. Маев подчеркнул, что на настоящий момент, согласно актуальным клиническим рекомендациям, ключевым направлением современной терапии заболеваний билиарной системы является восстановление моторики желчевыводящих путей и СО, а также нормализация физико-химических свойств желчи. Обращая внимание на данные рекомендации, стоит подчеркнуть, что в качестве средств первой линии терапии следует определять спазмолитические препараты [4, 6]. Назначение спазмолитиков рекомендуется с целью купирования билиарной боли и диспепсических явлений, обусловленных спазмом гладкой



Прогрессирование билиарной патологии

мускулатуры, а также для сдерживания воспалительного процесса вследствие уменьшения высвобождения провоспалительных субстанций [4]. Эксперты отметили, что наиболее предпочтительно применение спазмолитиков с минимально выраженными системными эффектами, в частности селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (по 200 мг два раза в день внутрь). Данный препарат сочетает доказанный профиль безопасности с высокой селективной спазмолитической активностью. Эффективность его продемонстрирована в рамках нормализации моторики билиарного тракта и опосредованного улучшения физико-химических свойств желчи [7]. При приеме мебеверина гидрохлорида (Дюспаталин®) отмечается сохранение нормального тонуса и перистальтики после купирования мышечного спазма. Экспериментальные исследования показали, что мебеверин обладает двумя эффектами. Первый из них сводится к блокаде быстрых натриевых каналов клеточной мембраны миоцита, что нарушает поступление натрия в клетку, замедляет процессы деполяризации и прекращает вход кальция в клетку через медленные каналы. В результате снижается фосфорилирование миозина и снимается спазм мышечного волокна (антиспастический эффект). Второй эффект обусловлен снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гиперполяризации. Последняя предупреждает развитие гипотонии мышечной стенки. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от действия других миотропных спазмолитиков, вызывающих длительную гипотонию [8].

В процессе обсуждения эксперты подчеркнули, что среди представленных в РФ препаратов мебеверина гидрохлорида высокую эффективность в лечении пациентов с заболеваниями билиарной системы (функциональные заболевания ЖП и СО, хронический холецистит, билиарный сладж, ЖКБ) доказал препарат Дюспаталин®. Действительно, этот факт наглядно подтверждается большим количеством оригинальных исследований с применением Дюспаталина в различных популяциях пациентов с заболеваниями билиарного континуума [9–11]. Эксперты отметили, что существующие на фармацевтическом рынке воспроизведенные препараты мебеверина гидрохлорида

отличаются от оригинального технологией производства, что может изменить их клиническую эффективность по сравнению с оригинальным препаратом.

В заключение обсуждения эксперты единогласно поддержали идею инициирования проспективного наблюдательного исследования по определению эффектов препарата Дюспаталин® 200 мг в комплексной терапии у пациентов с билиарными нарушениями при билиарном сладже в реальной клинической практике, целью которого будет являться изучение динамики изменений симптомов билиарной боли вследствие спазмов органов желудочно-кишечного тракта, биохимических показателей, а также динамики сладж-синдрома. Данное исследование поможет уточнить оптимальные сроки лечения для достижения стойкого терапевтического эффекта, а также оценить посттерапевтические эффекты Дюспаталина.

С учетом представленных данных и обсуждения в ходе общей дискуссии участники совещания пришли к следующим заключениям.

1. Заболевания желчевыводящей системы являются одной из наиболее распространенных патологий ЖКТ. Важное место в их патогенезе занимают нарушения моторики билиарной системы, в частности сфинктера Одди.
2. Этапы развития заболеваний билиарной системы можно объединить в так называемый билиарный континуум, когда наблюдается последовательное развитие патогенетически связанных заболеваний билиарного тракта. Моторные нарушения могут приводить к образованию сладжа и формированию конкрементов в желчном пузыре.
3. Патогенетическими звеньями развития холецистита являются моторные нарушения, изменение физико-химических свойств желчи, что может создавать условия для развития воспалительного процесса в желчном пузыре и холелитиаза.
4. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, ключевыми направлениями современной терапии заболеваний билиарной системы являются восстановление моторики желчевыводящих путей и нормализация физико-химических свойств желчи.
5. При лечении функциональных и органических заболеваний билиарной системы целесообразно применение



спазмолитиков, подтвердивших высокую клиническую эффективность.

6. Назначение современных лекарственных средств, характеризующихся селективностью действия и безопасностью применения, таких как мебеверина гидрохлорид, позволяет улучшить результаты лечения пациентов с билиарными нарушениями.

7. Мебеверина гидрохлорид является основой патогенетической терапии для нормализации моторики билиарного тракта и опосредованного улучшения физико-химических свойств желчи.

8. Мебеверина гидрохлорид сочетает доказанный профиль безопасности с высокой селективной спазмолитической активностью. Длительный курсовой прием не сопровождается снижением его эффективности.

9. Дюспаталин®, оригинальный препарат мебеверина гидрохлорида, доказал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности как в моно-, так и в комплексной терапии у пациентов с заболеваниями билиарной системы (ДЖВП, билиарный сладж, ЖКБ).

10. Существующие на фармацевтическом рынке воспроизведенные препараты мебеверина гидрохлорида отличаются от оригинального технологией производства, что

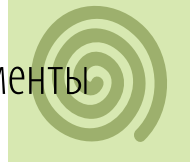
может изменить их клиническую эффективность по сравнению с оригинальным препаратом.

11. Признано целесообразным проведение проспективного наблюдательного исследования по определению эффектов препарата Дюспаталин® 200 мг в комплексной терапии у пациентов с билиарными нарушениями при билиарном сладже в реальной клинической практике, что позволит получить дополнительные данные для успешного лечения этой категории пациентов. Целью исследования будет являться изучение динамики изменений симптомов билиарной боли вследствие спазмов органов желудочно-кишечного тракта, биохимических показателей, а также динамики сладж-синдрома.

12. Согласно клиническим рекомендациям, длительность терапии мебеверином для лечения билиарных заболеваний составляет до 1 месяца, при этом инструкция по медицинскому применению предполагает назначение препарата курсом 6–8 недель. Таким образом, существует потребность в более точном определении сроков терапии.

13. Важным параметром проспективного наблюдательного исследования будет являться оценка посттерапевтического эффекта мебеверина гидрохлорида. ☉

Авторский коллектив: И.В. МАЕВ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, первый проректор Московского государственного медико-стоматологического университета (МГСМУ) им. А.И. Евдокимова, председатель научного комитета Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва); Д.С. БОРДИН, д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГСМУ им. А.И. Евдокимова (Москва), профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины Тверского государственного медицинского университета (Тверь); И.Г. БАКУЛИН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, декан лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, главный внештатный специалист-терапевт Министерства здравоохранения РФ по Северо-Западному ФО (Санкт-Петербург); С.Р. АБДУЛХАКОВ, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань); Д.Н. АНДРЕЕВ, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва); В.А. АХМЕДОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Омской государственной медицинской академии (Омск); Н.В. БАКУЛИНА, д.м.н., профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой терапии, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург); Е.В. БЕЛОБОРОДОВА, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, член Президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (Томск); З.М. ГАЛЕЕВА, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины терапевтического факультета Казанской государственной медицинской академии, главный гастроэнтеролог города Казани (Казань); Т.А. ИЛЬЧИШИНА, к.м.н., ведущий гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника» (Санкт-Петербург); Н.В. КОРОЧАНСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры хирургии 3-го Кубанского государственного медицинского университета, руководитель гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Краснодарского края и ЮФО (Краснодар); О.В. КРАПИВНАЯ, д.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Хабаровск», доцент кафедры госпитальной терапии Дальневосточного медицинского университета, главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточной дирекции здравоохранения ОАО «РЖД» (Хабаровск); Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, к.м.н., доцент, заведующий га-



строэнтерологическим отделением Ильинской больницы (Москва); Ю.Н. ОРЛОВА, к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения диагностической эндоскопии МКНЦ им. А.С. Логинова (Москва); М.Ф. ОСИПЕНКО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, заслуженный врач РФ (Новосибирск); М.В. ПЕРЕКАЛИНА, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии Ставропольской краевой клинической больницы, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Ставропольского края (Ставрополь); Э.Я. СЕЛЕЗНЕВА, д.м.н., заведующая дневным стационаром МКНЦ им. А.С. Логинова (Москва); Г.Н. ТАРАСОВА, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону); Г.Я. ХИСМАТУЛИНА, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, заместитель директора Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета (Уфа); И.Б. ХЛЫНОВ, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии Уральского государственного медицинского университета, главный гастроэнтеролог Уральского федерального округа (Екатеринбург).

Литература

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., et al. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1420–1429.
2. Peery A.F., Crockett S.D., Barritt A.S., et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015; 149 (7): 1731–1741.
3. Stokes C.S., Lammert F. Excess body weight and gallstone disease. *Visc. Med.* 2021; 37 (4): 254–260.
4. Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей. *Медицинский совет*. 2021; 15: 122–134.
5. Дичева Д.Т., Гончаренко А.Ю., Заборовский А.В. и др. Функциональные заболевания билиарной системы: современные критерии диагностики и принципы фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2020; 11: 116–123.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 63–80.
7. Максимов В.А., Бунтин С.В., Каратаев С.А. и др. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*. 2003; 5: 47–49.
8. Агафонова Н.А., Назарбекова Р.С., Яковенко А.В., Яковенко Э.П. Эффективность мебеверина гидрохлорида в коррекции моторных нарушений кишечника. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2005; 7 (2): 101–104.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Цуканов В.В. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 40–47.
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. и др. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007; 2: 120–125.
11. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2002; 3: 57–58.

Medical Council Resolution – "the Biliary Continuum: an Up-To-Date Look at Biliary Tract Diseases"

I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS, D.S. Bordin, PhD, Prof., I.G. Bakulin, PhD, Prof., S.R. Abdulkhakov, PhD, D.N. Andreev, PhD, V.A. Akhmedov, PhD, Prof., N.V. Bakulina, PhD, Prof., E.V. Beloborodova, PhD, Prof., Z.M. Galeeva, PhD, T.A. Ilchishina, PhD, N.V. Korochanskaya, PhD, Prof., O.V. Krapivnaya, PhD, Yu.A. Kucheryavy, PhD, Yu.N. Orlova, PhD, M.F. Osipenko, PhD, Prof., M.V. Perekalina, PhD, E.Ya. Selezneva, PhD, G.N. Tarasova, PhD, Prof., G.Ya. Khismatulina, PhD, I.B. Khlynov, PhD

Contact person: Dmitry N. Andreev, dna-mit8@mail.ru

On December 17, 2021, the medical council meeting was held and chaired by Academician I.V. Maev: a Member of the Russian Academy of Sciences and Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology at the Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education of the Moscow State University of Medicine and Dentistry (FSFEI HE MSUMD); named after A.I. Yevdokimov, of the Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia. The meeting was dedicated to modern understanding of biliary tract disorders: "The biliary continuum: an up-to-date look at biliary tract diseases". The main purpose was to update and systematize the concept of biliary tract diseases as a single continuum, followed by the identification of a pharmacological niche for therapy optimization.

Key words: biliary diseases, cholecystitis, treatment of the biliary diseases, selective antispasmodic activity, antispasmodics, мебеверин гидрохлорид

РОССИЙСКОЕ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



актуальные вопросы
ЭНДОСКОПИИ
Санкт-Петербург

14-я Всероссийская научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

ЭНДОСКОПИЯ – БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНЫ

Холидей Инн
Московские ворота
Санкт-Петербург

30-31
марта
2023

#ЭНДОСКОПИЯ ❤️
rusendo.ru



ЦНИИГ
Центральный
научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии



Департамент
здравоохранения
города Москвы



МКНЦ
Московский
клинический
научный центр

49-я НАУЧНАЯ СЕССИЯ ЦНИИГ «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ» 2-4 МАРТА 2023 г.



Место проведения:
г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

платформа
medX.pro



гастросессия.рф

www.mknc.ru

www.gastrosession.ru

Итоприд-С3

Современный гастропрокинетик

Повышает тонус
и моторику ЖКТ



50 мг № 40, 100

- Стимулятор выброса ацетилхолина
- Способен повышать тонус нижнего пищевого сфинктера и моторику желудка. **Может усиливать моторику ЖКТ** за счет антагонизма с допаминовыми D2-рецепторами и ингибирования ацетилхолинэстеразы
- Может вызывать дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином
- **Максимальная концентрация в плазме крови** может быть достигнута через 0,5-0,75 ч после приема 1 таблетки (50 мг) Итоприда-С3

Отпускается по рецепту. Имеются противопоказания.
Телефон горячей линии - 8 (800) 333-24-14

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru