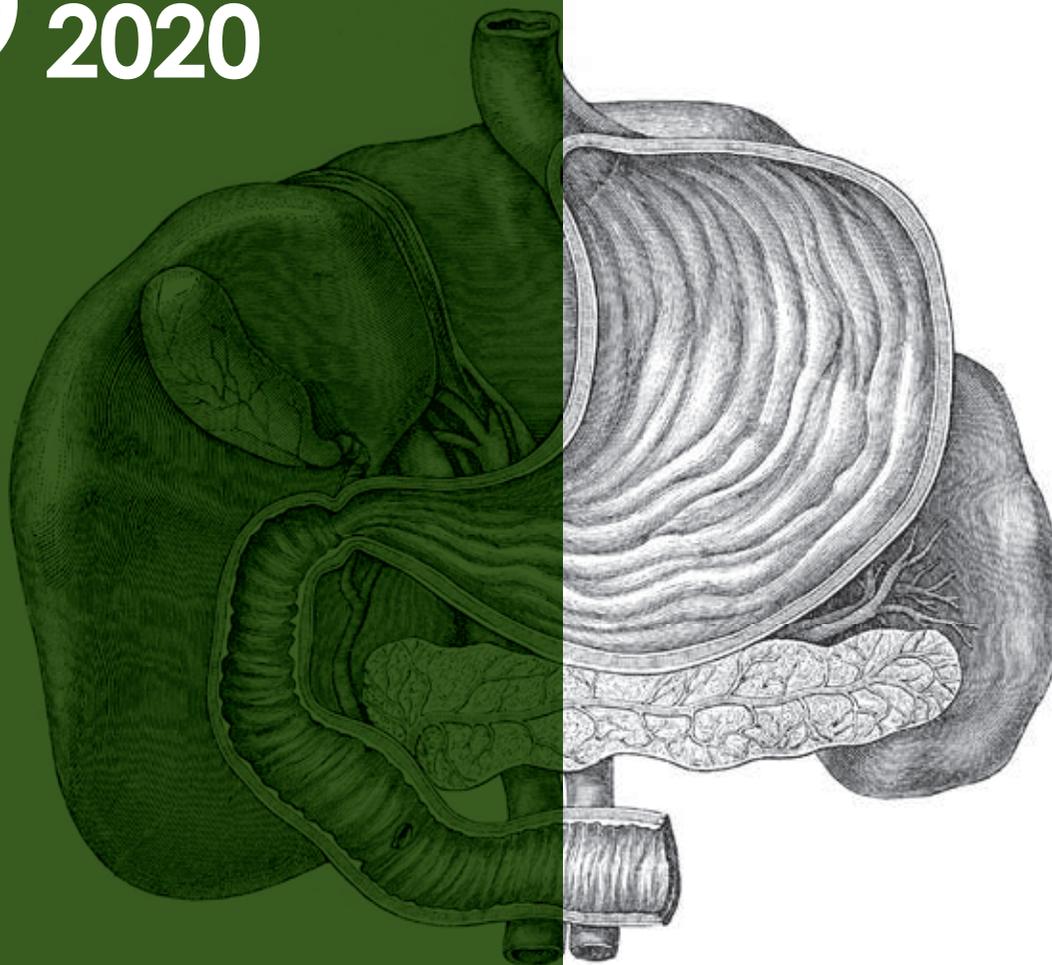


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **30** ТОМ 16
2020



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ №4

К 100-летию Омского государственного медицинского университета:
профессор М.А. ЛИВЗАН
о прошлом и настоящем
вуза

6

Метаанализ данных
резистентности
Helicobacter pylori
к кларитромицину
в Российской
Федерации

16

Гастроэнтерологические
проявления
у пациентов с инфекцией
COVID-19

44



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

СЧАСТЛИВЫМ МОМЕНТАМ!

Первый и единственный ингибитор ИЛ12/23. Новый класс ГИБП для лечения болезни Крона^{1,2}

- Быстрый клинический ответ и контроль маркеров воспаления с 3 недели терапии^{*3}
- Долгосрочная клиническая ремиссия: 72,6% пациентов в ремиссии через 2 года терапии⁴
- Переносимость, сопоставимая с группой плацебо^{3,4}

ССЫЛКИ: 1. Электронный ресурс от 28.08.2019 URL.: <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Armuzzi A et al. Digestive and Liver Disease Volume 50, Issue 7, July 2018, Pages 653-660

3. Feagan BG, et al. N Engl J Med. 2016;375:1946-60
4. Sandborn et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65-77

* достоверное различие по сравнению с плацебо с 3 недели лечения
ИЛ – интерлейкин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА®

Перед применением обязательно ознакомиться с полным текстом инструкции по применению!
Регистрационный номер – ПП-005728. Торговое наименование препарата – Стелара. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа – иммуносупрессоры, ингибиторы интерлейкина. Показания к применению. **Болезнь Крона.** Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для терапии взрослых пациентов с болезнью Крона умеренной и тяжелой степени. Препарат Стелара в лекарственной форме концентрат для приготовления раствора для инфузий предназначен для: **индукции клинического ответа, индукции клинической ремиссии, достижения бестероидной ремиссии, индукции эндоскопической ремиссии, улучшения связанного со здоровьем качества жизни** у взрослых пациентов с активной болезнью Крона умеренной и тяжелой тяжести, у которых: прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии иммунодепрессантами или кортикостероидами, или была выявлена непереносимость этих препаратов, или наблюдалась зависимость от кортикостероидов, или прогрессирование заболевания продолжалось на фоне терапии одним или несколькими ингибиторами ФНО, или была выявлена непереносимость одного или нескольких ингибиторов ФНО. **Язвенный колит.** Лечение взрослых пациентов с активным язвенным колитом умеренной или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной или биологической терапии, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **Противопоказания.** Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; клинически значимая активная инфекция (например, туберкулез); детский возраст до 18 лет. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность. В исследованиях на животных не было получено доказательств тератогенности, врожденных дефектов или задержек развития при применении доз, примерно в 150 раз превышающих Сmax, достигнутое после 4-х ежедневных подкожных введений в дозе 90 мг или при концентрации устекинумаба в крови, превышающих в 21 раз концентрацию, достигаемую через 1 час внутривенного введения в дозе 6 мг/кг. Тем не менее, исследования влияния устекинумаба на репродуктивную функцию и на развитие потомства у животных не всегда прогнозируют реакции, развивающиеся у человека. Неизвестно, может ли применение препарата Стелара нанести вред плоду при применении у беременных женщин или повлиять на репродуктивную функцию. Препарат Стелара следует применять у беременных женщин только в случае, если ожидается польза от применения у матери превосходит потенциальный риск для плода. **Период грудного вскармливания.** Выделение препарата Стелара с грудным молоком наблюдалось у обезьян. Неизвестно, абсорбируется ли препарат Стелара системно после приема внутрь. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком у человека и в связи с возможностью возникновения нежелательных явлений у детей, получающих грудное молоко, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом. **Фертильность.** Оценка влияния препарата Стелара на фертильность человека не проводилась. В исследованиях фертильности, проведенном у мышей, не было выявлено неблагоприятных эффектов в отношении фертильности самок. **Способ применения и дозы.** **Болезнь Крона и язвенный колит.** Дозы. Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, индукционное внутривенное применение препарата Стелара в дозе, рассчитанной на основании массы тела (Таблица 1). Через 8 недель после введения индукционной дозы препарата Стелара вводится подкожно в дозе 90 мг (первое подкожное введение). Для подкожного введения используется препарат Стелара в лекарственной форме раствора для подкожного введения. Информация о последующих подкожных введениях препарата указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара, раствор для подкожного введения. **Побочное действие.** Наиболее частыми (>5%) побочными действиями, наблюдавшимися в контролируемых периодах клинических исследований препарата Стелара, были насморк и головная боль. Большинство случаев были расценены как легкие и не требующие прекращения терапии. В Таблице 2 представлен обзор побочных действий, зарегистрированных в клинических исследованиях. Расчет частоты этих побочных действий проводился на основании случаев, зарегистрированных во время начальных контролируемых периодов клинических исследований. Побочные действия расположены в порядке увеличения частоты, в соответствии со следующими категориями: Очень часто (≥1/10); Часто (≥1/100, <1/10); Нечасто (≥1/1000, <1/100); Редко (≥1/10000, <1/1000). **Передозировка.** При однократных внутривенных введениях доз до 6 мг/кг в рамках клинических исследований не отмечены токсичности, ограничивающей дозу. В случае передозировки рекомендуется наблюдение пациента на предмет любых признаков и проявлений нежелательных реакций с целью немедленного начала соответствующей симптоматической терапии.

ТАБЛИЦА 1. ИНДУЦИРУЮЩАЯ ДОЗА ПРЕПАРАТА СТЕЛАРА (ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ)

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

Рекомендованная доза (около 6 мг/кг)

ТАБЛИЦА 2. ОБЗОР ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Инфекции и инвазии	Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит Нечасто: воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вульвовагинальные грибковые инфекции
Нарушения со стороны психики	Нечасто: депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто: головокружение, головная боль
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: орофарингеальная боль Нечасто: заложенность носа
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто: диарея, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто: зуд Нечасто: акне
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Часто: боль в спине, миалгия, артралгия
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Часто: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения Нечасто: реакции в месте введения (в том числе, кровотечения, гематома, уплотнение, припухлость и зуд)

Особые указания. **Инфекции.** Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекции и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получающих 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. Перед началом терапии препаратом Стелара следует обследовать пациентов на наличие туберкулеза. Препарат Стелара не следует применять у пациентов с активной туберкулезом. Перед применением препарата Стелара следует провести терапию латентного туберкулеза. Кроме того, противотуберкулезную терапию перед началом применения препарата Стелара следует провести пациентам с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, для которых отсутствует подтверждение проведения эффективного курса лечения. У пациентов, получающих препарат Стелара, во время и после терапии следует внимательно контролировать признаки или симптомы активного туберкулеза. Пациентам следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью в случае появления признаков или симптомов, указывающих на развитие инфекции. В случае, если у пациента развивается серьезная инфекция, необходимо проводить тщательное обследование пациента и не применять препарат Стелара до разрешения инфекционного процесса. Злокачественные новообразования. Препарат Стелара является селективным иммунодепрессантом. Препараты-иммунодепрессанты могут способствовать увеличению риска развития злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получающих препарат Стелара в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и некоторых злокачественных новообразований. Применение препарата Стелара не изучалось у пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе. 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. У всех пациентов, особенно у пациентов в возрасте старше 60 лет и у пациентов, ранее получавших длительную терапию иммунодепрессантами или ГИВП-терапией, необходимо проводить обследование на наличие немыeloидного лейкоза. Реакция гиперчувствительности. В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. В случае развития анафилактических или других серьезных реакций гиперчувствительности следует начать соответствующую терапию и прекратить применение препарата Стелара. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара. Данные о вторичном индигерении при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Стелара, отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при применении живых вакцин для иммунизации членов семьи пациента, получающего лечение препаратом Стелара, поскольку имеется риск вирусно- или бактериообсеждения и передачи инфекции от этих лиц пациентам. Пациентам, получающим препарат Стелара, можно одновременно вводить инактивированные или неживые вакцины. Длительное лечение препаратом Стелара не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид и противостолбнячную вакцину. **Иммуносупрессия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара с иммуномодуляторами (β-меркаптопурин, азатиоприном, метотрексатом) или с кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим биологическим препаратом на терапию устекинумабом. **Иммунотерпия.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергических заболеваний, не установлена. Препарат Стелара может оказывать влияние на иммунотерапию аллергических заболеваний. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Исследования не проводились. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при комнатной температуре не более 4 ч. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту. **Производитель:** Сингап. АГ. Хоштарова 201, 8200 Шаффхаузен, Швейцария. **Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 126114, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 30. 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. 2020.
Volume 16. Issue 30. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editor N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор М.А. ЛИВЗАН:
«Свое столетие Омский государственный медицинский университет встречает в статусе одного из десяти лучших медицинских вузов России» 6

Итоги III Междисциплинарной научной конференции
«Современные тренды развития гастроэнтерологии:
новые клинические решения и рекомендации» 10

Осенние итоги Московской школы гастроэнтеролога 14

Метаанализ

И.В. МАЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ, Д.С. БОРДИН,
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Л.В. КУДРЯВЦЕВА, Е.С. ВЬУЧНОВА,
Е.Г. ЛЕБЕДЕВА, А.К. ФОМЕНКО, Д.Т. ДИЧЕВА
Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину
в Российской Федерации 16

Клиническая практика

О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, М.Ю. ЗВЯГЛОВА,
А.А. ЛИЩИНСКАЯ, Н.А. ФАДЕЕВА, Н.Г. САМСОНОВА,
И.А. ЛИ, А.И. ПАРФЕНОВ
Эффективность препарата устекинумаб у пациента
с язвенным колитом после неудачи терапии блокаторами
ФНО-альфа, блокатором янус-киназы и ингибитором
альфа-4-бета-7-интегрина 24

И.В. САВИНА, К.А. ЛЕСЬКО, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ,
М.А. КИРЮКОВА, Д.С. БОРДИН, Е.А. ДУБЦОВА
Аберрантная поджелудочная железа: диагностика
и терапевтическая тактика. Клиническое наблюдение 32

В.В. ШАДДРОВА, Г.Р. СЕТДИКОВА, О.В. ПАКЛИНА,
М.Э. БАЙЧОРОВ, Ю.В. КУЛЕЗНЕВА, К.А. НИКОЛЬСКАЯ,
Д.С. БОРДИН, И.Е. ХАТЬКОВ
Ацинарная кистозная трансформация головки
поджелудочной железы 38

Обзор

М.И. ШЕНГЕЛИЯ, В.А. ИВАНОВА, В.И. ВЕЧОРКО,
О.В. АВЕРКОВ, О.А. ШАПСИГОВА, Д.С. БОРДИН
Гастроэнтерологические проявления у пациентов
с инфекцией COVID-19 44

С.В. ЩЕЛОЧЕНКОВ
Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка 50

А.И. ЛЕВЧЕНКО, Ю.В. ОСИПЕНКО,
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, Д.С. БОРДИН
Синдром избыточного бактериального роста
и экзокринная недостаточность поджелудочной железы
при хроническом панкреатите 56

О.В. ГАУС, М.А. ЛИВЗАН, Д.В. ПОПЕЛЛО
Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты
с синдромом раздраженного кишечника 66

М.В. ОРЛОВА, В.А. КИМ, Е.В. БЫСТРОВСКАЯ
Диагностика опухолей большого сосочка
двенадцатиперстной кишки 74

Лекции для врачей

Л.Д. ФИРСОВА
Анксиолитики в практике гастроэнтеролога 82

В.В. СКВОРЦОВ, Б.Н. ЛЕВИТАН, А.Н. ГОРБАЧ
Эхинококкоз и другие паразитарные заболевания печени 88

Contents

People. Events. Dates

Professor M.A. LIVZAN:
‘Omsk State Medical University Meets Its Centenary
in the Status of One of the Top Ten Medical Universities
of Russia’

The Results of 3rd Interdisciplinary Research Conference ‘Nowdays
Trends of Gastroenterology Development:
New Clinical Decisions and Recommendation’

Autumn Results of the Moscow Gastroenterologist School

Meta-analysis

I.V. MAYEV, D.N. ANDREYEV, D.S. BORDIN,
Yu.A. KUCHERYAVY, L.V. KUDRYAVTSEVA, Ye.S. VYUCHNOVA,
Ye.G. LEBEDEVA, A.K. FOMENKO, D.T. DICHEVA
Helicobacter pylori Resistance to Clarithromycin in the Russian
Federation

Clinical Practice

O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, M.Yu. ZVYAGLOVA,
A.A. LISHCHINSKAYA, N.A. FADEEVA, N.G. SAMSONOVA,
I.A. LI, A.I. PARFYONOV
Efficacy of Ustekinumab in a Patient
with Ulcerative Colitis After Failure of Therapy
with TNF-Alpha Blockers, Janus Kinase Blockers,
and Alpha-4-Beta-7-Integrin Inhibitor

I.V. SAVINA, K.A. LESKO, Ye.V. BISTROVSKAYA,
M.A. KIRYUKOVA, D.S. BORDIN, Ye.A. DUBTSOVA
Aberrant Pancreas: Diagnostics and Therapeutic Tactics.
Clinical Observation

V.V. SHCHADROVA, G.R. SETDIKOVA, O.V. PAKLINA,
M.E. BAYCHOROV, Yu.V. KULEZNEVA, K.A. NIKOLSKAYA,
D.S. BORDIN, I.Ye. KHATKOV
Acinar Cystic Transformation
of the Pancreatic Head

Review

M.I. SHENGELIYA, V.A. IVANOVA, V.I. VECHORKO,
O.V. AVERKOV, O.A. SHAPSIGOVA, D.S. BORDIN
Gastroenterological Manifestations in Patients
with COVID-19 Infection

S.V. SHCHELOCHENKOV
The Role of Bile Acids in Gastric Carcinogenesis

A.I. LEVCHENKO, Yu.V. OSIPENKO,
Yu.A. KUCHERYAVY, D.S. BORDIN
Excessive Bacterial Growth Syndrome
and Exocrine Pancreatic Insufficiency
in Chronic Pancreatitis

O.V. GAUS, M.A. LIVZAN, D.V. POPELLO
Gluten-Associated Pathology:
Focusing on Patients with Irritable Bowel Syndrome

M.V. ORLOVA, V.A. Ye.V. BYSTROVSKAYA
Diagnosis of Tumors
of the Major Duodenal Papilla

Clinical Lectures

L.D. FIRSOVA
Anxiolytics in the Practice of a Gastroenterologist

V.V. SKVORTSOV, B.N. LEVITAN, A.N. GORBACH
Echinococcosis and Other Parasitic Liver Diseases

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ, ПОХМЕЛЬЕ, АЛЛЕРГИИ

*по данным розничного аудита DSM Group, 2018. РФ

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



Горячая линия

+ 7 495 646 14 33

www.enterosgel.ru

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



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Профессор М.А. ЛИВЗАН: «Свое столетие Омский государственный медицинский университет встречает в статусе одного из десяти лучших медицинских вузов России»

Свой вековой юбилей – столетие со дня основания – Омский государственный медицинский университет отмечает в непростое время, когда медицинское сообщество объединило усилия в борьбе с коронавирусной инфекцией. О прошлом и настоящем вуза, перспективных направлениях его деятельности рассказывает ректор Омского государственного медицинского университета, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по Сибирскому федеральному округу, д.м.н., профессор Мария Анатольевна ЛИВЗАН.



– Мария Анатольевна, прежде чем затронуть тему современной жизни Омского государственного медицинского университета, хотелось бы сделать своеобразный исторический экскурс в его прошлое. Скажите, с чего все начиналось?

– Инициатором идеи создания в Омске медицинского вуза и одним из основных организаторов ее воплощения в жизнь стал заведующий Сибирским отделом здравоохранения Павел Николаевич Обросов. На обширной территории Степного края, административным центром которого являлся Омск, в то время дефицит врачебных кадров составлял 76%. На одного врача в среднем приходилось

19 300 жителей (в городе – 4300, в уездах – 41 300), а территория одного врачебного участка составляла 20 000 квадратных верст с радиусом до 85 верст.

В июле 1920 г. совместными усилиями отделов здравоохранения и народного образования Сибревкома было проведено специальное совещание, на котором рассматривался вопрос об увеличении числа высших учебных заведений в Омске. И 8 ноября 1920 г. при Сибирском ветеринарно-зоотехническом институте открылось медицинское отделение. В 1921 г. был создан Омский медицинский институт, который готовил врачей лечебного профиля. Осенью 1931 г. открылся факультет охраны материнства и младенче-

ства (сегодня – педиатрический), в 1938 г. – санитарно-гигиенический (сейчас – медико-профилактический), в 1957 г. – стоматологический, в 2002 г. – фармацевтический факультет.

Безусловно, история вуза неотделима от истории страны и тесно связана с развитием системы здравоохранения Омского Прииртышья. В годы войны в Сибирь были эвакуированы ведущие отечественные клиники. Студенты и сотрудники медицинского института находились на линии фронта, работали в госпиталях, обеспечивали медицинскую помощь и реабилитацию фронтовиков. И в послевоенное время, когда формировалась система медицинской помощи, и сейчас,



Актуальное интервью

решая задачи, определенные национальным проектом «Здравоохранение», сотрудники Омского медицинского университета всегда в первых рядах медицинской службы России.

В год столетия вузу вместе со всей страной, со всем миром снова пришлось выдержать серьезное испытание, на этот раз пандемией COVID-19. Студенты и преподаватели вновь оказались на передовой, осуществляют подготовку и переподготовку специалистов, помогают коллегам в клиниках, участвуют в волонтерском движении.

– Какое место сегодня Омский государственный медицинский университет занимает среди медицинских вузов Сибирского региона?

– Свое столетие Омский государственный медицинский университет встречает в статусе одного из десяти лучших медицинских вузов России.

В ежегодных мониторингах наш вуз традиционно признается эффективным по показателям качества подготовки кадров, трудоустройства выпускников, по показателю «образовательная деятельность». В рейтинге востребованности вузов «Социальный навигатор» ОмГМУ – в числе лидеров среди медицинских вузов. 2019 г. университет вошел в шорт-лист наиболее высоко оцененных образовательных учреждений России. Впервые независимые эксперты включили ОмГМУ во всемирный рейтинг Юнирэнк (UNIRANK). В 2020 г. Омский государственный медицинский университет традиционно вошел в сотню лучших вузов России, заняв 88-е место в рейтинге ARES (Academic Ranking of World Universities – European Standards) с присвоением категории В, подкатегории ВВВ+ за надежное качество преподавания, научной деятельности и востребованности выпускников работодателями.

– Реальность такова, что спрос абитуриентов заметно смещается в сторону вузов-лидеров. Как прошла приемная кампания – 2020?

– На наш взгляд, очень достойно. По специалитету самый высокий конкурс традиционно был на стоматологическом факультете – 180 человек на место, на педиатрическом – 87, на лечебном – 83, на фармацевтическом на одно бюджетное место претендовали 70 человек, на медико-профилактическом – 24. Контрольные цифры приема выполнены на 100% – 111 бюджетных мест и 234 места целевого обучения. На внебюджетной основе по договорам об оказании платных образовательных услуг мы приняли еще 511 человек. В целом по специалитету в этом году к нам поступило 856 студентов. В колледже Омского государственного медицинского университета контрольные цифры приема также выполнены полностью – 225 обучающихся зачислены на первый курс, на внебюджетной основе – еще 442 человека. Так что на популярность вуза среди обучающихся жаловаться не приходится!

– Меняются ли абитуриенты? Чем, например, отличаются сегодняшние первокурсники от тех, которые пришли в вуз несколько лет назад? Каким вы видите процесс подготовки современного врача?

– Наши абитуриенты имеют самый высокий балл ЕГЭ среди вузов региона, и подавляющее большинство обучающихся вовлечено в научно-исследовательскую работу, ведь умение думать, анализировать, принимать решения – качества, необходимые врачу любой специальности. Прежде студент мог пользоваться только учебниками, а теперь в его распоряжении неограниченные информационные ресурсы.

Для нас важно, чтобы студентам было интересно и комфортно

учиться. Как раньше передавали опыт? Будущий врач приходил в клинику, оказывался рядом с опытным коллегой, который показывал, рассказывал, помогал оттачивать навыки. Сейчас мало кто из врачей, несущих полную ответственность за жизнь пациента, доверит скальпель практиканту. Но стало ли обучение менее пациентоориентированным? Наоборот! Все навыки сегодня оттачиваются до автоматизма на симуляционном оборудовании, все ситуации проигрываются на тренажерах, что можно сравнить с подготовкой космонавтов.

Приобретая оборудование для симуляционного центра, мы ориентируемся не только на оснащенность клиник и медицинских организаций, но и на перспективу, чтобы студенты понимали, на каком оборудовании им предстоит работать. Недавно побывала в симуляционном классе у стоматологов – восьмой час вечера, а второкурсники не уходят, им интересно! Кроме того, у нас появился центр обучения бережливым технологиям, поскольку открылись бережливые поликлиники. Мы обучили преподавателей в сертифицированном центре Сибирского государственного медицинского университета, создали свой, оснастили оборудованием, и центр начал работать в юбилейном 2020 г.

Задача медицинского образования – шагать в ногу со временем и на полшага впереди. Не успеешь за современными тенденциями – твои выпускники будут менее востребованы на рынке труда. Надо делать все, чтобы они оставались в первых рядах. Так было всегда.

– Какие врачи сегодня востребованы? Насколько остро стоит вопрос кадрового дефицита в регионе?

– Укомплектованность врачами в Омской области и Омске,



Актуальное интервью

как и в Сибирском федеральном округе, несколько выше, чем в целом в Российской Федерации. Вместе с тем говорить о решении кадрового вопроса, безусловно, преждевременно. К наиболее востребованным специальностям относятся терапия, педиатрия, кардиология, онкология. Еще летом 2018 г. университет заключил соглашение с Министерством здравоохранения Омской области, Росздравнадзором Омской области, Фондом обязательного медицинского страхования, в соответствии с которым были созданы университетский проектный офис и центр по содействию трудоустройству выпускников. Благодаря совместным усилиям реализуется проект «Точный старт», направленный на привлечение сельских талантливых ребят для дальнейшего обучения в вузе и последующего трудоустройства в районах области, ежегодно увеличивается количество целевых мест для обучения по программам специалитета и клинической ординатуры.

– Насколько успешно осуществляется научно-исследовательская деятельность в университете? Какие направления наиболее приоритетны?

– В числе приоритетных направлений научных разработок – система управления качеством среды обитания и здоровьем населения для регионального уровня реализации, актуальные проблемы охраны репродуктивного здоровья и перинатальной патологии, разработка и клиническая апробация высоких технологий диагностики и лечения хирургических заболеваний. В сфере научно-исследовательской деятельности – механизмы развития, диагностические и прогностические критерии и пути коррекции функционально-метаболических и структурных повреждений при критических и терминальных

состояниях, фундаментальные основы терапии дерматозов и сифилиса, молекулярно-клеточные основы мониторинга риска развития рака желудка и персонификация вторичной профилактики, молекулярно-генетические основы диагностики, персонификации прогноза и реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани, разработка методов персонификации лечения и профилактики стоматологических заболеваний, актуальные проблемы лекарствоведения в Сибирском регионе.

Важную роль в развитии научных исследований играет межотраслевое сотрудничество, прежде всего интеграция с научными организациями Академии наук. Наиболее активно ведется работа в рамках соглашений с Институтом проблем переработки углеводов СО РАН по направлению «Разработка гермосорбентов избирательного действия», Научным центром здоровья детей РАН по направлению «Разработка федерального атласа „Здоровье детей“», Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАН по направлению «Профилактика перинатальной патологии» и рядом других ведущих научных организаций страны.

Научно-исследовательские работы проводятся и по госзаказу, и по грантам самого высокого уровня, включая президентские гранты для поддержки молодых ученых и гранты Российского фонда фундаментальных исследований. Расширяется сотрудничество с ведущими национальными исследовательскими медицинскими центрами – активно работаем с Национальным медицинским исследовательским центром профилактической медицины, Московским клиническим научно-практическим центром им. А.С. Логинова.

Активно ведем и расширяем международное сотрудничество. Совместно с Люксембургским центром системной биомедицины реализуем научный проект, посвященный системной биомедицине болезни Паркинсона. Совместно с Люксембургским университетом изучаем механизмы формирования хронической тазово-абдоминальной боли, с Перуджинским университетом – осуществляем разработки по снижению количества преждевременных родов и внедрению комбинированной стратегии ведения беременности. На завершающей стадии находятся договоры о сотрудничестве с Рурским университетом по изучению фундаментальных основ формирования хронической абдоминальной боли и с Университетом Люксембурга по исследованию кишечного микробиома.

– Как будет отмечаться столетие вуза? Какие мероприятия запланированы?

– Столетие – это уникальная дата для любого вуза, которую мы, конечно, хотели отметить торжественно. На юбилейную дату, 22 октября, было запланировано специальное расширенное заседание ученого совета и приурочено проведение Всероссийской научной конференции. К сожалению, пандемия внесла свои коррективы, и все значимые торжественные мероприятия пришлось перенести на май 2021 г. Однако весь 2020 г. проходит под знаком столетия нашего вуза. В ознаменование юбилея мы учредили звание «Почетный профессор ОмГМУ» и присудили его первым шести наиболее уважаемым лауреатам. Этой дате были посвящены многочисленные общественные и студенческие, волонтерские мероприятия. Уверена, когда эпидемическая ситуация улучшится, мы наверстаем все упущенное. ☺

IV междисциплинарная научная
конференция Московского региона

10 февраля 2021 г.
Москва

Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии

*Подано на аккредитацию в НМО
Участие бесплатное*



Место проведения:
онлайн-формат



GASTROMEDFORUM

Подробная информация и регистрация
www.gastromedforum.ru



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



Итоги III Междисциплинарной научной конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации»

III Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации», посвященная 90-летию Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, состоялась 7 октября 2020 г. в онлайн-формате. К онлайн-трансляции присоединились почти 1500 гастроэнтерологов, гепатологов, колопроктологов, врачей общей практики и терапевтов из России и стран Содружества Независимых Государств.

К участию в юбилейном мероприятии, научным организатором которого стала Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО), присоединились сотрудники ведущих научных центров страны: Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента Российской Федерации, Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Благодаря продуктивному диалогу авторитетных экспертов в ходе конференции обозначились важнейшие аспекты аккредитации медицинских работников, подготовки профессиональных стандартов и клинических рекомендаций, организации непрерывного медицинского образования применительно не только к гастроэнтерологии, но и другим областям медицины. Конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» продемонстрировала эффективность междисциплинарного подхода к ведению пациентов.

С приветственным словом к участникам конференции обратился Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ, ректор РМАНПО, заведующий кафедрой клинической фармакологии и те-

рапии, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН. Сославшись на состав лекторов и программу мероприятия, он выразил уверенность, что врачи приобретут ценные знания и умения, которые в конечном итоге будут использованы во благо пациентов, поскольку направлены на повышение качества оказания медицинской помощи.

Председатель программного комитета конференции, декан терапевтического факультета, заведующая кафедрой гастроэнтерологии РМАНПО, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ, совершив краткий экскурс в насыщенную достижениями историю академии, терапевтического факультета и кафедры гастроэнтерологии, рассказала о сферах научного интереса кафедры.



Здравоохранение сегодня

Научно-исследовательская работа на кафедре ведется по нескольким направлениям: этиология, патогенез, диагностика и лечение функциональных и воспалительных заболеваний кишечника, диагностика и лечение заболеваний печени, билиарной системы и поджелудочной железы. Особое внимание уделяется вопросам нарушений микробиоценоза кишечника при патологии органов пищеварения, персонализированного подхода к лечению осложнений цирроза печени. На базе кафедры проводятся клинические исследования фармакологических препаратов для применения в гастроэнтерологии. Результаты научной работы кафедры внедряются в образовательный процесс.

Многие из указанных тем стали предметом рассмотрения участников III Междисциплинарной научной конференции «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации». Ведущие клиницисты страны выступили с докладами о консервативном лечении язвенного колита, ошибках ведения пациента с хроническим панкреатитом на примере клинического разбора, заболеваниях печени и функциональных расстройствах билиарного тракта, значении пищевых волокон в пищевом рационе гастроэнтерологических больных. В рамках мероприятия состоялись симпозиум, дискуссия и несколько секций «вопрос – ответ».

Большой интерес собравшихся вызвал симпозиум «Что важно для практикующего специалиста» под председательством Игоря Вениаминовича МАЕВА, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректора МГМСУ по учебной работе, д.м.н., профессора, академика РАН. Профессор И.В. Маев открыл симпозиум докладом о факторах риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Он подчеркнул, что в большинстве экономически развитых стран распространенность НАЖБП достигает 25–30%. Данная патология ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, болезней печени и аденокарциномы. Профессор И.В. Маев отметил, что по мере развития нарушений в самой печени и прогрессирования морфологических изменений от стеатоза к циррозу риски становятся все более статистически детерминированными.

Об ингибиторах протонной помпы как факторе, определяющем эффективность схемы эрадикации *Helicobacter pylori*, рассказал Дмитрий Станиславович БОРДИН, главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной 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. Он представил актуальные данные о динамике распространенности *H. pylori*. Так, в России отмечается снижение распространенности *H. pylori*: с 42,5% в 2017 г. до 35,3% в 2019 г. Это может быть обусловлено положительной динамикой эффективности эрадикационной терапии, которая в 2019 г. составила почти 80% (в 2017 г. – 74,3%). Профессор Д.С. Бордин подчеркнул, что всем инфицированным *H. pylori* должна быть предложена эрадикационная терапия.

Юрий Александрович КУЧЕРЯВЫЙ, главный гастроэнтеролог Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», врач-гастроэнтеролог высшей квалификационной категории ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, к.м.н., рассказал о возможностях ферментозаместительной терапии. В докладе подчеркивалось, что при назначении ферментов кроме традиционных тестов для определения панкреатической функции необходимо оценивать выраженность остеопороза, дефицит жирорастворимых витаминов и нутритивный статус. Ю.А. Кучерявый представил алгоритм выбора пищеварительных ферментов и назвал заместительную ферментную терапию единственным возможным механизмом повышения выживаемости при заболеваниях поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) или некорректируемой вторичной ВНПЖ.

Симпозиум завершила Татьяна Алексеевна ИЛЬЧИШИНА, ведущий гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника», к.м.н. В своем выступлении она затронула проблему геморроя. Как показывают результаты ретроспективных и проспективных исследований, связь между запором и геморроем несомненна. Выявленное увеличение распространенности геморроя у пациентов с запором свидетельствует о том, что нормализация и размягчение стула – первостепенная задача при лечении геморроя.

Одним из наиболее распространенных видов функциональной патологии желудоч-



Здравоохранение сегодня

но-кишечного тракта является синдром раздраженного кишечника (СРК). Как эта патология влияет на качество жизни, рассказали Алексей Викторович ОХЛОБЫСТИН, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, и Алексей Андреевич САМСОНОВ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, д.м.н.

В рамках дискуссии «Боль как отражение билиарной дисфункции при желчнокаменной болезни до и после холецистэктомии. Дифференциальный диагноз и терапевтические подходы» состоялось комплексное обсуждение современных способов коррекции билиарной дисфункции и подходов к купированию билиарной боли. Модератором дискуссии выступил профессор Д.С. Бордин. Он обратил внимание на необходимость детального рассмотрения вопросов лечения билиарной дисфункции: «Это узкая область, где все взаимосвязано. Желчный пузырь является „дирижером“, который расслабляет сфинктер Одди. Билиарная дисфункция может приводить к нарушению опорожнения желчного пузыря и повышению риска развития желчекаменной болезни, проявляться болевым синдромом. После удаления желчного пузыря возникает еще более сложная ситуация». В дискуссии приняли участие Эльмира Яватовна СЕЛЕЗНЕВА, заведующая дневным стационаром МКНЦ им. А.С. Логинова, врач-гастроэнтеролог высшей категории, врач-терапевт высшей категории, д.м.н., и А.В. Охлобыстин.

С заключительным докладом «Дивертикулярная болезнь кишечника: что нужно знать

Справка

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования – одно из старейших учебных заведений страны. Академия была основана в 1930 г. как Центральный институт усовершенствования врачей и организаторов здравоохранения. Кафедра гастроэнтерологии РМАНПО, сформированная в 1936 г., изначально носила название кафедры лечебного питания. Сегодня РМАНПО – крупнейший учебный, научный и методический центр дополнительного и послевузовского профессионального образования. Учебное заведение готовит кадры на уровне ординатуры и аспирантуры по всем медицинским специальностям.

В составе РМАНПО пять факультетов – хирургический, терапевтический, педиатрический, стоматологический, профилактической медицины и организации здравоохранения и один центр – академический образовательный центр фундаментальной и трансляционной медицины.

В структуру РМАНПО входят более 100 кафедр, научно-исследовательский центр, клиника, фундаментальная библиотека, отдел патентной и изобретательской работы и другие подразделения.

Более 90% специалистов, входящих в профессорско-преподавательский состав, имеют ученые степени докторов и кандидатов наук. В академии работают 20 академиков РАН, 13 членов-корреспондентов РАН, 21 заслуженный деятель науки РФ, 48 заслуженных врачей РФ, 20 заслуженных работников высшей школы, 14 лауреатов Государственной премии и Премии Правительства РФ.

РМАНПО осуществляет образовательную деятельность в соответствии с установленными государственными требованиями к подготовке граждан в системах дополнительного и послевузовского профессионального образования и лицензией на образовательную деятельность.

Источник: rmapo.ru

клиницисту» выступила Зарина Мунировна ГАЛЕЕВА, главный внештатный гастроэнтеролог г. Казани, доцент кафедры терапии, гериатрии и общеврачебной практики Казанской государственной медицинской академии – филиала РМАНПО, к.м.н. От имени казанского филиала РМАНПО, который в этом году отмечает 100-летний юбилей, З.М. Галеева поздравила всех, чья профессиональная деятельность связана с РМАНПО.

III Междисциплинарная научная конференция «Современные тренды развития гастроэнтерологии: новые клинические решения и рекомендации» показала, насколько важен обмен опытом и передовыми методами лечения гастроэнтерологических заболеваний. Онлайн-формат в условиях пандемии не помешал живому общению экспертов и практикующих специалистов. ☺

Официальная страница конференции:

<https://edu.medivector.ru/event?id=1>



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Осенние итоги Московской школы гастроэнтеролога

12–13 ноября состоялся осенний сезон Московской школы гастроэнтеролога – образовательного проекта для столичных клиницистов. Благодаря онлайн-формату к мероприятию смогли подключиться свыше 1500 практикующих врачей из России, Республики Беларусь, Казахстана, Молдовы, Узбекистана и Украины.

Организаторами мероприятия выступили Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) и Ассоциация врачей общей практики Московской области.

Участников онлайн-школы приветствовал Игорь Вениаминович МАЕВ, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, проректор по учебной работе. Он подчеркнул, что программа осеннего сезона дистанционной школы максимально приближена к нуждам практического здравоохранения и насыщена актуальной информацией для практических врачей. Профессор И.В. Маев выразил уверенность, что программа, охватывающая все виды гастроэнтерологических нарушений, будет полезна врачам всех специальностей.

За два дня работы школы прозвучало более 30 докладов ведущих специалистов российских научно-клинических центров, посвященных вопросам диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональных заболеваний органов пищеварения, жировой болезни печени, фармакотерапии и профилактики поражений желудка,

ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ферментной заместительной терапии у больных диабетом.

Затронув тему новых возможностей в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), Дмитрий Станиславович БОРДИН, профессор, д.м.н., главный внештатный гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, подчеркнул необходимость раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов для профилактики основных осложнений при ВЗК.

Альбина Александровна ЛИЩИНСКАЯ, старший научный сотрудник МКНЦ им. А.С. Логинова, поделилась опытом применения препарата устекинумаб при болезни Крона. Подобный клинический опыт особенно ценен, поскольку большинство больных не ответили на стандартную терапию.

В ходе симпозиума «Гастро-эксперт: диагностируй и лечи правильно» эксперты обсудили последние стандарты ведения пациентов со стеатогепатитом смешанного генеза, язвенной болезнью, стеатозом поджелудочной железы.

Татьяна Алексеевна ИЛЬЧИШИНА, ведущий гастроэнтеролог многопрофильного медицинского холдинга «СМ-клиника» (Санкт-Петербург), коснулась такой малоизученной темы, как стеатоз поджелудочной железы. Согласно последним данным, стеатоз может быть компонентом метаболического синдрома, а экзокринная недостаточность поджелудочной железы часто сопровождается жировые поражения печени. Эксперт подчеркнула целесообразность применения ферментозаместительной терапии препаратом Креон. Профессор И.В. Маев в докладе по стеатогепатитам рассказал о факторах риска развития жирового поражения печени, среди которых доминирует потребление алкоголя. По словам докладчика, Россия занимает четвертое место в мире по этому показателю. Основными составляющими алгоритма лечения стеатогепатита остаются воздержание от алкоголя и снижение массы тела.

Доклад профессора Д.С. Бордина был посвящен язвенной болезни. Эксперт обратил внимание на важность эрадикации *Helicobacter pylori* и заметную разницу между дженериками и оригинальным антибиотиком Клацид в достижении эрадикации.

На симпозиуме «Современный взгляд на заболевания печени и гепатопротекцию» участники онлайн-школы обсудили роль окислительного стресса при забо-



Здравоохранение сегодня

леваниях печени, рассмотрели рациональные аспекты применения гепатопротекторов, а также эффекты Силимарина. В рамках симпозиума прозвучали доклады профессора И.В. Маева, профессора Алексея Олеговича БУЕВЕРОВА и Карины Аксельевны НИКОЛЬСКОЙ, старшего научного сотрудника МКНЦ им. А.С. Логинова.

Сателлитный симпозиум «Патогенетические механизмы коморбидности» стал источником новых сведений о повышенной эпителиальной проницаемости, патогенетической терапии неалкогольной жировой болезни печени, а также течения коронавирусной инфекции у коморбидных гастроэнтерологических пациентов.

Профессор И.В. Маев привел последние данные двух ретроспективных исследований 2020 г.,

согласно которым ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени ухудшают течение коронавирусной инфекции.

Профессор Наталья Валерьевна БАКУЛИНА представила убедительные доводы в пользу безопасности и хорошей переносимости препарата ребамипид (Ребагит) при гастрите и его эффективности при НПВП-энтеропатиях.

Профессор Юрий Алексеевич КРАВЧУК озвучил новейшие отечественные статистические результаты, касающиеся состояния гастроэнтерологических пациентов в период пандемии COVID-19. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является одним из мест проникновения коронавируса в человеческий организм, а барьер ЖКТ находится в тесной связи с легочным гомеостазом. Этим

объясняется высокая частота поражения пищеварительного тракта у больных COVID-19.

Московская школа гастроэнтеролога – это не только доклады по актуальным проблемам гастроэнтерологии, но и прямой диалог практикующих врачей и экспертов. Дистанционный формат, который стал вынужденной мерой в условиях пандемии, предоставляет уникальную возможность практикующим гастроэнтерологам России и стран СНГ участвовать в мероприятиях подобного рода. В рамках школы состоялась виртуальная выставка. Ее участниками стали компании «Кадила» и «Берлин-Хеми».

Следующий сезон запланирован на 28–29 апреля 2021 г. Приглашаем врачей столицы и других городов стать постоянными участниками проекта. ☉



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
 Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!



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

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

³ Тверской государственный медицинский университет

⁴ Городская клиническая больница № 40

Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации

И.В. Маев, академик РАН, д.м.н., проф.¹, Д.Н. Андреев, к.м.н.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}, Ю.А. Кучерявый, к.м.н.¹,
Л.В. Кудрявцева, д.м.н., проф.⁴, Е.С. Вьючнова, к.м.н.¹, Е.Г. Лебедева, к.м.н.¹,
А.К. Фоменко¹, Д.Т. Дичева, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-16-22

Цель – систематизация данных резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации.

Материал и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования, опубликованных в период с января по сентябрь 2020 г. В финальный анализ вошли оригинальные публикации из периодических рецензируемых зарубежных и российских изданий, а также диссертационные работы, в которых применялись валидированные тесты оценки резистентности *H. pylori* с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ.

Результаты. В итоговый анализ было включено 16 исследований (1227 изолятов). Обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации составил 11,85% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 7,315–17,302; $I^2 = 86,19\%$). При анализе работ, опубликованных за последние десять лет, резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219; $I^2 = 61,29\%$). В Москве и Московской области обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 10,87% (95% ДИ 7,280–15,439; $I^2 = 50,57\%$), Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ 9,525–38,470; $I^2 = 84,75\%$), Смоленске – 5,74% (95% ДИ 3,511–8,789; $I^2 = 0,00\%$), Казани – 10,0% (95% ДИ 5,023–17,355; $I^2 = 45,22\%$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в России не превышает регламентированный консенсусом Маастрихт-V порог 15%. Это позволяет рассматривать тройную схему противохеликобактерной терапии с кларитромицином в качестве терапии первой линии. Вместе с тем для достижения максимального эффекта при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшего прогрессирования кларитромициновой резистентности *H. pylori* в России целесообразно применять методы ее оптимизации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, резистентность, устойчивость, чувствительность, антибактериальные препараты, кларитромицин



Введение

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* остается одним из ведущих этиологических факторов заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также рак (аденокарциному) желудка [1, 2]. Согласно последнему систематическому обзору, 44,3% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 40,9–47,7) мировой популяции инфицировано *H. pylori* [3]. По некоторым данным, Российская Федерация относится к странам с высокой распространенностью инфекции *H. pylori* в популяции в целом [4]. Так, согласно метаанализу J.K.Y. Ноо и соавт. (2017 г.), в нашей стране *H. pylori* инфицировано 78,5% (95% ДИ 67,1–89,9) населения, или более 112 млн человек [4]. Вместе с тем следует отметить, что в последнее время стали появляться публикации, демонстрирующие тренд к снижению распространенности инфекции *H. pylori* в Российской Федерации. Так, по данным D. Bordin и соавт. (2020 г.), полученным во всех федеральных округах России с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста, распространенность инфекции *H. pylori* составляла 42,5% в 2017 г. и 35,3% – в 2019 г. [5].

В последних европейских и североамериканских рекомендациях по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* сказано, что эрадикационная терапия (ЭТ) должна назначаться всем инфицированным взрослым пациентам, а выбор схемы лечения носит дифференцированный характер в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма к кларитромицину и метронидазолу [6, 7]. В частности, экспертный совет консенсуса Маастрихт-V (2015 г.) не рекомендует использовать тройную схему противохеликобактерной терапии с кларитромицином в регионах, где показатель резистентности *H. pylori* к данному антибактериальному препарату превышает пороговый уровень 15% [6]. Между тем тройная про-

тивохеликобактерная терапия с кларитромицином, внедренная в клиническую практику в 1995 г., остается одной из наиболее распространенных схем ЭТ как во всем мире, так и в нашей стране [8–10]. Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018 г.) по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых, тройная терапия с кларитромицином регламентируется в качестве терапии первой линии [11]. Тем не менее метаанализы 2020 г. демонстрируют, что частота неэффективного лечения при использовании данной комбинации высока – около 25–30% [12, 13]. Такой негативный тренд обусловлен ростом количества резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину, который наблюдается в последние годы во многих регионах мира [14, 15].

Метаанализ Y. Zou и соавт. (2020 г.), обобщивший результаты 120 исследований (28 707 пациентов), показал, что наличие резистентности *H. pylori* к кларитромицину значительно снижает эффективность ЭТ первой линии (отношение шансов (ОШ) 0,682; 95% ДИ 0,636–0,731) [16]. В систематическом обзоре G.G. Kasahun и соавт. (2020 г.) обобщенный показатель первичной резистентности *H. pylori* к кларитромицину в мире составил 27,22% (95% ДИ 25,89–28,58), в Европейском регионе – 31,25% (95% ДИ 25,88–37,17) [17]. При этом метааналитических данных о частоте резистентности *H. pylori* к кларитромицину, позволяющих объективизировать данные об антибиотикорезистентности и приоритетном выборе схемы ЭТ в России, в настоящий момент нет. В отдельных работах, проведенных за последние 20 лет в нашей стране, показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину превышают 15%-ный пороговый уровень, установленный консенсусом Маастрихт-V [18–20].

Основной целью настоящего метаанализа стала систематизация данных резистентности *H. pylori*

к кларитромицину в Российской Федерации.

Методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводили в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ). В указанных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовалась комбинация ключевых слов «*Helicobacter pylori*», «*H. pylori*» или «*pylori*», «резистентность», «устойчивость» или «чувствительность», а также их аналоги на английском языке (для поиска в международных базах данных). Осуществлялся поиск работ, опубликованных в период с января по сентябрь 2020 г.

Критерии отбора исследований

Критериями включения в метаанализ были оригинальные публикации в периодических рецензируемых зарубежных и российских изданиях, а также защищенные диссертационные работы, оригинальные публикации и диссертации с подробной описательной статистикой, позволяющей включить результирующие данные в метаанализ, исследования с применением валидированных тестов оценки резистентности *H. pylori* (метод серийного разведения, диско-диффузионный метод, молекулярно-генетический метод). В случае обнаружения дублирования результатов между двумя публикациями (из разных или одной электронной базы данных) в финальный анализ отбиралась только одна. Оценка методологического качества каждого из включенных в метаанализ исследований проводилась с использованием Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 19.5.3 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 10 (США). Результа-



Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований

ты представлены в виде обобщенной частоты резистентности *H. pylori* к кларитромицину (в процентах) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Гетерогенность между различными работами оценивали по критериям Cochrane’s Q и I². При $p < 0,05$ и $I^2 > 50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивали с помощью воронкообразной диаграммы рассеяния, а также на основании расчета корреляционного теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск в электронных базах данных выявил 65 работ для последующего анализа. Из них 39 исследований было исключено, поскольку они не являлись оригинальными работами (32 – обзоры, четыре – экспериментальные исследования, три – прочие нерелевантные работы). Отобранные 26 работ детально проанализированы на соответствие критериям включения, после чего десять исследований были исключены (рис. 1). В итоге 16 оригинальных исследований вошли в настоящий метаанализ (табл. 1) [18–33].

Характеристика отобранных исследований

В итоговый анализ было включено 16 исследований (1227 изолятов), выполненных в Москве и Московской области (n=5) [21–23, 26, 33], Санкт-Петербурге (n=4) [18, 19, 22, 29], Смоленске (n=3) [25, 31, 33], Новосибирске (n=1) [27], Казани (n=2) [24, 28], Ярославле (n=1) [33], Курске (n=1) [20] и Владивостоке (n=1) [30]. В качестве методики определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам в семи исследованиях использовали метод серийных разведений [19, 22, 23, 25, 30–32], в пяти – молекулярно-генетический метод [18, 20, 25, 26, 28], в четырех – диффузионную методику [21, 23, 24, 29].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину в России

В итоговом анализе использовали модель случайных эффектов, поскольку была выявлена значительная гетерогенность между результатами включенных в метаанализ исследований ($p < 0,0001$; $I^2 = 86,19\%$). Обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации составил 11,85% (95% ДИ 7,315–17,302) (рис. 2). При анализе работ, опубликованных за последние десять лет,

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Город	Методика определения чувствительности	Количество изолятов
Ганская Ж.Ю., 2003 [21]	Московская область	Диско-диффузионный метод	103
Кудрявцева Л.В., 2004 [22]	Москва, Санкт-Петербург, Абакан	Метод серийных разведений	100
Лапшин А.В., 2004 [23]	Москва	Метод серийных разведений	24
Муфер К., 2007 [24]	Казань	Диско-диффузионный метод	42
Барышникова Н.В. и др., 2009 [18]	Санкт-Петербург	Молекулярно-генетический метод	150
Дехнич Н.Н. и др., 2011 [25]	Смоленск	Метод серийных разведений	133
Лазебник Л.Б. и др., 2012 [26]	Москва	Молекулярно-генетический метод	62
Осипенко М.Ф. и др., 2012 [27]	Новосибирск	Молекулярно-генетический метод	50
Абдулхаков Р.А. и др., 2012 [28]	Казань	Молекулярно-генетический метод	62
Саблин О.А. и др., 2012 [29]	Санкт-Петербург	Диско-диффузионный метод	26
Reva I. et al., 2012 [30]	Владивосток	Метод серийных разведений	170
Симаненков В.И. и др., 2015 [19]	Санкт-Петербург	Метод серийных разведений	40
Дехнич Н.Н. и др. 2016 [31]	Смоленск	Метод серийных разведений	58
Калугин А.А. и др., 2016 [20]	Курск	Молекулярно-генетический метод	29
Dekhnic N. et al., 2018 [32]	Смоленск	Метод серийных разведений	143
Маев И.В. и др., 2020 [33]	Москва, Ярославль	Диско-диффузионный метод	27



резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219; $I^2=61,29\%$).

Дополнительно нами была рассчитана резистентность *H. pylori* к кларитромицину в отдельных агломерациях и городах России. В Москве и Московской области обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину достиг 10,87% (95% ДИ 7,280–15,439; $I^2=50,57\%$), Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ 9,525–38,470; $I^2=84,75\%$), Смоленске – 5,74% (95% ДИ 3,511–8,789; $I^2=0,00\%$), Казани – 10,0% (95% ДИ 5,023–17,355; $I^2=45,22\%$) (табл. 2).

При оценке исследований, выполненных молекулярно-генетическим методом, показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину составил 19,08% (95% ДИ 7,781–33,905; $I^2=89,62\%$), тогда как при использовании методов серийных разведений и диффузионных методик – 8,39% (95% ДИ 5,891–11,305; $I^2=48,67\%$). Вероятность наличия публикационного смещения оценивали с помощью воронкообразной диаграммы рассеяния, а также на основании расчета теста Бегга – Мазумдара и теста регрессии Эггера. При визуальном анализе воронкообразной диаграммы рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии не выявлено. Помимо этого наличие значимого публикационного смещения исключено по результатам теста Бегга – Мазумдара ($p=0,1357$) и теста регрессии Эггера ($p=0,9183$).

Обсуждение

Клиническое значение устойчивости *H. pylori* к кларитромицину для практической гастроэнтерологии существенно возросло за последние 15 лет [5, 14, 15]. Резистентность *H. pylori* к данному антибактериальному препарату детерминирована точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидил-трансферазу (основную мишень макролидов) в V домене 23S рРНК [33, 34]. Наиболее распространенными вариациями таких мутаций является замена нуклеотидных последовательностей в позициях 2142 (A2142G и A2142C), 2143 (A2143G) [34, 35]. Замещение нуклеотидов в данных последовательностях приводит к снижению аффинности всей

группы макролидов, в состав которой входит в том числе кларитромицин, к рибосомам бактериальной клетки. Как следствие, формируется резистентность [34]. Согласно метаанализу А. Savoldi и соавт. (2018 г.), наличие резистентности *H. pylori* к кларитромицину многократно увеличивает риск неэффективной эрадикации при использовании кларитромицин-содержащих протоколов лечения (ОШ 6,97; 95% ДИ 5,23–9,28; $p<0,001$) [36]. В соответствии с консенсусом Маастрихт-V, в регионах с низким уровнем резистентности *H. pylori* к кларитромицину (< 15%) тройная терапия с данным антибактериальным препаратом продолжает рассматриваться в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически [5]. Вместе с тем, по данным последних систематических обзоров и метаанализов, в Европе обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в зависимости от выборки исследований варьируется от 18 (95% ДИ 16–20) до 31,2% (95% ДИ 25,9–37,2) [17, 36].

Настоящий метаанализ, обобщивший результаты 16 исследований резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации, продемонстрировал, что обобщенная устойчивость *H. pylori* к данному антибактериальному препарату составляет 11,85% (95% ДИ 7,315–17,302; $I^2=86,19\%$). Полученные показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину ниже показателей, выявленных в европейских метаанализах. Это подтверждает позицию экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации, изложенную в клини-

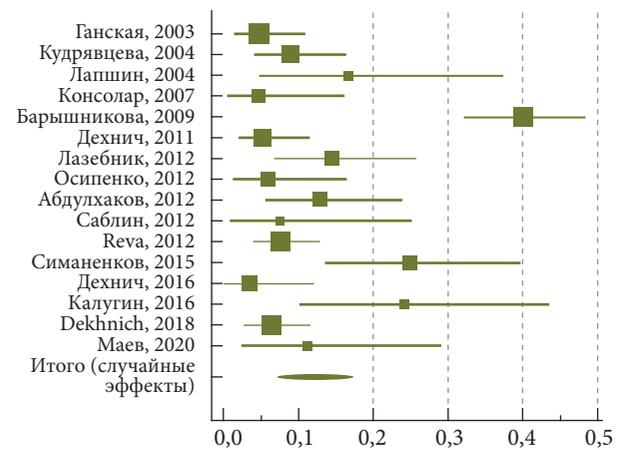


Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая обобщенную резистентность *H. pylori* к кларитромицину

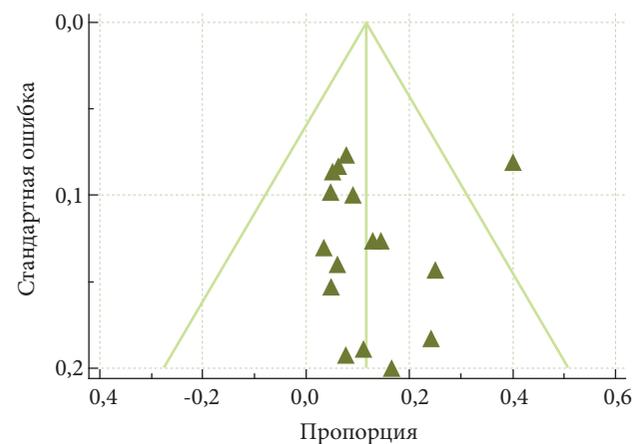


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма рассеяния для оценки вероятности наличия публикационного смещения

ческих рекомендациях 2018–2020 гг., регламентирующую актуальность применения классической тройной противохеликобактерной терапии с кларитромицином в качестве эрадикационного протокола первой линии в нашей стране [11, 37]. Тем не менее обращает на себя внимание

Таблица 2. Показатели резистентности *H. pylori* к кларитромицину в различных городах России

Город	Количество исследований	Показатель резистентности, % (95% ДИ)	Показатель гетерогенности, I^2 , %
Московская агломерация	5	10,873 (7,280–15,439)	50,57
Санкт-Петербург	4	22,266 (9,525–38,470)	84,75
Смоленск	3	5,743 (3,511–8,789)	0,00
Казань	2	10,001 (5,023–17,355)	45,22
Новосибирск	1	6,0 (1,255–16,548)	Неприменимо
Владивосток	1	7,647 (4,134–12,722)	Неприменимо
Курск	1	24,138 (10,298–43,540)	Неприменимо
Абакан	1	0 (0,000–10,282)	Неприменимо
Ярославль	1	0 (0,000–30,850)	Неприменимо



тот факт, что эффективность классической тройной терапии в реальной клинической практике в России относительно низка. Это создает определенный диссонанс с полученными в настоящем метаанализе данными. Так, по данным Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (Hp-EuReg, 2020 г.), эффективность эрадикации при использовании 10–14-дневной тройной терапии в Москве при анализе ИТТ (intention-to-treat) достигает 70–79% [38]. По последним данным, такой субоптимальный профиль эффективности классической тройной терапии характерен для большинства регионов Европы [39]. Таким образом, для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации целесообразно использовать методы ее оптимизации, регламентированные Российской гастроэнтерологической ассоциацией и позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии [11]:

- ✓ подробное инструктирование пациента и контроль за точным соблюдением назначенного режима приема лекарственных средств;
- ✓ пролонгация курса лечения до 14 дней;
- ✓ назначение дважды в день повышенной дозы ингибиторов протонной помпы (ИПП) (удвоенной по сравнению со стандартной);
- ✓ использование ИПП последних поколений (рабепразол и эзомепразол);
- ✓ добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата (240 мг два раза в сутки);

✓ добавление к стандартной тройной терапии цитопротектора ребамипида (100 мг три раза в сутки).

Следует отметить, что, по данным Европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg), основной схемой в России в 2013–2018 гг. считалась тройная терапия (ИПП, кларитромицин, амоксициллин), которая назначалась в 62,8–68,9% случаев. При этом наблюдалась тенденция к увеличению частоты назначения тройной терапии с добавлением висмута трикалия дицитрата (с 28,4 до 35,8%). Квадротерапия (ИПП, тетрациклин, метронидазол, висмута трикалия дицитрат) назначалась 0,5–7,8% больных. Эффективность 14-дневной тройной терапии у завершивших прием препаратов (per protocol, PP) составила 85%, при анализе начавших терапию (ИТТ) – 66%. Это свидетельствует о недостаточной эффективности тройной терапии. При добавлении к тройной терапии висмута трикалия дицитрата эффективность 14-дневного курса PP достигла 96%, ИТТ – 89% [40]. Подобные данные получены и при анализе международной когорты больных регистра Hp-EuReg [41].

В данном метаанализе имеется несколько недостатков. В частности, общий пул проанализированных изолятов относительно небольшой по сравнению с таковым в аналогичных метааналитических работах, проведенных во многих странах Европы, Северной Америки и Азии. Кроме того, имеется существенная гетерогенность между включенными исследованиями, заключающаяся в различных методиках определения чувствительности *H. pylori* к кларитромицину. На наш взгляд, интерпретация

результатов данного метаанализа должна проводиться осторожно с учетом показателей эффективности классической тройной терапии в конкретном регионе нашей страны. Вместе с тем это первая работа подобного дизайна, позволяющая приблизиться к объективизации показателя резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России. С учетом динамично меняющегося паттерна антибиотикорезистентности *H. pylori* эти данные требуют перманентной актуализации за счет проведения более крупных многоцентровых исследований с анализом значительно большего количества изолятов во всех федеральных округах нашей страны.

Заключение

Настоящий метаанализ представляет собой первую аналитическую работу, которая позволяет объективизировать уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость *H. pylori* к кларитромицину в нашей стране не превышает регламентированный консенсусом Маастрихт-V пороговый уровень 15%. Таким образом, тройную схему противохеликобактерной терапии с кларитромицином можно рассматривать в качестве терапии первой линии. Тем не менее для достижения максимальной эффективности лечения при использовании классической тройной терапии и нивелирования риска дальнейшей прогрессии резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации целесообразно применять методы ее оптимизации. ☉

Авторы заявляют
об отсутствии конфликта
интересов.

Литература

1. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management / ed. by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 11th ed. 2020.
2. Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., Мареева Д.В. и др. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47. № 6. С. 535–547.
3. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 47. № 7. P. 868–876.
4. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. 2017. Vol. 153. № 2. P. 420–429.



5. *Bordin D., Plavnik R., Tivanova E. et al.* Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia // XXXIIIrd International Workshop on *Helicobacter* & Microbiota in Inflammation & Cancer, Virtual Conference, 12 September 2020 // *Helicobacter*. 2020. Vol. 25. Suppl. 1. P. e12745.
6. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
7. *Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F.* ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. № 2. P. 212–239.
8. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В.* Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86. № 3. С. 94–99.
9. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (обзор литературы и резолюция экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 4. С. 4–21.
10. *Matsumoto H., Shiotani A., Graham D.Y.* Current and future treatment of *Helicobacter pylori* infections // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1149. P. 211–225.
11. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.
12. *Murata M., Sugimoto M., Mizuno H. et al.* Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* triple eradication therapy based on resistance to antimicrobial agents: meta-analysis // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 2. pii: E543.
13. *Li B., Lan X., Wang L. et al.* Proton-pump inhibitor and amoxicillin-based triple therapy containing clarithromycin versus metronidazole for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis // *Microb. Pathog.* 2020. Vol. 142. ID 104075.
14. *Hu Y., Zhang M., Lu B., Dai J.* *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance, a continuing and intractable problem // *Helicobacter*. 2016. Vol. 21. № 5. P. 349–363.
15. *Smith S.M., O'Morain C., McNamara D.* *Helicobacter pylori* resistance to current therapies // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 35. № 1. P. 6–13.
16. *Zou Y., Qian X., Liu X. et al.* The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: a systematic review and meta-analysis // *Helicobacter*. 2020. Vol. 25. № 4. P. e12714.
17. *Kasahun G.G., Demoz G.T., Desta D.M.* Primary resistance pattern of *Helicobacter pylori* to antibiotics in adult population: a systematic review // *Infect. Drug. Resist.* 2020. Vol. 13. P. 1567–1573.
18. *Барышникова Н.В., Денисова Е.В., Корниенко Е.А. и др.* Эпидемиологическое исследование резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 5. С. 73–76.
19. *Симаненков В.И., Захарова Н.В., Жебрун А.Б. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам по результатам бактериологического тестирования // *Лечащий врач*. 2015. № 4. С. 91–95.
20. *Калугин А.А., Степченко А.А., Воронаев Е.В. и др.* Частота выявления полиморфизма генов *Helicobacter pylori*, ассоциированных с устойчивостью к кларитромицину // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016. № 3. С. 17–21.
21. *Ганская Ж.Ю.* Влияние резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам на эффективность антихеликобактерной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
22. *Кудрявцева Л.В.* Региональные генотипы и уровни резистентности к антибактериальным препаратам *Helicobacter pylori*: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
23. *Лапшин А.В.* Лазерный ¹³C-уреазный дыхательный тест как метод неинвазивной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и оценки эффективности схем эрадикации с учетом резистентности бактерий к антибиотикам: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
24. *Муффер К.* Новые подходы к диагностике и элиминации *Helicobacter pylori* при язвенной патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Казань, 2007.
25. *Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А. и др.* Антибиотикорезистентность *H. pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2011. Т. 21. № 2. С. 37–42.
26. *Лазебник Л.Б., Белоусова Н.Л., Бордин Д.С. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Москве и прополис как средство, повышающее эффективность эрадикации // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 10–14.
27. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д. и др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 15–17.
28. *Абдулхаков Р.А., Абузарова Э.Р., Абдулхаков С.Р. др.* Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Казани // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 24–29.
29. *Саблин О.А., Михайлов Н.В., Юрин М.В. и др.* Первичная резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам в Санкт-Петербурге // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 8. С. 18–23.
30. *Reva I., Takano T., Higuchi W. et al.* Virulence genotypes and drug resistance of *Helicobacter pylori* from Vladivostok, Russia: another feature in the Far East // *Microbiol. Immunol.* 2012. Vol. 56. № 3. P. 198–202.



31. Дехнич Н.Н., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. и др. Чувствительность штаммов *Helicobacter pylori* к антимикробным препаратам в г. Смоленске в 2015–2016 гг. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 6. С. 24–31.
32. Dekhnic N., Ivanchik N., Kozlov R. et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* isolates in the Smolensk region of Russian Federation // *Helicobacter*. 2018. Vol. 23. № 6. P. e12545.
33. Маев И.В., Андреев Д.Н., Говорун В.М. и др. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* в европейской части Российской Федерации: первые результаты // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 8. С. 24–28.
34. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012.
35. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 8. С. 5–12.
36. 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. Vol. 155. № 5. P. 1372–1382.e17.
37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В. и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 1. С. 49–70.
38. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92. № 2. С. 12–18.
39. Nysse 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*. 2020.
40. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Воложжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91. № 2. С. 16–24.
41. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A. et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90% of patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. P. 89–98.

***Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation**

I.V. Mayev, RASci Academiam, PhD, Prof.¹, D.N. Andreyev, PhD¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, Yu.A. Kucheryavy, PhD¹, L.V. Kudryavtseva, PhD, Prof.⁴, Ye.S. Vyuchnova, PhD¹, Ye.G. Lebedeva, PhD¹, A.K. Fomenko¹, D.T. Dicheva, PhD¹

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

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ Tver State Medical University

⁴ City Clinical Hospital № 40

Contact person: Dmitry N. Andreyev, dna-mit8@mail.ru

Purpose – the systematization of data on the resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin in the Russian Federation.

Material and methods. Necessary investigations were searched in the electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, and the Russian Science Citation Index (RSCI), published between January and September, 2020. The final analysis included original publications from periodically reviewed foreign and Russian publications, as well as dissertations that used validated *H. pylori* resistance assessment tests with detailed descriptive statistics that allow the resulting data to be included in the meta-analysis.

Results. The final analysis included 16 studies (1227 isolates). The generalized indicator of *H. pylori* resistance to clarithromycin in the Russian Federation was 11.85% (95% confidence interval (CI) 7.315–17.302; $I^2 = 86.19\%$). When analyzing papers published over the past ten years, *H. pylori* resistance to clarithromycin was 10.39% (95% CI 7.103–14.219; $I^2 = 61.29\%$). In Moscow and the Moscow Region, the generalized indicator of *H. pylori* resistance to clarithromycin was 10.87% (95% CI 7,280–15,439; $I^2 = 50.57\%$), in St. Petersburg – 22.26% (95% CI 9,525–38,470; $I^2 = 84.75\%$), Smolensk – 5.74% (95% CI 3,511–8,789; $I^2 = 0.00\%$), Kazan – 10.0% (95% CI 5,023–17,355; $I^2 = 45.22\%$).

Conclusion. The results show that the resistance of *H. pylori* to clarithromycin in Russia does not exceed the 15% threshold regulated by the Maastricht-V Consensus, which allows us to consider a triple regimen of anti-*Helicobacter* therapy with clarithromycin as a first-line therapy. At the same time, to achieve the maximum effect when using classical triple therapy and to level the risk of further progression of clarithromycin resistance of *H. pylori* in Russia, it is advisable to use methods of its optimization.

Key words: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, resistance, sensitivity, antibacterial drugs, clarithromycin



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

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

³ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

Эффективность препарата устекинумаб у пациента с язвенным колитом после неудачи терапии блокаторами ФНО-альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина

О.В. Князев, д.м.н.^{1,2,3}, А.В. Каграманова, к.м.н.¹, М.Ю. Звяглова¹,
А.А. Лищинская, к.м.н.¹, Н.А. Фадеева, к.м.н.¹, Н.Г. Самсонова, к.м.н.¹,
И.А. Ли, д.м.н.¹, А.И. Парфенов, проф.¹

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

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Звяглова М.Ю. и др. Эффективность препарата устекинумаб у пациента с язвенным колитом после неудачи терапии блокаторами ФНО-альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-24-31

В статье на конкретном примере продемонстрирована клиническая эффективность препарата устекинумаб при тяжелой форме язвенного колита после неудачи терапии блокаторами фактора некроза опухоли альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб, язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Данная патология относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля из-за сомнительного прогноза, рецидивирующего, иногда непрерывного течения, развития осложнений, требующих хирургического вмешательства [2]. Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК. В экономически развитых странах она превышает 200 человек на 100 тыс. населения. Заболеваемость среди мужчин и женщин

сопоставима, причем пик заболеваемости приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [3].

Выбор консервативного лечения ЯК определяется протяженностью поражения кишки, тяжестью течения заболевания, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью предыдущей терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Для сохранения длительной ремиссии больной ЯК должен пожизненно получать противорецидивную терапию [1, 4]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет

сохраняется лишь у четверти больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у каждого пятого пациента. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении пяти лет. Примерно 20% больных переносят колэктомия в течение десяти лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются в 10–20% случаев [5].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно повлияло на длительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений ЯК. Внедрение ГИБП в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК. Кроме того, на фоне применения ГИБП снижаются риск развития рецидива, частота оперативных вмешательств, а также повышается качество жизни больных [6]. Однако часть пациентов с ЯК не отвечают на терапию блокаторами фактора некроза опухоли



(ФНО) альфа. У 10–20% пациентов с ЯК отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами ФНО-альфа, что расценивается как первичная неэффективность терапии [7, 8]. В 17–22% случаев из-за вторичной потери ответа на терапию или развития нежелательных явлений пациенты, первоначально ответившие на терапию блокаторами ФНО-альфа, прекращают лечение [7, 8]. 19–30% пациентов требуется оптимизация терапии ГИБП [7]. В случае неудачи терапии первым препаратом анти-ФНО-альфа обычно пациента переводят на другой блокатор ФНО-альфа. Ответ на второй блокатор ФНО-альфа после неудовлетворительных результатов лечения препаратом того же класса зависит от ряда факторов. Эффективность терапии вторым блокатором ФНО-альфа напрямую связана с причиной, по которой врач переводит пациента с одного анти-ФНО-альфа-препарата на другой. Подобный перевод может быть обусловлен непереносимостью препарата, первичной или вторичной неэффективностью терапии.

Как показывает анализ объединенных данных, в случае развития нежелательных явлений на фоне применения первого препарата анти-ФНО-альфа ремиссия после перевода пациента на другой препарат анти-ФНО-альфа достигается в 61% случаев. При вторичной неэффективности терапии первым препаратом анти-ФНО-альфа ремиссия при использовании второго анти-ФНО-альфа достигается в 45% случаев. При первичной неэффективности терапии ремиссия на фоне применения второго препарата анти-ФНО-альфа достигается в 30% случаев [7]. Не следует забывать и о проблеме гормонозависимости и гормонорезистентности, которая имеет место почти у 50% пациентов с ЯК [9].

Таким образом, существует потребность в разработке новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с воспа-

лительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов [10] и характеризовались бы минимальным количеством побочных эффектов [11].

В 2020 г. в России для лечения больных ЯК зарегистрирован новый ингибитор устекинумаб (УСТ). УСТ – полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью к субъединице р40 интерлейкинов (ИЛ) 12 и 23. УСТ блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание р40 с рецептором ИЛ-12R-бета-1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток [12].

Рассмотрим ключевые результаты клинического исследования UNIFI, посвященного оценке эффективности препарата УСТ при ЯК среднетяжелого и тяжелого течения как у бионаивных пациентов, так и у пациентов с предшествующей неудачей терапии блокаторами ФНО-альфа.

Результаты клинического исследования UNIFI

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (первое исследование – индукция ремиссии на фоне терапии УСТ внутривенно, второе – поддерживающая терапия УСТ подкожно с рандомизированной отменой препарата), проводимых по одному протоколу (UNIFI, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02407236), пациенты старше 18 лет со средними и тяжелыми формами ЯК получали УСТ в течение года и более [13]. После индукционной терапии УСТ клиническая ремиссия (индекс Мейо ≤ 2 баллов, отдельных показателей > 1 не зафиксировано) у пациентов, принимавших УСТ, отмечалась чаще, чем у тех, кто получал плацебо, как после индукционной внутривенной терапии, так и на 44-й неделе поддерживающей терапии УСТ.

Профиль безопасности УСТ был сопоставим при ЯК и псориазе [12, 13].

На начальном этапе индукционной терапии (нулевая неделя) пациенты случайным образом в соотношении 1 : 1 : 1 были распределены на группы и получали внутривенно:

- 1) УСТ 130 мг (~2 мг/кг);
- 2) дозу УСТ в зависимости от диапазона веса ~6 мг/кг (260 мг (≤ 55 кг), 390 мг (> 55 кг, ≤ 85 кг) или 520 мг (> 85 кг));
- 3) плацебо.

Клинический ответ регистрировался на восьмой неделе индукционной терапии, далее определялась тактика лечения. Пациенты, достигшие клинического ответа ($\geq 30\%$ и ≥ 3 -балльное снижение от исходного индекса Мейо, ≥ 1 -балльное снижение или значение 0/1 в подкатегории ректального кровотечения) на восьмой неделе, а также пациенты, не ответившие на терапию плацебо, получившие индукционную терапию внутривенным УСТ (~6 мг/кг) на восьмой неделе и достигшие клинического ответа на 16-й неделе, были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 : 1 на группы поддерживающей терапии (нулевая неделя) для получения УСТ подкожно:

- 1) УСТ 90 мг каждые 12 недель;
- 2) УСТ 90 мг каждые восемь недель;
- 3) плацебо до 40-й недели.

Эти пациенты представляли рандомизированную популяционную группу для первичного анализа в зависимости от назначенного лечения. Пациенты, не достигшие клинического ответа на восьмой неделе индукции, получали 90 мг УСТ подкожно и повторно оценивались на 16-й неделе. Пациенты, достигшие клинического эффекта, начинали получать поддерживающую терапию УСТ подкожно 90 мг каждые восемь недель (получавшие УСТ с задержкой). Пациенты, которые позже ответили на терапию УСТ, а также пациенты на индукционной внутривенной терапии плацебо, которые достигли клинического ответа на восьмой неделе, а затем получали



подкожно плацебо, составили нерандомизированную группу поддерживающего лечения. Кроме того, проводилась оценка пациентов с клиническим обострением и утратой ответа на терапию. Доза УСТ не менялась в течение 44 недель поддерживающей терапии.

Основные показатели эффективности, оцениваемые на восьмой неделе индукционной терапии и 44-й неделе поддерживающей терапии, главным образом включали индекс Мейо (клинический ответ/клиническая ремиссия/эндоскопическое улучшение). Два определения клинической ремиссии применялись в соответствии с международными требованиями (индекс Мейо ≤ 2 , без отдельных подкатегорий > 1 ; подкатегории: количество стула ≤ 3 , ректальное кровотечение 0, эндоскопия 0/1). Клинически значимая ремиссия, не требовавшая эндоскопии, определялась по подкатегориям индекса Мейо: частота стула 0/1, ректальное кровотечение 0. Значение в подкатегории эндоскопии 0/1 трактовалось как улучшение эндоскопической картины. Улучшение гистологической картины оценивали по индексу Гебса: $< 5\%$ инфильтрации крипт нейтрофилами, отсутствие разрушения крипт, эрозий, язв или грануляционной ткани [13]. Оценивали основные показатели маркеров воспаления (сывороточный С-реактивный белок (СРБ)/фекальный кальпротектин (ФКП)/фекальный лактоферрин). Данные о безопасности препарата (инфекции/серьезные инфекции/серьезные нежелательные явления) анализировались на протяжении восьминедельной внутривенной индукционной терапии и 44-недельной подкожной поддерживающей терапии.

В анализе исследований UNIFI (индукционная и поддерживающая терапия), которые на данный момент являются крупнейшими исследованиями УСТ у пациентов с ЯК, показатели фармакокинетики УСТ в целом сопоставимы между ЯК и болезнью Крона (БК). После индукционной дозы

пик средней концентрации УСТ был одинаковым как у пациентов с ЯК в исследовании UNIFI, так и у ранее проанализированных пациентов с БК [10], хотя уровень средней концентрации УСТ на восьмой неделе индукционной терапии, а также минимальные уровни средней концентрации УСТ во время поддерживающей терапии у пациентов с ЯК были несколько выше, чем у пациентов с БК. Подобные фармакокинетические эффекты инфликсимаба, адалимумаба и ведолизумаба подтверждают целесообразность применения схожих доз у пациентов как с БК, так и с ЯК [14–17]. При острой тяжелой форме ЯК, характеризующейся высокой воспалительной реакцией и более быстрым клиренсом препарата, применялись более высокие дозы инфликсимаба [18, 19]. Этот подход не может напрямую применяться к УСТ, поскольку индукционная терапия при ЯК и БК предполагает однократное внутривенное введение. При использовании инфликсимаба коррекция дозы после утраты ответа на препарат у пациентов с ЯК проводится чаще, чем у пациентов с БК [20, 21]. Вместе с тем коррекция дозы после утраты ответа на препарат не оценивалась при поддерживающей терапии в исследовании UNIFI. Анализ зависимости «доза – ответ» в данном исследовании, включая особенности фармакокинетики у пациентов с ЯК и утратой ответа на терапию, в сочетании с сообщавшимися ранее данными о коррекции дозы УСТ у пациентов с БК [22] подразумевает, что сокращение интервала дозирования с 12 до восьми недель способно восстановить клинический ответ после его утраты. То, что данные о корректировке дозы у пациентов с БК могут применяться к пациентам с ЯК, дополнительно подтверждается схожей фармакокинетикой УСТ у пациентов с ЯК или БК, а также сходным влиянием на среднюю концентрацию УСТ. Сходная фармакокинетика биологических препаратов у па-

циентов с ЯК и БК также может указывать на нецелесообразность дальнейших исследований, направленных на поиск различий в их фармакокинетике и дозировании, подчеркивая возможность экстраполяции и применения этих результатов в отношении не только указанных препаратов, но и более эффективных новых биологических препаратов для лечения ВЗК.

Установлена связь между средней концентрацией УСТ и критериями эффективности (клинические/гистологические/воспалительные биомаркеры) [22]. При анализе мультивариабельной логистической регрессии на восьмой неделе индукционной терапии средняя концентрация УСТ, нормализация СРБ ($\leq 3,0$ мг/л), фекальный лактоферрин ($\leq 7,2$ мкг/г) наиболее тесно связаны с клиническим ответом на восьмой неделе. Идентификация нормализации СРБ на восьмой неделе (по сравнению с исходным уровнем) и фекального лактоферрина в качестве факторов, связанных с клиническим ответом на восьмой неделе, согласуется с анализами средней концентрации УСТ. В этом анализе заслуживает внимания нормализация фекального лактоферрина, а не кальпротектина при индукционной терапии, поскольку последний более широко изучается при ВЗК [23, 24]. Тем не менее оба маркера сильно коррелируют с активностью воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

Оптимальное минимальное значение средней концентрации УСТ поддерживающей терапии может оцениваться при достижении равновесной концентрации, которая, как правило, достигается с помощью второго поддерживающего подкожного введения УСТ. Связь между статусом ремиссии в начале поддерживающей терапии и клинической ремиссией на 44-й неделе сочлалась с более выраженным значением «доза – эффект» у пациентов, у которых не наблюдалось выраженного ответа на индукционную терапию. Разница между



значениями «доза – эффект» во время поддерживающей терапии говорит о том, что если дозирование УСТ 90 мг каждые восемь недель эффективно для всех пациентов, то дозирование 90 мг каждые 12 недель может быть эффективным у пациентов, достигших положительного эффекта на индукционной терапии.

Был сделан еще один важный вывод: неэффективность терапии иммуномодуляторами (6-меркаптопурин/азатиоприн/метотрексат) или биологической терапии в анамнезе не повлияла на среднюю концентрацию УСТ у пациентов с ЯК. Эти данные свидетельствуют о том, что любое потенциальное влияние сопутствующих иммуномодуляторов на эффективность УСТ при ЯК скорее всего не ассоциируется с изменениями значений средней концентрации УСТ, как установлено для анти-ФНО-альфа [25].

Пациенты с ЯК, получавшие УСТ, продемонстрировали низкую иммуногенность (5,7%). У пациентов с антителами к препарату устекинумаб (ADA+) антитела были преходящими у 44% пациентов, у 72% пациентов они не были нейтрализующими. Не обнаружено связи между средней концентрацией УСТ и частотой инфекционных осложнений или серьезных побочных эффектов, что совпадает с данными при БК [22]. Таким образом, безопасность УСТ, видимо, не зависит от уровня доз в исследовании.

Можно сказать, что фармакокинетика УСТ у пациентов с БК и пациентов с ЯК совпадает. При ЯК значения средней концентрации УСТ были пропорциональны вводимой дозе, на которую не повлиял предшествующий прием биологических препаратов или сопутствующая терапия иммуномодуляторами; ассоциированная с клиническими, гистологическими и нормализованными улучшениями и нормализацией воспалительных маркеров и не связанная с побочными явлениями. Помимо средней концентрации УСТ нормализация показателей СРБ,

фекального лактоферрина на восьмой неделе была связана с клинической эффективностью на восьмой неделе. Ремиссия, достигнутая до начала поддерживающей терапии, ассоциировалась с устойчивой ремиссией на 44-й неделе. Фармакокинетика и зависимость между дозой и ответом указывают на целесообразность использования индукционной терапии в дозе ~6 мг/кг с последующей поддерживающей терапией в дозе 90 мг каждые восемь недель. В то же время поддерживающая терапия 90 мг каждые 12 недель также продемонстрировала эффективность у пациентов, достигших устойчивой ремиссии после индукционной терапии. Хотя предлагаемые целевые значения средней концентрации УСТ (индукционная доза $\geq 3,7$ мкг/мл, доза поддерживающей терапии $\geq 1,3$ мкг/мл) требуют подтверждения, большое исследование фармакокинетики УСТ при ЯК предоставляет важные и полезные данные для оценки эффективности УСТ у пациентов с ЯК.

Таким образом, УСТ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в качестве препарата для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК среднетяжелого и тяжелого течения после неудачной терапии блокаторами ФНО-альфа или традиционными иммуносупрессорами.

В настоящее время опыт применения УСТ у больных ЯК в реальной клинической практике невелик.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. 1984 г.р. в 2011 г. впервые заметил примесь алой крови в оформленном стуле, в связи с чем обратился к проктологу по месту жительства. Амбулаторно проведена фиброколоноскопия (ФКС). Патологии не выявлено, состояние расценивалось как обострение хронического геморроя. Проведена местная терапия с положительным эффектом. Весной 2016 г. в стуле вновь обнаружилась примесь алой крови,

появилась боль в животе. Пациента госпитализировали в городскую клиническую больницу № 51, где диагностировали тромбоз наружного геморроидального узла. В экстренном порядке в июне 2016 г. выполнена геморроидэктомия. Через неделю стул участился до десяти раз в день, отмечалась обильная примесь крови, усилился болевой абдоминальный синдром, повысилась температура тела (до 37,5 °С). ФКС выявила эндоскопические признаки ЯК, тотальное поражение, что подтверждено гистологически – в биопсийном материале фрагменты грануляций и фиброзной ткани с выраженным хроническим воспалением и некрозом по краю. Таким образом, установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, впервые выявленный, средней тяжести. Пациенту назначены кишечные антисептики, месалазин 3 г/сут перорально, свечи с месалазином 500 мг/сут, спазмолитики, микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг два раза в сутки, перорально глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон 60 мг/сут). Больной выписан с улучшением, амбулаторно рекомендации соблюдал.

При достижении дозы преднизолона 40 мг симптомы заболевания возобновились, пациент госпитализирован в отделение лечения ВЗК Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и толстой кишки: эхопризнаки колита, тотальное поражение, активность процесса выражена – толщина стенки толстой кишки до 6–7 мм, с гиперэхогенными включениями (язвы). ФКС: язвенный колит, тотальное поражение, высокая активность процесса (множественные сливные эрозии и язвы во всех отделах толстой кишки).

Назначены антибактериальная и противовоспалительная терапия преднизолоном 120 мг/сут, микроклизмы с преднизолоном. Из-за развития гормональной за-



висимости для достижения бестероидной ремиссии больному начали индукционный курс антицитокиновой терапии адалимумабом 160 мг подкожно в комбинации с азатиоприном 100 мг/сут. По результатам контрольного УЗИ ОБП отмечались уменьшение толщины стенки толстой кишки до 4 мм, появление дифференцировки на слои, уменьшение количества гиперэхогенных включений (язвенных дефектов). Большой выпяски он продолжил прием месалазина 4 г/сут, азатиоприна 100 мг/сут. Преднизолон был отменен по стандартной схеме (уменьшение дозы на 5 мг в неделю). Выполнены инъекции адалимумаба 40 мг один раз в 14 дней. Спустя три месяца после завершения приема ГКС, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, стул приобрел кашицеобразную консистенцию, частота – четыре-пять раз в сутки, примесь крови. В мае 2017 г. пациент повторно госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова. УЗИ ОБП: эхопризнаки колита, обострение. ФКС: аппарат проведен в средней трети сигмовидной кишки. Дальнейшее исследование прекращено из-за высокого риска ятрогении. Слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, зерниста, контактно кровоточит, с множественными сливающимися эрозиями, округлыми язвами до 0,6 см в диаметре, покрытыми фибрином. Гаустры сглажены. С учетом выраженной эндоскопической активности повторно начата терапия преднизолоном 120 мг внутривенно, продолжено лечение месалазином 4 г/сут, антибактериальными препаратами. Выполнены коррекция водно-электролитных нарушений и восполнение дефицита железа. На основании клинических данных и результатов проведенного обследования терапия адалимумабом признана неэффективной. Принято решение о смене ГИБП. С июля 2017 г. начата терапия инфликсимабом по стандартной

схеме 5 мг на 1 кг массы тела, по графику индукции «нулевая – вторая – шестая недели», далее – один раз в восемь недель.

В ноябре 2017 г. выполнена контрольная ФКС: осмотр на 20 см в подвздошную кишку, в данном отделе – без особенностей. Слизистая оболочка толстой кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, с единичными поверхностными белесыми рубцами, множественными мелкими псевдополипами. Слизистая оболочка прямой кишки очагово гиперемирована, зерниста, с множественными рубцовыми изменениями, контактно умеренно кровоточит. Сосудистый рисунок не прослеживается либо перестроен. Рекомендовано продолжить лечение месалазином 4 г/сут, азатиоприном 100 мг/сут, месалазин местно. Продолжена терапия инфликсимабом каждые восемь недель. Через две-три недели после каждой инфузии инфликсимаба пациент отмечал незначительную слабость в конечностях, но особого значения этому не придавал, поскольку указанные изменения нивелировались самостоятельно в течение нескольких дней.

В декабре 2017 г., через три недели после очередной инфузии инфликсимаба, пациент отметил прогрессирующую слабость в конечностях, преимущественно в руках, болезненность в мышцах верхнего плечевого пояса при движениях. При госпитализации исключен инфекционный генез заболевания. Впоследствии пациент наблюдался совместно с неврологом. Игольчатая электронейромиография (ЭНМГ) показала вялотекущий (преимущественно компенсированный) процесс на мышечном или нервально-уровне. Данные стимуляционной ЭНМГ указывали на незначительно выраженный демиелинизирующий характер процесса. Изменения расценивались как демиелинизирующее поражение периферических нервов на фоне антицитокиновой терапии инфликсимабом. После его отмены слабость в мышцах

верхних конечностей постепенно регрессировала, препарат заменили ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина ведолизумабом.

В сентябре 2018 г. проведена контрольная колоноскопия: эндоскопическая ремиссия ЖК сохраняется. Продолжена биологическая терапия ведолизумабом. В феврале 2020 г. на фоне общего благополучия участился стул – свыше десяти раз в сутки с примесью крови и слизи. Больной был госпитализирован в отделение лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении в анализах крови обращали на себя внимание железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо – 2 мкм/л), лейкоцитоз до $16 \times 10^9/л$ с палочкоядерным сдвигом до 20%, повышение СРБ до 230 мг/л, снижение общего белка до 49 г/л, альбумина до 24 г/л.

УЗИ толстой кишки: стенки левых отделов толщиной до 6–7 мм, подслизистый слой более выражен, местами прерывистый, отечный, визуализируются единичные гиперэхогенные включения. ФКС: осмотр до левого изгиба ободочной кишки, дальнейшее исследование прекращено в связи с высоким риском ятрогении. Слизистая оболочка нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишок гиперемирована, зерниста, представлена преимущественно островками между глубокими полиморфными язвенными дефектами, кровоточит. Гаустры сглажены. Сосудистый рисунок не прослеживается. Внутренние геморроидальные узлы умеренно выражены, без признаков воспаления и кровотечения. Заключение: язвенный колит осмотренных отделов толстой кишки, высокая активность. Течение заболевания осложнено присоединившейся кластридиальной инфекцией, ассоциированной с токсинами А и В *Clostridioides difficile*. Проведены терапия преднизолоном 150 мг внутривенно с постепенным снижением дозы, антибактериальная



терапия, в том числе ванкомицином 2 г/сут, коррекция водно-электролитных и белковых нарушений.

Оптимизирована терапия ведолизумабом 300 мг один раз в четыре недели. На фоне лечения достигнуто клиническое и лабораторное улучшение в виде сокращения частоты стула до трех-четырех раз в сутки со скудными прожилками крови. Боли в животе не беспокоили, лабораторные показатели нормализовались.

Данные УЗИ толстой кишки в динамике показали уменьшение толщины кишечной стенки в левых отделах до 3–4,3 мм. Подслизистый слой стал более выражен, визуализировались единичные гиперэхогенные включения. При исследовании в режиме цветного (цветового) доплеровского картирования (ЦДК) васкуляризация выражена незначительно. Свободной жидкости в межпечельном пространстве не выявлено. УЗ-картина соответствовала умеренно выраженным воспалительным изменениям левых отделов толстой кишки. После выписки пациент придерживался назначенной терапии, регулярно принимал преднизолон 75 мг с постепенным снижением дозы, азатиоприн 100 мг/сут, метронидазол 1 г/сут, препараты кальция, ингибиторы протонной помпы.

При достижении дозы преднизолона 40 мг/сут в апреле 2020 г. симптомы заболевания возобновились: вновь участился стул с примесью крови и слизи, появились боли в животе. Пациента вновь госпитализировали в отделение лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении выполнена обзорная рентгенография ОБП: воспалительные изменения толстой кишки, преимущественно в левых отделах. УЗИ ОБП: с середины поперечно-ободочного отдела, а также начальной части прямой кишки стенки толщиной до 6 мм, подслизистый слой местами прерывистый, отечный. Дифференциация слоев отсутствует. Визуализируются множественные гиперэхогенные включения.

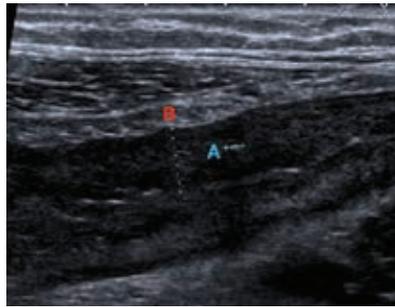


Рис. 1. Эхопризнаки воспалительных изменений толстой кишки: стенка утолщена, отечна, неоднородна, дифференцировка на слои отсутствует (А – гиперэхогенное включение (язвенный дефект), В – толщина стенки 8–9 мм)

Эхопризнаки выраженных воспалительных изменений толстой кишки. Лабораторно железodefицитная анемия легкой степени, повышение СРБ – 120 мг/л, умеренный лейкоцитоз – до $14 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 67 мм/ч, ФКП > 1800 мкг/г.

Пациенту предложили хирургическое лечение, от которого он категорически отказался. Проведены активная инфузионная терапия, антибактериальная терапия, коррекция анемии препаратами железа, назначены системные ГКС 150 мг/сут с постепенным снижением дозы. На этом фоне зарегистрирована положительная динамика в виде урежения стула со скудной примесью крови, купирования болевого абдоминального синдрома. С учетом вторичной неэффективности терапии ведолизумабом рекомендована терапия ингибитором янус-киназа тофацитинибом.

Во время амбулаторного лечения месалазином 4 г/сут, тофацитинибом 10 мг два раза в сутки, при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечалось обострение ЯК. Пациент госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова в мае 2020 г.

УЗИ ОБП: с середины поперечно-ободочного отдела, а также начальной части прямой кишки стенки толщиной до 6 мм, подслизистый слой местами прерывистый, отечный. Дифференциация слоев отсутствует. Визуализируются множественные гиперэхогенные включения. По данным

ЦДК, зарегистрирована выраженная васкуляризация. Окружающая клетчатка повышенной эхогенности, отечна. Мезентериальная лимфаденопатия. Заключение: эхопризнаки выраженных воспалительных изменений толстой кишки (рис. 1).

Рентгенологический данных об острой кишечной непроходимости, перфорации полого органа, дилатации кишечника не получено. Картина воспалительных изменений толстой кишки. Данные лабораторного исследования: уровень сывороточного железа снизился до 8,6 мкм/л, СРБ – 187 мг/л, общий белок – 57,7 г/л, СОЭ – 39 мм/ч, гемоглобин – 98 г/л; лейкоцитоз – $12 \times 10^9/\text{л}$, ФКП > 1800 мкг/г. Назначено лечение: преднизолон внутривенно, месалазин ММХ 4,8 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут, омепразол 40 мг/сут, цефтриаксон 1 г два раза в сутки, микроклизмы с преднизолоном. На фоне проводимой терапии частота стула сократилась до четырех-пяти раз в сутки, однако примесь слизи и крови сохранялась. Проведен консилиум с участием хирургов-колопроктологов. Предложено хирургическое лечение в объеме тотальной колопроктэктомии ввиду непрерывного тяжелого течения заболевания, развития гормональной зависимости, неэффективности ГИБП и синтетического таргетного иммуносупрессора. Пациент категорически отказался (в письменной форме) от оперативного лечения. Сформулирован диагноз: язвенный колит,

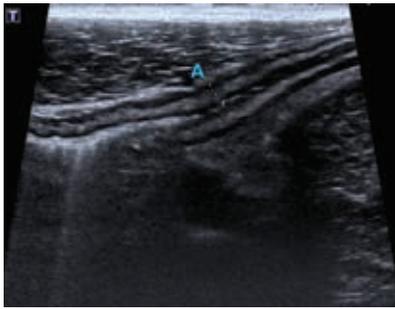


Рис. 2. Эхопризнаки умеренных воспалительных изменений толстой кишки: уменьшение отека и толщины стенки, дифференцировка на слои, визуализируются единичные гиперэхогенные включения (А – толщина стенки толстой кишки 4–5 мм)

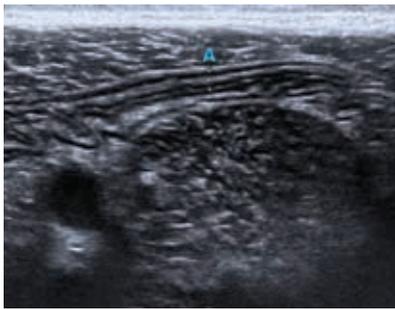


Рис. 3. Структура стенки толстой кишки не нарушена, что соответствует норме (А – толщина стенки толстой кишки 2–3 мм)

тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение тяжелой степени высокой активности. Гормонорезистентная форма. Антицитокиновая терапия адалимумабом с 8 сентября

2017 г. по июнь 2018 г. Вторичная потеря ответа на терапию адалимумабом от 1 июня 2018 г. Антицитокиновая терапия инфликсимабом с 3 июля 2018 г. Нежелательные явления на инфликсимаб в декабре 2018 г.: демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. Вялый тетрапарез до 3,5 балла по MRC. Биологическая терапия ведолизумабом от 5 февраля 2019 г. Вторичная неэффективность ведолизумаба в апреле 2020 г. Таргетная терапия синтетическим селективным иммуносупрессором тофацитинибом с 28 апреля 2020 г. Первичная неэффективность тофацитиниба в августе 2020 г. Железодефицитная анемия легкой степени. Решением консилиума начата терапия УСТ. В мае 2020 г. проведена первая внутривенная инфузия индукционного курса препаратом УСТ 390 мг. Ранних и поздних осложнений не выявлено. Амбулаторно пациент завершил прием системных ГКС в течение 12 недель, продолжал лечение месалазином ММХ 4,8 г/сут, получал местную терапию месалазином. Через восемь недель выполнено второе введение УСТ 90 мг подкожно. Пациент расценивал самочувствие как удовлетворительное, стул не более трех раз в сутки со скудной примесью слизи. УЗИ ОБП: толщина стенки толстой кишки 3,5 мм, утолщена за счет подслизистого слоя, дифференцировка на слои прослеживается (рис. 2).

В октябре 2020 г. пациент получил третью инъекцию УСТ 90 мг. На фоне терапии достигнута клиническая ремиссия, что подтверждено данными УЗИ ОБП: стенка толстой кишки на всем протяжении до 2,5–3 мм, четко прослеживается дифференцировка на слои (рис. 3). Лабораторные маркеры воспаления в пределах нормы, ФКП – 120 мкг/г.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с ВЗК, в частности с ЯК. Несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом [1], пациенты утрачивают ответ на терапию ГИБП. Последующее назначение ГИБП с аналогичным (анти-ФНО-альфа) и иным механизмом действия (блокатор анти-альфа-4-бета-7-интегрина, блокатор янус-киназ) менее эффективно, чем первое. Тем не менее на фоне прогрессирующего, трудно контролируемого течения заболевания, развития редкого осложнения, связанного с применением анти-ФНО-альфа-терапии, УСТ продемонстрировал высокую эффективность у пациента с резистентностью к препаратам анти-ФНО-альфа, анти-альфа-4-бета-7-интегрина и блокатора янус-киназ, позволил добиться клинического ответа в соответствии с современной концепцией терапии ЯК [26]. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4. С. 7–36.
2. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
3. Baghaei A., Etami M.H., Adibi P. et al. Inflammatory bowel disease registry and monitoring: feasibility study and application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project) // Int. J. Prev. Med. 2019. Vol. 10. ID 190.
4. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.
5. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
6. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника // Доказательная гастроэнтерология. 2014. № 2. С. 17–23.
7. Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 41. № 7. P. 613–623.



8. Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A. et al. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 7. P. 804–812.
9. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018. № 46 (6). С. 445–463.
10. Yanai H., Hanauer S.B. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 685–698.
11. Peyrin-Biroulet L., Van Assche G., Sturm A. et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study // Dig. Liver Dis. 2016. Vol. 48. № 6. P. 601–607.
12. STELARA (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Janssen Biotech, Inc.; 2018.
13. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2019.
14. ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; 2018.
15. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. AbbVie, Inc.; 2019.
16. REMICADE (infliximab) lyophilized concentrate for injection, for intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Janssen Biotech, Inc.; 2018.
17. Rosario M., Dirks N.L., Gastonguay M.R. et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42. P. 188–202.
18. Gibson D.J., Heetun Z.S., Redmond C.E. et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. P. 330–335.e1.
19. Hindryckx P., Novak G., Vande Castele N. et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 617–630.
20. Taxonera C., Barreiro-de Acosta M., Calvo M. et al. Infliximab dose escalation as an effective strategy for managing secondary loss of response in ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. 2015. Vol. 60. № 10. P. 3075–3084.
21. O'Donnell S., Stempak J.M., Steinhart A.H. et al. Higher rates of dose optimisation for infliximab responders in ulcerative colitis than in Crohn's disease // J. Crohn's Colitis. 2015. Vol. 9. № 10. P. 830–836.
22. Adedokun O.J., Xu Z., Gasink C. et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 6. P. 1660–1671.
23. Lehmann E.S., Burri E., Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease // Ther. Adv. Gastroenterol. 2015. Vol. 8. № 1. P. 23–36.
24. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 6. P. 1817–1826.e2.
25. Colombel J.F., Jharap B., Sandborn W.J. et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 1. P. 50–62.
26. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 9. P. 1324–1338.

Efficacy of Ustekinumab in a Patient with Ulcerative Colitis After Failure of Therapy with TNF-Alpha Blockers, Janus Kinase Blockers, and Alpha-4-Beta-7-Integrin Inhibitor

O.V. Knyazev, PhD^{1,2,3}, A.V. Kagramanova, PhD¹, M.Yu. Zvyaglova¹, A.A. Lishchinskaya, PhD¹, N.A. Fadeeva, PhD¹, N.G. Samsonova, PhD¹, I.A. Li, PhD¹, A.I. Parfyonov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.N. Ryzhykh National Medical Research Center of Coloproctology

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management

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

On specific examples the article demonstrates the clinical efficacy of ustekinumab in severe ulcerative colitis after failure of therapy with tumor necrosis factor alpha blockers, Janus kinase blockers, and alpha-4-beta-7-integrin inhibitors.

Key words: inflammatory bowel diseases, ustekinumab, ulcerative colitis



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

² Тверской
государственный
медицинский
университет

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

Аберрантная поджелудочная железа: диагностика и терапевтическая тактика. Клиническое наблюдение

И.В. Савина¹, К.А. Лесько, к.м.н.¹, Е.В. Быстровская, д.м.н.¹, М.А. Кирюкова¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}, Е.А. Дубцова, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Елена Анатольевна Дубцова, e.dubtsova@mknc.ru

Для цитирования: Савина И.В., Лесько К.А., Быстровская Е.В. и др. Аберрантная поджелудочная железа: диагностика и терапевтическая тактика. Клиническое наблюдение // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 32–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-32-37

Аберрантная поджелудочная железа – результат нарушения эмбриогенеза. Клиническая картина может быть разнообразной и маскироваться под вид различных заболеваний. Сложность диагностики заставляет специалистов более тщательно подходить к обследованию пациентов. Одним из факторов риска рака поджелудочной железы считается хронический рецидивирующий панкреатит. Табакокурение и алкоголь существенно увеличивают риск проявления аберрантной поджелудочной железы. В статье приведен клинический пример диагностики аберрантной поджелудочной железы у мужчины 37 лет спустя десять лет от начала проявлений хронического панкреатита. Заболевание началось с эпизода острого панкреатита, панкреонекроза, который был купирован в стационаре. Спустя четыре года были диагностированы псевдокисты поджелудочной железы. Однако только через шесть лет диагностировали кистозную дегенерацию стенок желудка и дуоденальную дегенерацию. Благодаря верно установленному диагнозу удалось назначить консервативное лечение и избежать операции.

Ключевые слова: аберрантная поджелудочная железа, эктопия поджелудочной железы, хронический панкреатит

Введение

Аберрантная поджелудочная железа (ПЖ) является одним из редких пороков развития, выражается гетеротопией ткани ПЖ в другие органы, такие как желудок, двенадцатиперстная кишка (ДПК), тонкая и толстая кишка, печень, желчный пузырь [1].

ПЖ начинает формироваться на пятой неделе внутри-

утробного периода развития из дорсального и вентрального первичных выпячиваний, происходящих соответственно из ДПК и закладки печени [2]. К седьмой неделе оба зачатка сливаются. Из вентрального зачатка формируются нижняя часть головки ПЖ и ее крючковидный отросток, из дорсального – тело и верхняя часть головки железы [3]. Аберрантная

железа не имеет анатомической или сосудистой связи с основной. В стенке желудка эктопия ПЖ встречается в 25–60% случаев, в стенке ДПК – в 25–35% случаев [4].

В 1970 г. французские ученые F. Potet и N. Duclert впервые описали аберрантную ПЖ [5]. Среди западного населения распространенность аберрантной ПЖ достигает 10%, у азиатов и африканцев частота меньше – 1–2% [6].

Клинически заболевание может проявиться при воспалительных и некротических изменениях в добавочной ПЖ и окружающих тканях. Аберрантная ПЖ может стать причиной кишечной непроходимости, панкреатита и панкреонекроза, язвы желудка, механической желтухи, развившейся вследствие сдавления желчных протоков.

Более 95% пациентов с аберрантной ПЖ не имеют симптомов. Выявление заболевания – случайная находка при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ультрасонографии (ЭУС).

Патогенез до конца не ясен, однако считается, что из-за нали-



чия дополнительного протока ПЖ с меньшим диаметром, чем обусловлено неадекватное дренирование сока ПЖ, вызывается обструкция потока. Повышенное внутрипротоковое давление и растяжение панкреатического протока способны привести к панкреатиту эктопированной ПЖ [6].

Дифференциальный диагноз сложен и является ключевым звеном, направленным на разработку адекватной тактики лечения пациентов. Проводится дифференциальная диагностика с новообразованиями органов гепатобилиарного тракта, врожденными аномалиями, воспалительными заболеваниями. К основным симптомам относятся боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота, снижение массы тела, анемия, нарушение электролитного обмена [7]. Известно, что в эктопированной железе может развиваться и рак, и нейроэндокринные опухоли [8, 9]. С помощью рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических методов исследования с высокой долей вероятности можно установить правильный диагноз.

Одним из важнейших методов диагностики является ЭУС, при необходимости используются эластография и контрастное усиление. Оценивается коэффициент эластичности, среднее значение которого может дифференцировать воспалительные и опухолевые поражения ПЖ. Использование ЭУС-контрастного усиления позволяет оценить стенку, перегородки и нодулярный компонент кистозных образований, что расширяет возможности дифференциальной диагностики кистозных образований ПЖ [10].

В отсутствие клинических проявлений данная патология требует только динамического наблюдения [3].

При наличии клинических проявлений рассматривают терапевтический и хирургиче-

ский методы лечения. Терапевтическое лечение основано на отказе от алкоголя, табакокурения, а также на принципах, аналогичных принципам лечения хронического панкреатита. Применяется медикаментозная терапия анальгетиками, ингибиторами протонной помпы, нестероидными противовоспалительными препаратами, синтетическими аналогами соматостатина. При необходимости проводится нутритивная поддержка в виде парентерального и (или) зондового питания [11]. Если терапевтическое лечение не представляется возможным, основным методом является хирургический [12]. Однако вопрос выбора хирургического лечения сложен. В зависимости от болевого синдрома, степени сужения просвета ДПК и поражения ПЖ применяется определенный способ хирургического лечения: панкреатодуоденальная резекция, циркулярная резекция нисходящей части ДПК и резекция головки ПЖ, резекция нисходящей части ДПК с дуоденопластикой и реимплантацией большого сосочка ДПК, панкреасохраняющая субтотальная резекция двенадцатиперстной кишки, резекция головки ПЖ (операции Бегера, Фрея, бернский вариант резекции) и паллиативные операции [13]. Чаще методом выбора становится панкреатодуоденальная резекция. При эктопии в желудок и другие органы может также накладываться панкреато- или цистоэнтероанастомоз, выполняться резекция желудка [11]. Тем не менее в отсутствие клинических проявлений эктопии ПЖ в желудок рекомендуется динамическое наблюдение [3].

Клиническое наблюдение

В декабре 2018 г. в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова был госпитализирован пациент Р. в возрасте 37 лет с жалобами на боли ноющего характера в эпи-

гастроии и левом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, чувство переполнения желудка, периодически – тошноту, рвоту съеденной пищей, постоянный кислый привкус во рту, общую слабость, шум в ушах, снижение массы тела на 10 кг за шесть месяцев.

Злоупотреблял легким алкоголем ежедневно в течение десяти лет. Последние шесть месяцев алкоголь не употреблял. Выкуривал пачку сигарет в день.

Из анамнеза известно, что в феврале 2010 г. на фоне погрешности в диете впервые появились интенсивные боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота съеденной пищей. По СМП госпитализирован в стационар, где диагностирован острый флегмонозный калькулезный холецистит, панкреонекроз. Выполнена лапаротомия: холецистэктомия, дренирование брюшной полости. Проведена комплексная терапия, направленная на подавление патологических процессов и предупреждение осложнений. Впоследствии отмечалось хорошее самочувствие. В октябре 2014 г. – закрытая травма живота с разрывом селезенки. Выполнены спленэктомия, дренирование поддиафрагмального абсцесса слева. Тогда же, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием, выявлена постнекротическая киста тела – хвоста ПЖ размером 70 × 35 × 47 мм. В дальнейшем пациент отмечал периодические интенсивные боли в верхних отделах живота, в связи с чем неоднократно проходил стационарное лечение с диагнозом обострения хронического панкреатита. МСКТ с контрастированием от 2016 г. показала признаки псевдотуморозного панкреатита. Расширение вирсунгова протока до 6 мм, уменьшение размера кисты до 60 × 10 мм. С сентября 2018 г. беспокоили интенсивные боли в верхних отделах живота, тошнота, рвота. Дважды был



госпитализирован в стационар по месту жительства. Последняя госпитализация – в октябре 2018 г.

В клиническом анализе крови отмечалась анемия – эритроциты – $3,54 \times 10^6$ /мкл, гемоглобин – 101 г/л, лейкоцитоз – $13,6 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз – 636×10^3 /мкл, гипербилирубинемия – 452 ЕД/л, повышение креатинина до 127 мкмоль/л. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), КТ без контрастирования, признаки острого панкреатита. После проведенного консервативного лечения пациент выписан с незначительной положительной динамикой: болевой синдром купирован, сохранялась тошнота. Однако в декабре 2018 г. вновь появились указанные выше симптомы, в связи с чем пациент был направлен на лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова.

При объективном осмотре: состояние удовлетворительное, питание пониженное – индекс массы тела (ИМТ) – 16,7 кг/м². При физикальном обследовании не выявлено значимых нарушений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем. Пульс 68 в минуту, удовлетворительного наполнения, ритм правильный, артериальное давление 110/70 мм рт. ст.

В клиническом анализе крови – признаки анемии (гемоглобин – 9,4 г/дл), тромбоцитоз (716×10^3 мкл).

Результаты биохимического анализа крови: гипербилирубинемия (331 ЕД/л), гипоальбуминемия (27,3 г/л), электролитные нарушения (калий – 3,47 ммоль/л, хлор – 95,2 ммоль/л), железо – 2,7 мкмоль/л.

Кроме того, выявлены маркеры воспаления (С-реактивный белок – 78,7 мг/л, скорость оседания эритроцитов – 94 мм/ч, лейкоциты – $14,52 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 11%).

Диастаза мочи – 2701,1 ЕД/л.

Результаты УЗИ: гастростаз (объем примерно 200–300 мл),

стенки желудка инфильтрированы, утолщены до 10 мм. Контуры ПЖ нечеткие, неровные, границы плохо дифференцируются от окружающих тканей. Выявлены внутри- и парапанкреатические жидкостные скопления размерами от 10 до 62 × 12 мм. Парапанкреатическая клетчатка инфильтрирована. Селезеночная вена тромбирована, кровоток не лоцирован. Тонкие прослойки жидкости в брюшной полости. Заключение: УЗ-признаки тромбоза селезеночной вены, реканализованного тромбоза воротной вены, выраженных изменений поджелудочной железы с формированием внутри- и парапанкреатических жидкостных скоплений, инфильтрации парапанкреатической клетчатки, незначительного выпота в брюшной полости, гастростаза, с утолщением стенки желудка.

Для визуальной оценки органов верхних отделов пищеварительного тракта, подтверждения гастростаза, оценки проходимости выполнена ЭГДС, по данным которой выявлены признаки эрозивного эзофагита, инфильтративного поражения желудка, деформация выходного отдела желудка, гастростаз, хронический дуоденит с выраженной лимфоидной инфильтрацией, в области бульбодуоденального перехода слизистая резко отечна с формированием циркулярного сужения, не препятствующего проведению эндоскопа диаметром 0,9 см, – признаки дуоденальной дистрофии.

Заключение на основании морфологического исследования: хронический неактивный гастрит с фовеолярной гиперплазией поверхностного эпителия. С учетом тошноты, периодической рвоты съеденной пищей пациенту была выполнена установка назоинтестинального зонда для питания.

В результате проведенных исследований выявлены признаки перенесенного панкреоне-

кроза, кист в проекции ПЖ, гастростаза с возможным инфильтративным поражением желудка, также косвенные признаки нарушения эвакуации из желудка.

В сложившейся ситуации возникла необходимость проведения дифференциального диагноза между воспалительным и опухолевым поражением гастропанкреатодуоденальной зоны.

При проведении МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием обращало на себя внимание наличие минимального количества жидкости поддиафрагмально слева и вдоль левой доли печени. Желудок заполнен жидкостью и содержимым, полностью не расправлен. От средней трети тела желудка с переходом на антральный и пилорический отделы отмечается неравномерное циркулярное утолщение стенки желудка до 42 мм. На этом фоне в стенках желудка и луковицы ДПК визуализируются жидкостные включения размерами до 18 × 62 мм и до 6 мм соответственно. Контуры желудка неровные, слабое накопление контрастного вещества, дифференцировка слоев нарушена. Образование инфильтрирует перешеек ПЖ, на этом уровне ее паренхима не прослеживается. Парагастральная клетчатка инфильтрирована на всем протяжении, инфильтрация прилежит к левой доле печени, распространяется на гепатодуоденальную связку и брыжейку тонкой кишки. Вдоль левой желудочной артерии и общей печеночной артерии – цепочка вторично измененных лимфоузлов до 20 мм, в гепатодуоденальной связке и воротах печени до 9 мм, мезентериальные до 9 мм. Воротная вена, верхняя брыжеечная вена и селезеночная вена компримированы на уровне конfluence. В большом сальнике визуализируются венозные коллатерали до 5 мм. Внутри- и внепеченочные желчные протоки расширены:



долевые до 11 мм, секторальные до 9 мм, сегментарные до 7 мм, холедох до 13 мм, в интрапанкреатическом отделе компримирован инфильтратом. Поджелудочная железа дольчатого строения, правильно расположена. Размеры: головка – 30 мм, тело – 16 мм, хвост – 15 мм, плотность не изменена. Контуры железы четкие, неровные, на уровне инфильтрата перешейка железы контуры не прослеживаются. В головке ПЖ визуализируется кистозная структура размером 14×7 мм. Создается впечатление о наличии связи с главным панкреатическим протоком (ГПП). ГПП расширен до 7 мм с блоком на уровне перешейка ПЖ. Парапанкреатическая и парадуоденальная клетчатка отечна.

Заключение: утолщение стенок средней трети тела желудка с переходом на антральный и пилорический отделы (дифференцировать лимфому желудка и рак/новообразование, воспалительные изменения менее вероятны, рекомендовано дообследование), с выраженной инфильтрацией окружающей клетчатки и вовлечением перешейка ПЖ, развитием панкреатической и билиарной гипертензии, вторичной внутрибрюшной лимфаденопатии. Признаки перенесенного деструктивного панкреатита (кистозную структуру в головке ПЖ дифференцировать между псевдокистой и внутрипротоковой муцинозной неоплазией ПЖ бокового типа), дуоденальной дегенерации (рис. 1).

Для оценки слоев стенок пищевода, желудка, ДПК и получения цитологического материала проведена ЭУС.

Результаты исследования показали, что стенка кардиального отдела желудка структурная, пятислойная, дифференциация слоев не нарушена. От средней трети тела желудка по малой кривизне, задней стенке, в антральном отделе циркулярно стенка желудка утол-

щена, максимально до 2,5 см. В антральном отделе отсутствует дифференциация слизистого и подслизистого слоев, внутренний контур ровный, мышечный слой прослеживается. В теле в структуре стенки определяются множественные кистозные новообразования с экзогенным содержимым, разделенные гиперэхогенными перегородками (рис. 2). Для исключения атипии проведена тонкоигольная пункция стенки, получено жидкое содержимое. Заключение: деформация просвета желудка за счет циркулярного утолщения стенки антрального отдела желудка, кистозной дегенерации стенки тела желудка.

Исследование содержимого кистозного образования стенки желудка: в препарате все поля зрения покрывают нейтрофилы, небольшое количество гистиоцитов и лимфоидных клеток, аморфный и клеточный детрит. Другого клеточного состава нет. Заключение: цитологическая картина воспалительных изменений. Элементов злокачественного новообразования в предоставленном материале не обнаружено.

В результате проведенных исследований был установлен диагноз:

- основной: хронический панкреатит первой стадии, средней степени тяжести по классификации М-ANNHEIM: С (13 баллов). Панкреонекроз в 2010 г.;
- осложнения: формирующиеся постнекротические кисты поджелудочной железы. Кистозная дегенерация стенок желудка. Дуоденальная дегенерация. Белково-энергетическая недостаточность 2-й степени. Дефицит циркулирующего белка 1-й степени. Гипохромная анемия среднетяжелой степени. Дефицит массы тела;
- сопутствующий: желчнокаменная болезнь. Холецистэктомия в 2010 г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии эрозивного эзофаги-



Рис. 1. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием. Панкреатическая фаза. А – утолщенные стенки желудка. Б – увеличенные размеры желудка, обильное содержимое внутри – признаки гастростаза

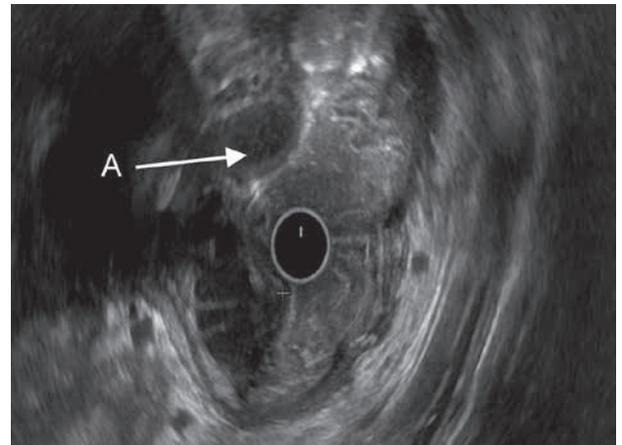


Рис. 2. Эндоскопическая ультрасонография. А – кистозная дегенерация стенки тела желудка

та. Спленэктомия по поводу травмы в 2014 г.

В отделении пациенту проводилась противовоспалительная, ферментозаместительная, антисекреторная, инфузионная, антибактериальная терапия, нутритивная поддержка (Нутрикомп Пептидликвид, альбумин, раствор Рингера, Аминостерил Н-Гепа, липофундин) с положительным эффектом, зонд был удален на седьмые сутки от начала лечения. Пациент смог питаться самостоятельно, не испытывая тошноты и рвоты. На фоне проведенного лечения вес пациента стабилизировался, боли уменьшились.



Рис. 3. Компьютерная томография с контрастированием в 2019 г. Панкреатическая фаза. А – уменьшение толщины стенок желудка. Б – уменьшение размеров желудка по сравнению с исследованием 2018 г., формирование складок слизистой оболочки желудка

При контроле лабораторных показателей отмечалось повышение уровня гемоглобина до 11,1 г/дл, постепенное снижение уровня тромбоцитов (687×10^3 мкл). В биохимическом анализе крови – нормализация показателей электролитов (калий – 3,7 ммоль/л, хлор – 99,4 ммоль/л, железо – 16,4 мкмоль/л), сохранялась гиперAMILАЗемия (497 ЕД/л).

Снизилась маркера воспаления (С-реактивный белок – 35,7 мг/л, скорость оседания эритроцитов – 84 мм/ч, лейкоциты – 10×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 6%).

Диастаза мочи уменьшилась до 1888,6 ЕД/л.

Пациент выписан на девятые сутки от начала консервативного лечения.

Больному рекомендовано продолжить лечение в амбулаторных условиях: прием полиферментных препаратов в минимикросферах или минитаблетках, пробиотиков (водорастворимые формы), ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов, содержащих калий, препаратов железа. Диета с повышенным содержанием белка.

При контрольном обследовании в 2019 г. (через год) пациент предъявлял жалобы на ноющие боли в верхних отделах живота, тяжесть, усиливающуюся после приема пищи. Больной прибавил в весе, ИМТ нормализовался и составил 21,6 кг/м².

Данные лабораторных исследований: гиперAMILАЗемия (201 ЕД/л), диастаза мочи – 768 ЕД/мл. Остальные показатели в пределах нормы.

По данным УЗИ, отмечалось отсутствие жидкостных скоплений в проекции ПЖ и свободной жидкости в брюшной полости.

При проведении ЭГДС отсутствовали признаки инфильтративного поражения желудка, гастростаза не выявлено. Однако сохранялись косвенные эндоскопические признаки желудочной и дуоденальной дегенерации: начиная с нижней трети тела желудка и дистальнее циркулярно утолщенные складки, при инсuffляции воздухом расправляются не полностью. Просвет сужен, но свободно проходим для эндоскопа диаметром 9 мм. В области бульбодуоденального перехода также циркулярно утолщенные складки, суживающие просвет.

Данные МСКТ: отсутствие выпота в брюшной полости, плевральных полостях и полости перикарда, утолщенные стенки желудка, уменьшение в размерах кист ПЖ, уменьшение лимфаденопатии, частичное восстановление структуры ПЖ. Кистозные структуры в головке ПЖ, вероятно, связаны с постнекротическими изменениями. Признаки дуоденальной дегенерации (рис. 3).

Таким образом, зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения выраженности воспаления, что свидетельствует об эффективности проведенного лечения.

В течение последующего года на фоне соблюдения диеты и консервативного лечения самочувствие пациента улучшилось,

наладилось питание, повысилось качество жизни.

Больной продолжает динамическое наблюдение в консультативно-диагностическом отделении МКНЦ им. А.С. Логинова и проходит регулярные обследования в условиях отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей МКНЦ им. А.С. Логинова.

Обсуждение

Описанная клиническая ситуация показывает сложности в постановке диагноза и определении лечебной тактики.

Пациент длительное время злоупотреблял алкоголем. Перенес острый панкреатит, панкреонекроз. Через четыре года выявлена постнекротическая киста ПЖ, впоследствии – регулярные обострения хронического панкреатита. Регулярные обострения привели к нарушению дуоденальной проходимости и, как следствие, нарушению пассажа пищи, тошноте, рвоте, снижению массы тела и электролитным расстройствам. Клиническая картина схожа с таковой при наличии злокачественного новообразования, которое могло развиваться на фоне хронического панкреатита [14, 15]. Однако результаты проведенного обследования не подтвердили диагноз злокачественного новообразования. Выявленная патология компенсирована благодаря терапевтическому лечению, что позволило избежать операции. В данном случае пациенту требуются регулярное обследование, при необходимости – коррекция терапии.

Для рассмотренного случая характерна двойная локализация эктопированной ПЖ: в желудок и ДПК. Несмотря на достаточно большое количество описаний дуоденальной локализации эктопированной ПЖ [4, 11] и аберрантной ПЖ в желудке [1], нам не удалось найти в литературе описания двойной локализации. ●



Литература

1. Домрачев С.А., Чиников М.А. Аберрантная поджелудочная железа с локализацией в антральном отделе желудка // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2003. № 3. С. 149–150.
2. Петренко В.М. Поджелудочная железа в эмбриогенезе // Бюллетень науки и практики. 2017. № 6 (19). С. 72–89.
3. Егоров В.И., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г. и др. Кистозная дуоденальная дистрофия. Диагностика и хирургическая тактика на примере типичного случая // Бюллетень сибирской медицины. 2007. № 3. С. 65–70.
4. Винокурова Л.В., Хатьков И.Е., Израилов Р.Е. и др. Дуоденальная дистрофия: междисциплинарная проблема // Терапевтический архив. 2016. Т. 88. № 2. С. 71–74.
5. Potet F., Duclert N. Dystrophiekystiquesur pancreas aberrant de la paroi duodenale // Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1970. Vol. 59. № 4. P. 223–238.
6. Gutta A., Fogel E., Sherman S. Identification and management of pancreas divisum // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019. Vol. 13. № 11. P. 1089–1105.
7. Armstrong C.P., King P.M., Dixon K.M., Macleod I.B. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract // Br. J. Surg. 1981. Vol. 68. № 6. P. 384–387.
8. Kaneda M., Yano T., Yamamoto T. et al. Ectopic pancreas in the stomach presenting as an inflammatory abdominal mass // Am. J. Gastroenterol. 1989. Vol. 84. № 6. P. 663–666.
9. Nopajaroonsri C. Mucus retention in heterotopic pancreas of the gastric antrum: a lesion mimicking mucinous carcinoma // Am. J. Surg. Pathol. 1994. Vol. 18. № 9. P. 953–957.
10. Коваленко Д.Д., Быстровская Е.В., Пронина Г.М. и др. Современные технологии эндосонографии в дифференциальной диагностике заболеваний поджелудочной железы // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 5 (32). С. 15–22.
11. Егоров В.И., Яшина Н.И., Сорокина Е.А., Ванькович А.Н. Диагностика и лечение кистозной формы дуоденальной дистрофии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 8. С. 62–68.
12. Кригер А.Г., Смирнов А.В., Берелавичус С.В. и др. Кистозная трансформация двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите // Исследования и практика в медицине. 2016. Т. 3. № 3. С. 49–58.
13. Егоров В.И., Вишневецкий В.А., Кармазановский Г.Г. и др. Диагностика и лечение дуоденальной дистрофии // Новости хирургии. 2009. № 1. С. 20–28.
14. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer // Gastroenterology. 2013. Vol. 144. № 6. P. 1252–1261.
15. Hao L., Zeng X.P., Xin L. et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients // Dig. Liver Dis. 2017. Vol. 49. № 11. P. 1249–1256.

Aberrant Pancreas: Diagnostics and Therapeutic Tactics. Clinical Observation

I.V. Savina¹, K.A. Lesko, PhD¹, Ye.V. Bistrovskaya, PhD¹, M.A. Kiryukova¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, Ye.A. Dubtsova, PhD¹

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

² Tver State Medical University

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

Contact person: Yelena A. Dubtsova, e.dubtsova@mknc.ru

Aberrant pancreas is a result of impaired embryogenesis. The clinical presentation varies and mimics different diseases. The diagnostics complexity makes specialists conduct the patients' work-up more thoroughly. Chronic recurrent pancreatitis is one of pancreatic cancer risk factors. Tobacco and alcohol consumption significantly increases the risk of developing aberrant pancreas. The article presents a clinical case of a 37-year-old man with a 10-year history of chronic pancreatitis mainly highlighting the diagnostics of aberrant pancreas.

The disease manifested with an episode of acute pancreatitis and pancreonecrosis treated in a hospital. Pancreatic pseudocysts were diagnosed four years later. However, only six years after, aberrant pancreas in stomach and cystic dystrophy of duodenal wall were diagnosed. Accurate diagnosis allowed tailored treatment and avoiding surgery.

Key words: aberrant pancreas, heterotopic pancreas, chronic pancreatitis



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

² Городская
клиническая больница
им. С.П. Боткина

³ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

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

⁵ Тверской
государственный
медицинский
университет

Ацинарная кистозная трансформация головки поджелудочной железы

В.В. Щадрова¹, Г.Р. Сетдикова, д.м.н.¹, О.В. Паклина, д.м.н.², М.Э. Байчоров¹,
Ю.В. Кулезнева, д.м.н.¹, К.А. Никольская, к.м.н.^{1,3}, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,4,5},
И.Е. Хатъков, член-корр. РАН, д.м.н., проф.^{1,4}

Адрес для переписки: Виктория Васильевна Щадрова, vikashhadrova@yandex.ru

Для цитирования: Щадрова В.В., Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., и др. Ацинарная кистозная трансформация головки поджелудочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-38-42

Ацинарная кистозная трансформация головки поджелудочной железы, представляющая собой неопухоловое кистозное повреждение, в большинстве описанных в литературе случаев не имеет клинических симптомов и случайно обнаруживается при обследовании пациентов. Показания к хирургическому лечению, а также его объем определяются индивидуально с участием специалистов различного профиля. Предпочтительны органосохраняющие операции, поскольку данное образование доброкачественное.

Ключевые слова: кистозные образования поджелудочной железы, ацинарная кистозная трансформация

Кистозные образования (КО) поджелудочной железы (ПЖ) характеризуются различными этиологическими, морфологическими и клиническими особенностями, представляя сложную клинко-диагностическую задачу для специалистов различных профилей: гастроэнтерологов, хирургов, инструменталистов. Данные изменения ПЖ хорошо визуализируются при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием (МСКТ), эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), что впоследствии определяет тактику ведения пациентов. Большинство истинных кистозных опухолей представлено образованиями с муцинозной и серозной дифференцировкой эпителия, на долю которых приходится почти 70% [1]. Остальную часть составляют опухоли с эндокринной, смешанной и не-

определенной (солидно-псевдопапиллярная опухоль) дифференцировкой. Кистозные образования ПЖ с ацинарной дифференцировкой чрезвычайно редки и составляют менее 2% случаев всех КО ПЖ. Впервые данный гистологический тип был описан в 1981 г. G. Klöppel как кистозная трансформация ацинусов [2]. Спустя 21 год, в 2002 г. J. Albores-Saavedra предложил термин «ацинарно-клеточная цистаденома» [3]. Позднее, в 2010 г. ацинарно-клеточная цистаденома была включена как отдельная нозологическая форма в классификацию опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (ICD-O 8551/0) [4]. Однако спустя 16 лет в последнем пересмотре классификации опухолей ЖКТ ВОЗ в 2019 г. термин «ацинарно-клеточная цистаденома» вновь был заменен термином «ацинарная кистозная трансформация» ПЖ без присвоения ICD-O кода заболевания, то есть исключена из группы истинных опухолей ПЖ [5]. Согласно классификации,

ацинарная кистозная трансформация (АКТ) представляет собой неопухоловое кистозное повреждение (именно повреждение) ПЖ, стенка которого выстлана как ацинарным, так и протоковым эпителием.

В большинстве описанных случаев АКТ не имеет клинических симптомов и случайно обнаруживается при обследовании больных. При больших размерах АКТ может проявляться билиарной и панкреатической гипертензией и обструкцией, являясь причиной механической желтухи и абдоминального болевого синдрома [6]. Размер кист колеблется от 1,5 до 20,0 см (средний размер – 5,8 см), они могут быть как однокамерными, так и многокамерными. Встречаются варианты с мультицентрическим тотальным поражением ПЖ. Один из редких вариантов КО описан в данной статье.

Клинический случай

Пациентка 65 лет обратилась в Московский клинический научно-практи-



ческий центр (МКНЦ) им. А.С. Логинова в июне 2019 г. с жалобами на кожный зуд, потемнение мочи, осветление кала. Из анамнеза известно, что больной в 2010 г. выполнена левосторонняя мастэктомия по поводу рака левой молочной железы pT1N0M0. Химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия не проводились. В 2017 г. выполнена радикальная мастэктомия по поводу рака правой молочной железы T4bN0M0, и проведено восемь курсов полихимиотерапии. В настоящее время больная получает гормонотерапию анастрозолом. В феврале 2019 г. при амбулаторном обследовании, по данным МСКТ органов брюшной полости без внутривенного контрастирования, выявлена кистозно-солидная опухоль головки ПЖ. В мае 2019 г. амбулаторно выполнено биохимическое исследование крови: впервые выявлен цитоллиз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 669 Ед/л, аспартатамино-трансфераза (АСТ) – 555 Ед/л), холестаза (гамма-глутамилтрансфераза (ГГТП) – 945 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 123 Ед/л), гиперхолестеринемия – до 7,68 ммоль/л. Данными ультразвукового исследования органов брюшной полости подтверждено наличие очагового образования головки ПЖ, диагностирована билиарная гипертензия (внутрипеченочные желчные протоки расширены до 5 мм), вирусногепатита. Для уточнения характера изменений в ПЖ выполнена МРХПГ:

кистозное новообразование головки поджелудочной железы до 22 мм в диаметре с обструкцией общего желчного и панкреатического протоков и развитием билиарной и панкреатической гипертензии. Связь с протоковой системой ПЖ не определяется.

В июле 2019 г. пациентка была госпитализирована в МКНЦ им. А.С. Логинова для дообследования и выполнения пункции кистозного образования головки ПЖ. При динамическом биохимическом анализе крови (16 июня 2019 г.) отмечались нарастание цитолиза (АЛТ – 1299 Ед/л, АСТ – 983 Ед/л) и холестаза (ГГТП – 1343 Ед/л, ЩФ – 931 Ед/л), появление гипербилирубинемии – 61,2 ммоль/л преимущественно за счет прямой фракции, гиперхолестеринемии – 10,2 ммоль/л. Онкомаркеры СА19-9, РЭА в пределах референсных значений (табл. 1).

МСКТ с внутривенным контрастированием: КТ-картина кистозного образования головки ПЖ, вероятно цистаденома (рис. 1–3), компримирующая холедох с формированием билиарной гипертензии (рис. 4, 5). Дифференциальный диагноз проведен между муцинозной (наиболее вероятно) и серозной цистаденомами ПЖ, а также метастазом рака молочной железы с кистозной трансформацией. С целью уточнения диагноза пациентке выполнена тонкоигольная пункция опухоли под контролем ЭУС с цитологическим, иммунологическим и биохимическим

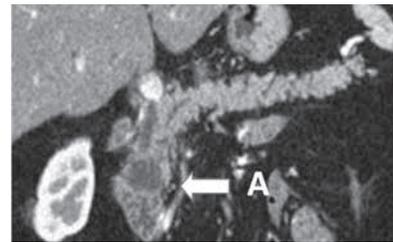


Рис. 1. МСКТ с внутривенным контрастированием

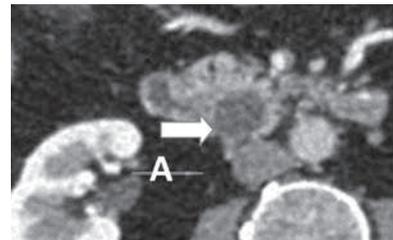


Рис. 2. МСКТ с внутривенным контрастированием (А – кистозное образование головки ПЖ. В периферических отделах каудальной части головки ПЖ однокамерная кистозная опухоль, прилежащая к стенке терминального отдела холедоха)

исследованием пунктата. При пункции получено вязкое прозрачное отделяемое, по физическим характеристикам соответствующее муцину. По данным цитологического исследования, обнаружен муцин без эпителиального компонента (рис. 6). Уровень онкомаркера СА19-9 в отделяемом – 1000 Ед/мл при норме до 37 Ед/мл. Уровень амилазы в отделяемом материале не повышен.

Таблица 1. Лабораторные показатели

Показатель	Май 2019 г.	13 июня 2019 г.	7 октября 2019 г.	20 октября 2019 г.	Референсные значения
Гемоглобин, г/дл	14,1	13,1	13,7	11,4	12,0–14,0
Лимфоциты, %	37,2	37,8	38,1	39,3	19,00–37,00
Альфа-амилаза, Ед/л	54	74	112	24	28,0–100,0
АСТ, Ед/л	555	983	36,7	35,6	13,0–35,0
АЛТ, Ед/л	669	1299	38,2	36	7,0–35,0
Глюкоза, ммоль/л	6,9	7,1	7,3	6,8	3,3–5,5
Холестерин, ммоль/л	7,68	10,2	9,5	8,7	0,00–5,18
Билирубин общий, мкмоль/л	20,7	61,2	10,6	19,6	5,0–21,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	12,3	49,5	2,3	3,2	0,0–3,4
ГГТП, Ед/л	456	1343	357	123	0,00–38,0
ЩФ, Ед/л	480	931			30,0–120,0
Общий белок, г/л	64,3	50,4	51,8	60,3	64,0–83,0
Альбумин, г/л	37,2	30	29	35,5	34,0–48,0
Калий, ммоль/л	3,9	4,2	4,61	3,66	3,50–5,10
С-реактивный белок, мг/л	19	28	185,92	79,6	0,00–5,00
СА19-9, ЕД/мл (кровь)	23	28	25	19	0–37
СА19-9, ЕД/мл (пунктат)			1000		0–37

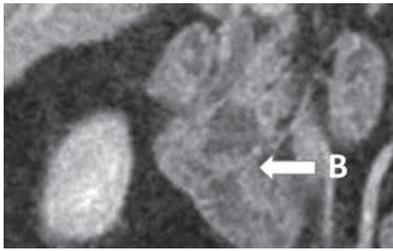


Рис. 3. МСКТ с внутривенным контрастированием (В – пристеночный солидный компонент в кистозном образовании)

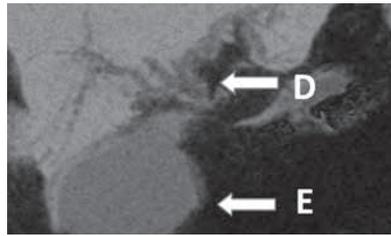


Рис. 5. МСКТ с внутривенным контрастированием (D – внутривенная билиарная гипертензия; E – увеличение размеров желчного пузыря)

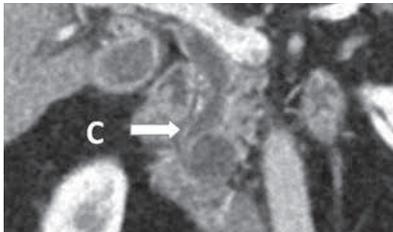


Рис. 4. МСКТ с внутривенным контрастированием (С – компрессия дистального отдела холедоха с формированием внепеченочной билиарной гипертензии)

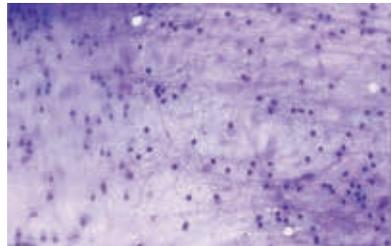


Рис. 6. Данные цитологического исследования: обнаружен муцин, эпителиальный компонент не просматривался



Рис. 7. Макроскопическое исследование: выявлена однокамерная киста диаметром 23 мм, расположенная ближе к передней поверхности стенки общего желчного протока и стенке двенадцатиперстной кишки, без связи с протоками

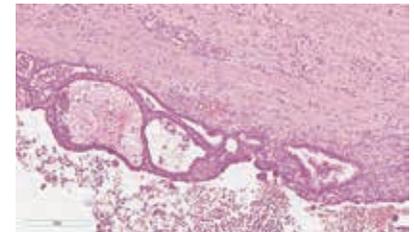


Рис. 8. Микроскопически внутренняя поверхность стенки кисты выстлана ацинарноподобным кубическим эпителием с образованием небольших железистых структур. Окрашивание гематоксилином и эозином, 400-кратное увеличение

Пациентке рекомендована консервативная терапия полиферментными препаратами в суточной дозе 75 000 Ед липазы, ингибиторами протонной помпы, урсодезоксихолевой кислотой по 250 мг три раза в день и повторная госпитализация в МКНЦ им. А.С. Логинова для проведения оперативного лечения кистозного образования головки ПЖ. В октябре 2019 г. больная была повторно госпитализирована в МКНЦ им. А.С. Логинова.

Предварительный диагноз: Основной: Муцинозная цистаденома головки поджелудочной железы.

Осложнение основного: Вторичный холестатический гепатит. Механическая желтуха.

Сопутствующий: Рак левой молочной железы T1N0M0, оперативное лечение в 2010 г. Рак правой молочной железы T4bN0M0, комбинированное лечение в 2017–2018 гг. (радикальная мастэктомия справа + восемь курсов химиотерапии). Гормонотерапия анастрозолом с 2018 г. по настоящее время.

С учетом полученных результатов обследования – наличия пристеночного солидного компонента (по данным МСКТ), муцина в содержимом кистозного образования, повышения в нем уровня онкомаркера СА19-9 до 1000 Ед/мл онкологический консилиум

принял решение провести радикальное оперативное лечение в объеме панкреатодуоденальной резекции.

В октябре 2019 г. пациентке выполнена лапароскопическая пилорус-сохраняющая панкреатодуоденальная резекция. В послеоперационном периоде отмечалось развитие панкреатической фистулы класса В [7], потребовавшей дополнительного чрескожного дренирования под ультразвуковым контролем. Дренаж удален на десятые сутки. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Данные патологоанатомического исследования операционного материала: макропрепарат представлен гастро-панкреатодуоденальным комплексом; головка ПЖ размером 5,0×5,0 см; главный панкреатический проток проходим, диаметр 0,3 см, открывается на ампуле большого дуоденального сосочка (БДС); общий желчный проток в области радиального перидуктального края расширен до 1,1 см, проходим, открывается на ампуле БДС; вариант взаимоотношения протоков – V-тип. При раскрытии головки ПЖ на передней и задней поверхности обнаружена однокамерная киста диаметром 23 мм, расположенная ближе к передней поверхности стенки общего желчного протока и стенки двенадцатиперстной

кишки, без связи с протоками (рис. 7). Киста тонкостенная, гладкостенная, заполнена прозрачным серозно-муцинозным содержимым. На остальном протяжении железа дольчатая, архитектура сохранена.

Микроскопически внутренняя поверхность стенки кисты на большом протяжении выстлана ацинарноподобным кубическим эпителием с образованием небольших железистых и солидных структур. Эпителий с эозинофильной цитоплазмой и округлым ядром, ядрышки не выражены (рис. 8). В эпителиальной выстилке в области сосочковых структур просматриваются участки, представленные однорядным одно- или двуслойным муцин-продуцирующим цилиндрическим эпителием (рис. 9). Фигуры митоза и ядерная атипия отсутствуют. Подэпителиальная строма кисты малоклеточная с гиалинозом.

При иммуногистохимическом исследовании отмечалась выраженная положительная реакция с трипсином и муцином 6-го типа (рис. 10). В муци-

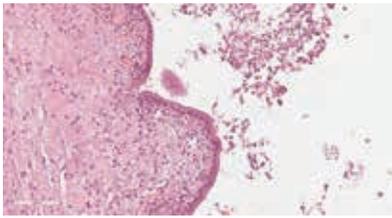


Рис. 9. В области сосочковых структур просматриваются участки, представленные однорядным муцинопродуцирующим цилиндрическим эпителием. Окрашивание гематоксилином и эозином, 400-кратное увеличение

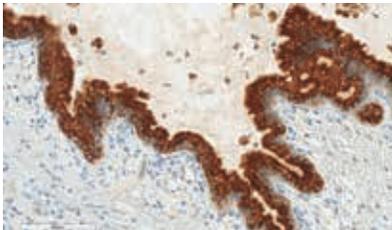


Рис. 10. При ИГХ отмечается диффузная положительная реакция с трипсином. ИГХИ, трипсин, 400-кратное увеличение

нозном эпителии позитивная реакция с цитокератином 7. Реакции с хромогранином А, синаптофизин и бета-катенином негативные.

Заключение: гистологическая и иммуногистохимическая картина соответствует ацинарной кистозной трансформации поджелудочной железы.

Таким образом, у пациентки диагностирована редкая форма кистозного образования ПЖ – ацинарная кистозная трансформация ПЖ.

Обсуждение

Представленный случай редкого кистозного образования ПЖ отражает все трудности предоперационной диагностики кистозных новообразований ПЖ. Несмотря на проведение комплексного предоперационного обследования, окончательный клинический диагноз был установлен только по результатам патологоанатомического исследования. Предоперационная диагностика новообразований ПЖ основывается на сочетании клинических, рентгенологических и серологических данных. При КО ПЖ неспецифические отклонения лабораторных показателей обусловлены обструкцией билиарного дерева, а уровень онкомаркеров не превышает нормальных значений [8, 9]. Лучевая диагностика затруднительна ввиду сходства МСКТ-картины с неко-

Таблица 2. Дифференциальная МСКТ-диагностика однокамерных кистозных новообразований поджелудочной железы

Показатель	МЦА	СЦА макрокистозный вариант	НЭО кистозный вариант	ПК	АКТ
Локализация	Тело/хвост	Все отделы	Все отделы	Головка/ хвост	Все отделы
Связь с главным панкреатическим протоком	-	-	-	-/+	-
Кальцинаты	-/+	-	-/+	-/+	-
Солидный компонент	+/-	-	+	-/+	-/+
Перегородки	+	-/+	+	+	-
Накопление контрастного препарата	Солидным компонентом	-	Солидным компонентом	-	-

Примечание. МЦА – муцинозная цистаденома. СЦА – серозная цистаденома. НЭО – нейроэндокринная опухоль. ПК – постнекротическая киста. АКТ – ацинарная кистозная трансформация.

торыми другими КО, особенно с муцинозной кистозной опухолью. В таблице 2 представлен ряд параметров для дифференциальной МСКТ-диагностики кистозных новообразований поджелудочной железы [7, 10, 11].

В некоторых ситуациях клиническое значение имеет диагностическая пункция образований. Повышенный уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) в пунктате – диагностический признак муцинозной цистаденомы [12]. Вывод о наличии муцина был сделан на основании субъективных данных – вязкого прозрачного отделяемого, полученного при пункции.

При интраоперационном гистологическом исследовании трудности возникают при изучении криостатного среза из-за наличия двойного протокового и ацинарного типов эпителия в данных кистозных образованиях [13]. Протоковый эпителий обычно цилиндрический однорядный, с минимальными признаками ядерного полиморфизма. Напротив, ацинарный эпителий, особенно на криостатных срезах, имитирует фокусы тяжелой дисплазии за счет ядерной гипертрофии, свойственной данному методу исследования, что может привести к ошибочной интерпретации результатов в сторону более злокачественного процесса [14]. Плановое исследование при соблюдении патологом четкого протокола диссекции не вызывает каких-либо диагностических сложностей.

В литературе не описаны случаи рецидива или малигнизации АКТ [9, 15]. Этот факт объясняется гистогенезом данного образования. Анализ гистологических исследований описанных

в мировой литературе случаев, включая представленное выше клиническое наблюдение, показывает, что дифференцировка ацинарных клеток в АКТ возникает как результат метаплазии протокового эпителия. Ацинарная метаплазия достаточно редкий вид метаплазии в ПЖ и, как правило, затрагивает протоки мелкого калибра с частичной или полной заменой эпителия. В норме ацинарные клетки ПЖ не экспрессируют цитокератин 7, который является основой цитоскелета клеток протокового эпителия. Однако во всех случаях при иммуногистохимическом исследовании отмечалась положительная реакция с данным маркером, что подтверждает первоначальный протоковый фенотип клеток. Согласно литературным данным, наиболее частым этиологическим фактором является механическая обструкция протоков ПЖ. Однако в представленном клиническом примере паренхима ПЖ вне образования была интактна, без признаков хронического панкреатита или обструкции главного и боковых панкреатических протоков. Вероятно, у данной пациентки решающую роль в развитии ацинарной трансформации бокового протока с дальнейшим кистозным его расширением сыграла предшествующая химиотерапия по поводу рака молочной железы. В результате этого изменились реологические свойства (плотность и вязкость) панкреатического сока, приведшие к функциональной внутрипротоковой обструкции, кистозной трансформации и ацинарной метаплазии. Кроме того, отсутствие в ацинарной кистозной трансфор-



мации мутаций KRAS, GNAS, RNF43, TP53, CDKN2A и SMAD4, характерных для протокового рака и/или панкреатической интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы, еще раз подчеркивает ее доброкачественный характер (по данным ВОЗ).

Выводы

Отсутствие четких диагностических критериев затрудняет предоперационную диагностику ацинарной кистозной трансформации поджелудочной железы. Показания к хирургическому лечению, а также объем последнего должны

определяться индивидуально с участием специалистов различного профиля. Предпочтение следует отдавать органосохраняющим операциям, поскольку данные образования являются доброкачественными и лишь имитируют кистозные опухоли поджелудочной железы. ●

Литература

1. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Чекмарева И.А. Морфологическая характеристика кистозных опухолей поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 2012. Т. 17. № 1. С. 26–34.
2. Klöppel G., Morohoshi T., John H.D. et al. Solid and cystic acinar cell tumour of the pancreas. A tumour in young women with favourable prognosis // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 1981. Vol. 392. № 2. P. 171–183.
3. Albores-Saavedra J.G. Acinar cystadenoma of the pancreas: a previously undescribed tumor // *Ann. Diagn. Pathol.* 2002. Vol. 6. № 2. P. 113–115.
4. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The latest 2010 WHO classification of tumors of digestive system // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2011. Vol. 40. № 5. P. 351–354.
5. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Histopathology*. 2020. Vol. 76. № 2. P. 182–188.
6. Couvelard A., Terris B., Hammel P. et al. Acinar cystic transformation of the pancreas (or acinar cell cystadenoma), a rare and recently described entity // *Ann. Pathol.* 2002. Vol. 22. № 5. P. 397–400.
7. Cannon J.W., Callery M.P., Vollmer C.M.Jr. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts: what is the evidence? // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 209. № 3. P. 385–393.
8. Bai X., Ye L., Zhang Q. et al. Surgical resection and outcome of pancreatic cystic neoplasms in China: analysis of a 16-year experience from a single high-volume academic institution // *World J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 12. ID 228.
9. Tanaka H., Hatsuno T., Kinoshita M. et al. A resected case of symptomatic acinar cell cystadenoma of the pancreas displacing the main pancreatic duct // *Surg. Case Rep.* 2016. Vol. 2. № 1. P. 39.
10. Laffan T.A., Horton K.M., Klein A.P. et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008. Vol. 191. № 3. P. 802–807.
11. Yoon W.J., Brugge W.R. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2012. Vol. 41. № 1. P. 103–118.
12. Zamboni G., Hirabayashi K., Castelli P., Lennon A.M. Precancerous lesions of the pancreas // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 27. № 2. P. 299–322.
13. Paklina O.V., Setdikova G.R., Rotin D.L. Key moments of morphological examination of pancreatic tumors considering modern morphological classification // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2019. Vol. 24. № 3. P. 12–21.
14. Wang G., Ji L., Qu F.-Z. et al. Acinar cell cystadenoma of the pancreas: A retrospective analysis of ten-year experience from a single academic institution // *Pancreatol.* Vol. 16. № 4. P. 625–631.
15. *European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas*. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms // *Gut*. 2018. Vol. 67. № 5. P. 789–804.

Acinar Cystic Transformation of the Pancreatic Head

V.V. Shchadrova¹, G.R. Setdikova, PhD¹, O.V. Paklina, PhD², M.E. Baychorov¹, Yu.V. Kulezneva, PhD¹, K.A. Nikolskaya, PhD^{1,3}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,4,5}, I.Ye. Khatkov, RASci Corr. Mem., PhD, Prof.^{1,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Botkin City Clinical Hospital

³ Scientific-Research Institute of Health Organization and Medical Management

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

⁵ Tver State Medical University

Contact person: Viktoriya V. Shchadrova, vikashhadrova@yandex.ru

Acinar cystic transformation of the head of the pancreas, which is a non-tumor cystic lesion, in the most described in the literature cases does not have clinical symptoms and is being accidentally detected during the examination of patients. Indications for surgical treatment, as well as its scope, are determined individually with the participation of specialists in various fields. Preferred the organ-preserving operations, since this formation is benign.

Key words: cystic lesion of the pancreas, acinar cystic transformation

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

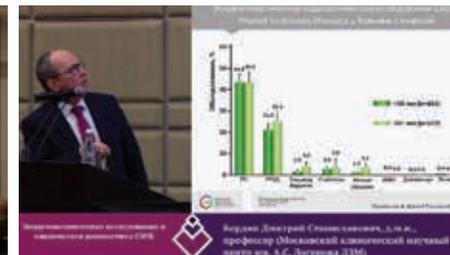


Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



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

² Городская
клиническая
больница № 15
им. О.М. Филатова

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

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет
Минздрава России,
Тверь

Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19

М.И. Шенгелия¹, В.А. Иванова¹, В.И. Вечорко, к.м.н.², О.В. Аверков, д.м.н., проф.²,
О.А. Шапсигова, к.м.н.², Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 3, 4}

Адрес для переписки: Мариам Ивановна Шенгелия, m.shengelia@mknc.ru

Для цитирования: Шенгелия М.И., Иванова В.А., Вечорко В.И. и др. Гастроэнтерологические проявления у пациентов с инфекцией COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 44–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-44-49

В конце 2019 г. впервые были зарегистрированы случаи заражения инфекцией, которая вызывается вирусом SARS-CoV-2, поражает дыхательную систему, а также приводит к развитию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. В статье приведены данные о наиболее частых гастроэнтерологических проявлениях у пациентов с инфекцией COVID-19, возможных механизмах их развития. Показано влияние вируса SARS-CoV-2 на органы пищеварения, а также проанализированы особенности течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ранее имевшейся патологией желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, гастроэнтерологические проявления, ингибиторы протонной помпы, печень, поджелудочная железа

В декабре 2019 г. в провинции Хубэй в г. Ухань (Китай) был зарегистрирован первый случай заболевания новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Вскоре инфекция распространилась по всему миру [1]. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку пандемией.

На текущий момент в мире зафиксировано свыше 50,1 млн случаев заболеваемости, из них более 1 млн с летальным исходом. В Российской Федерации зарегистрировано 1,7 млн случаев заболеваемости, из них 1,7% с летальным исходом. За короткий промежуток времени этот высококонтагиозный вирус создал опасную эпидемиологическую обстановку, дестабилизировавшую систему здравоохранения и экономику всего мира [2].

Клиническая картина инфекции COVID-19 впервые была описана группой китайских специалистов под руководством С. Huang в журнале The Lancet 24 января 2020 г. на примере 41 пациента [3]. Основные симптомы заболевания были схожи с проявлениями гриппа и включали лихорадку, непродуктивный кашель и миалгию. Проведенный позднее метаанализ результатов наблюдений 46 959 пациентов с инфекцией COVID-19 позволил описать клиническую картину заболевания более детально. Согласно этому анализу, клинические симптомы новой коронавирусной инфекции следующие: лихорадка (87,3%), сухой кашель (58,1%), диспноэ (38,3%), миалгия (35,5%), боль и чувство сдавливания в грудной клетке (31,2%) [4].

По мере распространения инфекции COVID-19 появляются новые

данные о ее течении и симптомах, в том числе гастроинтестинальных проявлениях. При ретроспективном анализе данных установлено, что частота возникновения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при инфекции COVID-19 варьируется в пределах 11,4–50% [5]. В метаанализе с участием свыше 4000 пациентов распространенность гастроэнтерологических симптомов составила 17% [6]. Дебют заболевания с гастроинтестинальных проявлений наблюдался в 3–10% случаев у взрослых. Метаанализ 47 исследований с участием 10 890 пациентов показал следующую частоту выявления симптомов со стороны ЖКТ: диарея 7,2–8,2%, тошнота или рвота 7,1–8,5%, боль в животе 2,0–3,4%. Повышение уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) зарегистрировано

в 13,6–16,5% случаев, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 13,6–16,4%, билирубина – в 15,0–18,5% [7].

Сообщается о случаях манифестирования заболевания с гастроэнтерологических симптомов, проявляющихся в среднем за 1–5 дней до развития респираторных симптомов [8]. Описано течение заболевания с наличием диареи и рвоты без повышения температуры и других классических проявлений [9].

Следует отметить, что симптомы инфекции COVID-19 могут имитировать другие желудочно-кишечные заболевания, например воспалительные заболевания кишечника [10].

Появляется все больше данных, подтверждающих возможность фекально-орального пути передачи новой коронавирусной инфекции. С пятого дня заболевания РНК вируса SARS-CoV-2 может выявляться в кале. Метаанализ восьми исследований показал наличие РНК SARS-CoV-2 в кале в 40,5% случаев (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 27,4–55,1%) [11]. У некоторых пациентов РНК сохранялась после купирования симптомов заболевания и при наличии отрицательных мазков, взятых из носовой полости и ротоглотки [12, 13].

Механизм развития гастроэнтерологических симптомов на фоне инфекции SARS-CoV-2 изучается. Однако существует несколько теорий на этот счет. Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таким является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). При изучении данного вируса установлено, что АПФ2 экспрессируется не только в клетках альвеолярного эпителия, но и в клетках слизистой оболочки полости рта, эпителия языка, холангиоцитах, гепатоцитах, в эпителии пищевода, тонкой и толстой кишки [14, 15]. По данным электронной микроскопии образцов, полученных у пациентов с инфекцией COVID-19, наблюдается повреждение слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника в виде эпизодической лимфоцитарной инфильтрации в плоском эпителии пи-

щевода и обильной инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами с интерстициальным отеком слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки. При окрашивании образцов выявлено, что патологические участки в основном распределяются в цитоплазме эпителиоцитов желудка и кишечника и ресничках железистых эпителиоцитов, но редко отмечаются в клетках плоского эпителия пищевода. Вирусный нуклеокапсидный белок обнаружен в цитоплазме клеток железистого эпителия желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [16]. При исследовании биоптатов ткани печени у пациентов, умерших в результате инфекции COVID-19, описан апоптоз гепатоцитов с набуханием митохондрий, дилатацией эндоплазматического ретикулума и уменьшением гранул гликогена вместе с широко распространенным некрозом [17]. В других исследованиях, несмотря на выявление РНК SARS-CoV-2 в ткани печени пациентов с инфекцией COVID-19, гистологическая картина в основном соответствовала ишемии печени [18] или ранее существовавшему заболеванию печени [19]. Было высказано предположение о влиянии цитокинового шторма на гистологические изменения. Исходя из этого, можно предположить, что желудочно-кишечные симптомы инфекции COVID-19 вызываются как прямым действием вируса, так и повреждением тканей и органов вследствие иммунного ответа.

Предполагается наличие трех основных механизмов возникновения желудочно-кишечных симптомов:

- ✓ тропизма SARS-CoV-2 к ЖКТ, определяющего соответствующую симптоматику у пациентов с инфекцией COVID-19;
- ✓ синдрома цитокинового шторма, при котором активированные лимфоциты выделяют большое количество цитокинов, что приводит к системному воспалительному ответу, вызывающему повреждение ЖКТ [20];
- ✓ нежелательных эффектов лекарственных препаратов (антибиотики, противовирусные препараты).

Влияние SARS-CoV-2 на верхние отделы ЖКТ недостаточно изучено. Основными симптомами при этом

являются потеря аппетита, тошнота, рвота и/или боль в животе. Снижение аппетита – наиболее распространенный симптом, хотя и достаточно неспецифичен [21].

По наблюдениям китайских исследователей, доля симптомов со стороны ЖКТ, особенно потеря аппетита и боль в животе, у пациентов, нуждающихся в лечении в условиях интенсивной терапии, выше, чем у пациентов с более легким течением заболевания: потеря аппетита – 66,7 и 30,4%, боль в животе – 8,3 и 0% соответственно [22]. Интересно, что у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями прогноз заболевания менее благоприятный, чем у пациентов без таких симптомов [23].

Опубликованы данные о распространенности тошноты и рвоты при инфекции COVID-19. В метаанализ было включено 26 исследований с участием 5955 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Суммарная распространенность составляла 7,8% (95% ДИ 7,1–8,5). Анализ подгруппы (1901 пациент, семь исследований), включавшей пациентов из Германии, Сингапура, США, Австралии и Нидерландов, продемонстрировал более высокую распространенность – 14,9% (95% ДИ 13,3–16,6), чем в Китае – 5,2% (95% ДИ 4,4–5,9%) [7].

В настоящее время информация, подтверждающая непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на пищевод, не получена, но имеются данные о частом выявлении изжоги как симптома COVID-19, требующей стандартной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов [21].

В небольшом наблюдении (n=10) фамотидин при кислотных рефлюксах у пациентов с инфекцией COVID-19 продемонстрировал клинические преимущества. На фоне терапии этим препаратом отмечалась положительная динамика [24]. Впоследствии это было подтверждено в ретроспективном когортном исследовании с сопоставлением оценок предрасположенности [25].

Опубликованы данные о потенциальном влиянии ИПП на восприимчивость к SARS-CoV-2. Из 53 130 участвовавших в онлайн-опросе пациентов, принимавших препараты данной группы, диагноз инфекции

COVID-19 подтвержден у 3386 (6,4%) [26]. Авторы предположили, что прием ИПП – один из факторов риска заражения COVID-19. Вероятно, это может быть обусловлено гипохлоргидрией на фоне применения ИПП, которая нарушает эффективность кислотно-пептического барьера желудка от бактерий и вирусов [27]. Поскольку SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для быстрого проникновения и репликации в энтероцитах [28], повышение рН желудка > 3 в результате использования ИПП позволяет вирусу легче проникать в ЖКТ [7].

В регрессионном анализе у лиц, использовавших ИПП один (отношение рисков (ОР) 2,15; 95% ДИ 1,90–2,44) или два раза в день (ОР 3,67; 95% ДИ 2,93–4,60), значительно увеличилось шансы на положительный результат теста на COVID-19 по сравнению с теми, кто не принимал ИПП [26].

Вместе с тем при детальном анализе представленных данных следует обратить внимание, что основную когорту заболевших COVID-19 составили лица в возрасте 30–39 лет (74,5%). По мнению R. Hunt и соавт., в этом исследовании не учитывалось, что более молодые пациенты с COVID-19 менее склонны к использованию мер защиты, чем представители старшего поколения [21].

В очень большом (n=132 316) корейском общенациональном когортном исследовании с сопоставлением оценок предрасположенности использование ИПП не увеличило восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, но было связано с худшими исходами COVID-19 [29]. Помимо антисекреторной активности ИПП обладают различными плеiotропными эффектами, в том числе противовоспалительным и иммуномодулирующим [30].

Результаты ряда исследований демонстрируют противовирусную активность, а данные одного исследования – ингибирование репликации SARS-CoV-2 [31]. Кроме того, ИПП влияют на насосы вакуолярной АТФазы, приводя к повышению эндолизосомного рН и нацеливаясь на эндосомные комплексы, критически важные для вирусного транспорта [21].

В ретроспективном исследовании у 179 пожилых пациентов, получавших ИПП, вероятность заражения

SARS-CoV-2 и развития COVID-19 была в 2,3 раза меньше (ОР 0,44, 95% ДИ 0,23–0,81), чем у пациентов, не принимавших ИПП [32].

Таким образом, опубликованные данные достаточно противоречивы. В исследовании, показавшем большое количество сопутствующих инфекций у больных, принимавших ИПП [33], почти у 50% пациентов не было четких показаний к кислотосупрессивной терапии. Это еще раз подчеркивает необходимость назначения лекарственных средств в эпоху COVID-19 только по показаниям.

Проводятся исследования влияния SARS-CoV-2 на состояние печени. Предполагают, что повреждение печени при инфекции COVID-19 – многофакторный процесс и может быть проявлением системной воспалительной реакции в результате нарушения гемодинамики, иммунной гиперактивности и активации цитокинов.

Показано, что семейство коронавирусов (CoV) способно напрямую воздействовать на печень, хотя о SARS-CoV-2 известно мало. Повреждение ткани печени отмечалось у 60% пациентов с инфекцией SARS-CoV-1, которая была идентифицирована как причина вспышки SARS в 2003 г. В гистологическом материале, полученном при биопсии ткани печени пациентов, инфицированных SARS, отмечалось усиление митоза и апоптоза вместе с положительной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией, соответствующей коронавирусной инфекции, связанной с SARS [34].

Геном SARS-CoV-2 на 82% идентичен геному SARS-CoV-1, поэтому предполагается, что у пациентов с инфекцией COVID-19 также возможно прямое повреждение печени в результате вирусной инфекции. Однако в описанном в литературе случае аутопсии геном вируса SARS-CoV-2 не был обнаружен в ткани печени пациента [35]. Отклонение от нормы хотя бы одного биохимического маркера печени выявлено у 53% пациентов с инфекцией COVID-19. На основании полученных данных исследовательской группы китайских ученых [36] было установлено, что повреждение печени в основном проявляется в виде умеренного цитолитического синдрома, реже встречается синдром

холестаза. Повышение уровней АСТ и АЛТ зарегистрировано в 22 и 21% случаев соответственно, изменение показателей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы – в 4 и 18% случаев соответственно [37]. Лишь у 5% пациентов наблюдалось ранее существовавшее заболевание печени, что позволяет предположить прямую связь изменения биохимических маркеров печени с инфекцией [36]. Интересно, что исследование с использованием метода секвенирования РНК показало более высокую экспрессию АПФ2 в холангиоцитах по сравнению с гепатоцитами. Исследователи предположили, что SARS-CoV-2 может приводить к прямому повреждению внутрипеченочных желчных протоков [34].

Исследования показывают, что в большинстве случаев повреждения печени являются транзиторными, но могут возникать и стойкие повреждения. Более высокая степень поражения печени наблюдалась у лиц с тяжелой формой инфекции COVID-19 [38]. Китайские исследователи зафиксировали повышение уровней АСТ, АЛТ и общего билирубина у 39, 28 и 13% пациентов с тяжелым течением заболевания и у 22, 21 и 11% пациентов со среднетяжелым и легким течением соответственно [39].

Влияние COVID-19 на течение хронических заболеваний печени, таких как вирусные гепатиты, алиментарные и токсические гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени, недостаточно изучено. В исследовании с участием 1099 пациентов с инфекцией COVID-19 лишь 23 пациента были инфицированы вирусным гепатитом В. Тяжесть заболевания новой коронавирусной инфекцией у пациентов с гепатитом В не отличалась от таковой у пациентов без данной патологии [40]. Кроме того, у пациентов с инфекцией COVID-19 и аутоиммунным гепатитом роль глюкокортикостероидов в лечении заболевания в настоящее время неясна. Имеются данные, что COVID-19 может усугубить течение первичного билиарного холангита. Поэтому необходимо тщательно контролировать показатели уровней щелочной фосфатазы и гамма-

глутамилтрансферазы. С учетом иммунодефицитного состояния пациентов с циррозом и раком печени данные группы пациентов могут быть более восприимчивы к COVID-19 [38].

Последние данные указывают на перспективы применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при пневмонии и осложнениях (отек легких), вызванных SARS-CoV-2. Показано, что препараты урсодезоксихолевой кислоты стимулируют клиренс альвеолярной жидкости при липополисахарид-индуцированном отеке легких через ALX/cAMP/P13K-путь и оказывают положительный эффект на течение острого респираторного дистресс-синдрома [41].

Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение ткани поджелудочной железы. Процесс сопровождается повышением ферментов (амилазы и липазы) и глюкозы в плазме крови. В группе из 52 пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, у 17% больных наблюдалось повреждение поджелудочной железы, определяемое повышением уровня амилазы или липазы в крови. Однако у этих пациентов клинические симптомы острого панкреатита отсутствовали. Рецептор АПФ2 экспрессируется в островковых клетках поджелудочной железы, поэтому инфекция SARS-CoV-2 теоретически может вызвать повреждение клеток островков Лангерганса, приводящее к сахарному диабету. Из девяти пациентов с повреждением поджелудочной железы у шести уровень глюкозы в крови был повышен [42]. Механизмы, посредством которых может произойти повреждение поджелудочной железы, включают прямые цитопатические эффекты SARS-CoV-2 или не прямые системные воспалительные и иммуноопосредованные клеточные реакции, приводящие к повреждению органов или вторичным ферментативным аномалиям. Антипиретики, которые большинство пациентов в этом исследовании принимали до госпитализации, также могли вызывать лекарственное поражение поджелудочной железы [42].

Опубликованные данные аутопсии показывают, что частота развития

острого панкреатита при инфекции COVID-19 может быть выше диагностируемой на основании клинических данных [43]. При анализе данных клинических исходов стационарного лечения больных острым панкреатитом, опубликованных исследовательской группой из США, установлено, что заболеваемость и смертность значительно выше у пациентов с лабораторно подтвержденной (данные полимеразной цепной реакции) инфекцией COVID-19. Влияние SARS-CoV-2 на имеющееся заболевание поджелудочной железы и его исходы до конца не изучено. Поскольку острый панкреатит был основным диагнозом при поступлении в стационар, высокая внутрибольничная смертность у пациентов с острым панкреатитом и инфекцией COVID-19 объясняется не только собственно инфекцией. Тяжесть состояния, вызванная непосредственно острым панкреатитом при поступлении, стала основной причиной смерти, что было спрогнозировано исходя из высоких баллов по шкале BISAP в этой когорте. Несмотря на наличие тромботических и гликемических осложнений при остром панкреатите и COVID-19, существенной разницы в частоте возникновения тромбозов или эндокринной недостаточности между соответствующими когортами пациентов не наблюдалось. Роль инфекции COVID-19 как фактора риска развития сахарного диабета изучается [44].

Одним из наиболее распространенных симптомов инфекции COVID-19 со стороны ЖКТ является диарея. Во время вспышки SARS в Гонконге 2003 г., вызванной вирусом рода *Coronavirus*, у 20% заболевших наблюдалось нарушение стула [45, 46]. В среднем диарея продолжалась три-четыре дня и в большинстве случаев купировалась самостоятельно [46]. У пациентов с коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS) встречались гастроинтестинальные проявления, такие как диарея, тошнота, рвота и боль в животе, – 11,5–32% случаев [47]. В метаанализ, проведенный Американской гастроэнтерологической

ассоциацией, были включены 43 исследования с участием 10 676 пациентов с COVID-19. Распространенность диареи в этих исследованиях составила 7,7% (95% ДИ 7,2–8,2). При этом распространенность диареи среди больных в Китае была ниже, чем у пациентов из других стран, – 5,8 (95% ДИ 5,3–6,4) и 18,3% (95% ДИ 16,6–20,1) соответственно. В одном из первых исследований, посвященных гастроинтестинальным проявлениям при инфекции COVID-19, включавшем 95 пациентов, у 23 (24%) имела место диарея. У 5,2% пациентов данный симптом наблюдался до госпитализации [48]. У большинства пациентов диарея развилась во время госпитализации, что могло быть связано с проводимой терапией. В наблюдении другой группы из 651 госпитализированного пациента 8,6% страдали диареей при поступлении до получения какой-либо терапии. Средняя продолжительность диарейного синдрома составила четыре дня (от одного до девяти дней). У большинства пациентов он купировался самостоятельно [5]. Терапия диареи преимущественно симптоматическая. Обычно используется порошок диоктаэдрического монтмориллонита и лоперамид, по необходимости применяются пробиотики и спазмолитики при наличии болевого синдрома. При электролитных нарушениях проводится регидратационная терапия [9].

Отсутствие респираторных проявлений не исключает инфекцию SARS-CoV-2. Следует отметить, что поражение пищеварительного тракта может не только сопровождать, но и быть единственным проявлением инфекции COVID-19. У пациентов могут развиваться симптомы со стороны ЖКТ незадолго до поступления в больницу или во время госпитализации [49, 50]. Из-за возможного дебюта заболевания с таких симптомов, как тошнота, рвота или диарея, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут быть госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение, что усугубляет эпидемиологическую обстановку и затрудняет постановку диагноза. ●

Литература

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382. № 8. P. 727–733.
2. COVID-19 situation reports // www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
3. Huang C., Wang Y., Li X. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
4. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2020.
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 6. P. 1002–1009.
6. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong Cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 1. P. 81–95.
7. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. *et al.* AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19 // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 1. P. 320–334.e27.
8. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18. № 7. P. 1636–1637.
9. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51. № 9. P. 843–851.
10. Bodini G., Demarzo M.G., Casagrande E. *et al.* Concerns related to COVID-19 pandemic among patients with inflammatory bowel disease and its influence on patient management // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 50. № 5. P. e13233.
11. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. *et al.* Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Netw. Open.* 2020. Vol. 3. № 6. P. e2011335.
12. Xiao F., Tang M., Zheng X. *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. № 6. P. 1831–1833.e3.
13. Wu Y., Guo C., Tang L. *et al.* Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. № 5. P. 434–435.
14. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.e8.
15. Zou X., Chen K., Zou J. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 185–192.
16. Zhang Y., Geng X., Tan Y. *et al.* New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 127. ID 110195.
17. Wang Y., Liu S., Liu H. *et al.* SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73. № 4. P. 807–816.
18. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. *et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2020. Vol. 173. № 4. P. 268–277.
19. Tian S., Xiong Y., Liu H. *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies // *Mod. Pathol.* 2020. Vol. 33. № 6. P. 1007–1014.
20. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. № 6. P. 363–374.
21. Hunt R.H., East J.E., Lanis A. *et al.* COVID-19 and gastrointestinal disease. Implications for the gastroenterologist // *Dig. Dis.* 2020.
22. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 11. P. 1061–1069.
23. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 145–151.
24. Janowitz T., Gablenz E., Pattinson D. *et al.* Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalised patients: a case series // *Gut.* 2020. Vol. 69. № 9. P. 1592–1597.
25. Freedberg D.E., Conigliaro J., Wang T.C. *et al.* Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159. № 3. P. 1129–1131.e3.
26. Almaro C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115. № 10. P. 1707–1715.
27. Vaezi M.F., Yang Y.X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153. № 1. P. 35–48.
28. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J. *et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // *Science.* 2020. Vol. 369. № 6499. P. 50–54.
29. Lee S.W., Ha E.K., Yeniova A.O. *et al.* Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching // *Gut.* 2020.

30. Scarpignato C., Sloan J.A., Wang D.H., Hunt R.H. Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist [published online ahead of print, 2020 Aug 21] // Ann. NY Acad. Sci. 2020.
31. Touret F., Gilles M., Barral K. et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication // Sci. Rep. 2020. Vol. 10. № 1. P. 13093.
32. Blanc F., Waechter C., Vogel T. et al. Interest of proton pump inhibitors in reducing the occurrence of COVID-19: a case-control study // Preprints. 2020.
33. Luxenburger H., Sturm L., Biever P. et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? // J. Intern. Med. 2020.
34. Chau T.N., Lee K.C., Yao H. et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 2. P. 302–310.
35. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir. Med. 2020. Vol. 8. № 4. P. 420–422.
36. Lee C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19 // J. Chin. Med. Assoc. 2020. Vol. 83. № 6. P. 521–523.
37. Fan Z., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage // medRxiv. 2020.
38. Zhang C., Shi L., Wang F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 428–430.
39. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.
40. Mao R., Liang J., Shen J. et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 5. № 5. P. 425–427.
41. Niu F., Xu X., Zhang R. et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway // J. Cell Physiol. 2019. Vol. 234. № 11. P. 20057–20065.
42. Wang F., Wang H., Fan J. et al. Pancreatic injury patterns in patients with coronavirus disease 19 pneumonia // Gastroenterology. 2020. Vol. 159. № 1. P. 367–370.
43. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Ann. Intern. Med. 2020. Vol. 173. № 5. P. 350–361.
44. Dirweesh A., Li Y., Trikudanathan G. et al. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with coronavirus disease 2019 // Gastroenterology. 2020. Vol. 159. № 5. P. 1972–1974.
45. Lee N., Hui D., Wu A. et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 20. P. 1986–1994.
46. Leung W.K., To K.F., Chan P.K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // Gastroenterology. 2003. Vol. 125. № 4. P. 1011–1017.
47. Chan J.F., Lau S.K., To K.K. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // Clin. Microbiol. Rev. 2015. Vol. 28. № 2. P. 465–522.
48. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // Gut. 2020. Vol. 69. № 6. P. 997–1001.
49. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 // Gut. 2020. Vol. 69. № 6. P. 1143–1144.
50. Xie S., Zhang G., Yu H. et al. The epidemiologic and clinical features of suspected and confirmed cases of imported 2019 novel coronavirus pneumonia in north Shanghai, China // Ann. Transl. Med. 2020. Vol. 8. № 10. P. 637.

Gastroenterological Manifestations in Patients with COVID-19 Infection

M.I. Shengeliya¹, V.A. Ivanova¹, V.I. Vechorko, PhD², O.V. Averkov, PhD, Prof.², O.A. Shapsigova, PhD², D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,3,4}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15

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

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Mariam I. Shengeliya, m.shengeliya@mknc.ru

At the end of 2019, there were first cases of infection caused by the SARS-CoV-2 virus, which affects the respiratory system, and also leads to the development of symptoms of the gastrointestinal tract. The article presents data on the most frequent gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 infection and possible mechanisms of their development. Shown the influence of the SARS-CoV-2 virus on the digestive organs, and the features of the new coronavirus infection course in patients with previously existing pathology of the gastrointestinal tract are analyzed.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, gastroenterological manifestations, proton pump inhibitors, liver, pancreas

Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка

С.В. Щелоченков, к.м.н.

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Щелоченков, workmedbox@gmail.com

Для цитирования: Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 50–55.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-50-55

*Рак желудка входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире. Выявление ранних форм и предраковых состояний желудка является приоритетной задачей. Этиопатогенетические механизмы канцерогенеза изучены недостаточно, установлена тесная связь с инфекцией *Helicobacter pylori*, значение дуоденогастрального рефлюкса как самостоятельного или опосредованного фактора не определено. В статье представлены современные данные о роли дуоденогастрального рефлюкса в развитии патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка. В качестве одного из возможных методов поддержания и восстановления гомеостаза желчных кислот и предотвращения их повреждающего воздействия на слизистую оболочку желудка рассматривается применение урсодезоксихолевой кислоты.*

Ключевые слова: желчные кислоты, дуоденогастральный рефлюкс, рак желудка, кишечная метаплазия, атрофический гастрит, энтерогепатическая циркуляция, урсодезоксихолевая кислота

Рак желудка (РЖ), несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, по-прежнему остается сложной медико-социальной проблемой: занимает пятое место в структуре онкологических заболеваний и третье место среди причин смерти от рака во всем мире [1]. Такие тревожные статистические данные связаны с поздним выявлением РЖ, когда наблюдаются обширная инвазия и метастазирование. Напротив, в случаях с ранним обнаружением РЖ средняя пятилетняя выживаемость может превышать 90% [2]. Исходя из современных представлений, канцерогенез желудка – последовательный многоступенчатый процесс, известный как каскад Корреа и включающий хрониче-

ский поверхностный гастрит, атрофический гастрит (АГ), кишечную метаплазию (КМ), дисплазию, внутрислизистую карциному и инвазивную неоплазию [3]. Среди указанных стадий КМ определяется как предраковое состояние слизистой оболочки желудка, результат воздействия на которое во многом определяет потенциал канцерогенеза. Среди ведущих этиологических факторов РЖ центральное место занимает инфекция *Helicobacter pylori*, влияющая прямо и опосредованно на слизистую оболочку желудка и выступающая основным триггером в каскаде Корреа. *H. pylori* признан Всемирной организацией здравоохранения канцерогеном класса I, в многочисленных исследованиях доказана

его роль в развитии АГ и КМ. Установлено, что не менее 95% случаев некардиального рака этиопатогенетически связано с *H. pylori*. Определение групп риска в отношении развития РЖ основано на совокупности эндоскопических, морфологических данных, а также уровней пепсиногенов – серологических маркеров атрофии слизистой оболочки при обязательном установлении статуса по *H. pylori* [4]. В многочисленных исследованиях показано, что эрадикация *H. pylori* предотвращает развитие атрофии и должна проводиться пациентам с неатрофическим гастритом. В странах с высокой распространенностью РЖ (более 20 на 100 000) признана эффективной и экономически целесообразной

тактика массовой эрадикации *H. pylori*. Благодаря реализации такой стратегии в экономически развитых странах удалось заметно снизить распространенность РЖ за последние десятилетия.

Ведущая этиологическая роль *H. pylori* в развитии некардиального рака не вызывает сомнений, уровень инфицирования остается высоким в большинстве стран. В частности, в России он достигает 78,5%. При этом только у 2–3% *H. pylori*-позитивных пациентов диагностируется РЖ [5]. Очевидный дисбаланс требует поиска дополнительных триггеров, запускающих механизмы канцерогенеза. Среди потенциальных факторов, участвующих в онкогенезе РЖ, – патологическое воздействие желчных кислот на слизистую оболочку желудка. Исследования по данному вопросу немногочисленны, а полученные данные с учетом дизайна, объема выборки в значительной мере противоречивы.

Биологическая роль и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Желчные кислоты являются производными холановой кислоты. Их биосинтез – это основной метаболический путь катаболизма холестерина. Гидроксилирование и модификация холестерина в желчные кислоты превращает гидрофобный компонент мембраны в амфипатические соединения, которые могут служить мощными физиологическими детергентами для абсорбции и транспорта питательных веществ, в частности жиров и жирорастворимых витаминов, а также в качестве универсальных сигнальных молекул [6]. Биологическая роль желчных кислот многообразна. Они модулируют клеточные сигнальные пути, включая мобилизацию кальция, циклический синтез аденозинмонофосфата и активацию

протеинкиназы С [7]. Желчные кислоты стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 1-бета клетками Купфера [8]. Желчные кислоты также стимулируют передачу сигналов рецепторами инсулина [9]. В бурой жировой ткани желчные кислоты активируют TGR5, рецептор, связанный с белком Gai [10]. TGR5 принимает участие в углеводном обмене за счет стимуляции выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, а также снижения инсулинорезистентности периферических тканей [11–13].

В печени вырабатываются все 14 ферментов, необходимых для синтеза *de novo* двух первичных желчных кислот – холевой (3-альфа, 7-альфа, 12-альфа-тригидроксихолановая кислота) и хенодесоксихолевой (3-альфа, 7-альфа-дигидроксихолановая кислота) [14]. Ежедневно в печени человека синтезируется около 0,2–0,6 г желчных кислот, большинство из них конъюгированы с глицином или таурином для снижения токсичности и повышения растворимости. В кишечнике происходит деконъюгирование холевой и хенодесоксихолевой кислот. Под действием фермента кишечной микрофлоры 7-альфа-дегидроксилазы происходит отщепление 7-альфа-гидроксигруппы, в результате чего образуются вторичные желчные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая. Холевая, хенодесоксихолевая и дезоксихолевая кислоты реабсорбируются в кишечнике и транспортируются обратно в печень. Значительное количество литохолевой кислоты выводится с калом. Небольшое количество литохолевой кислоты, циркулирующее в печени, конъюгируется с сульфатами в 3-гидрокси-положении с помощью сульфотрансферазы (SULT2A1) и выделяется с желчью [15].

Синтез желчных кислот по механизму обратной связи подавляется желчными кислотами, возвращающимися в печень в результате энтерогепатической циркуляции. Механизм реализуется через прямое ингибирующее влияние желчных кислот на фермент холестерол-7-альфа-гидроксилазу (CYP7A1) [14]. В регуляции биосинтеза желчных кислот также значение имеет фарнезоидный рецептор (FXR) [16]. В настоящее время изучено два FXR-зависимых механизма ингибирования транскрипции гена CYP7A1: непосредственно через печеночные рецепторы и опосредованно – с помощью фактора роста фибробластов тонкого кишечника.

Энтерогепатическая циркуляция, механизмы ингибирования и стимуляции биосинтеза обеспечивают гомеостаз желчных кислот с оптимальным для пищеварения количественным и качественным составом. Патологическое воздействие желчных кислот на слизистые оболочки пищеварительного тракта происходит в случае разобщения указанных процессов.

Значение желчных кислот в развитии новообразований толстого кишечника и пищевода

В настоящее время известно, что желчные кислоты участвуют в развитии злокачественных новообразований пищеварительного тракта [17, 18]. Так, эпидемиологические исследования показали, что концентрация и состав желчных кислот в кале являются важными этиологическими факторами развития колоректального рака [19, 20]. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодесоксихолевая синтезируются в печени и выводятся в двенадцатиперстную кишку, где они участвуют в метаболизме пищевых липидов [6]. Большая часть указанных желчных кислот

реабсорбируется в кишечнике. Однако небольшое количество остается неабсорбированным и попадает в толстую кишку, где под действием кишечной микрофлоры преобразуется во вторичные желчные кислоты – дезоксихолевую и литохолевую [21]. Высокогидрофобные желчные кислоты, такие как литохолевая и дезоксихолевая, могут способствовать канцерогенезу и стимулировать инвазию клеток рака толстой кишки. Указанные желчные кислоты демонстрируют способность проходить через клеточную мембрану и модулировать сигнальные каскады для онкогенеза в нормальных клетках толстой кишки [22, 23]. В ряде исследований, в том числе на экспериментальных моделях, установлено участие билиарного рефлюкса в возникновении рака желудка и пищевода [24–27]. Высокое содержание холевой и дезоксихолевой кислот в рефлюктате увеличивает пролиферацию клеток и экспрессию циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в эпителиальных клетках пищевода с развитием кишечной метаплазии – ключевого морфологического субстрата пищевода Барретта [28]. Желчные кислоты могут приводить к увеличению экспрессии транскрипционного фактора кишечной дифференциации (CDX2) и интестинального муцина (MUC2) в клетках пищевода Барретта [29]. Воздействие холевой и дезоксихолевой кислот на клеточные линии рака пищевода человека приводило к значительной индукции экспрессии гена ЦОГ-2 и десятикратному увеличению продукции простагландина E2 [30]. Канцерогенные эффекты простагландина E2 связаны с его влиянием на клеточную пролиферацию, подавление механизмов апоптоза и иммунного надзора, а также повышением инвазивности опухолевых клеток [31].

Значение дуоденогастрального рефлюкса в развитии рака желудка

Как показывают результаты клинических и экспериментальных исследований, атрофический гастрит и кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка связаны с феноменом дуоденогастрального рефлюкса [32, 33]. Рефлюкс желчи может приводить к прямому повреждению эпителиальных клеток и межклеточных контактов слизистой оболочки желудка, а также, изменяя pH желудочного содержимого, потенцирует воздействие других повреждающих факторов – кислотного-пептического и *H. pylori*. Длительное воздействие компонентов желчи способствует колонизации *H. pylori* слизистой оболочки тела желудка, приводя к прогрессированию атрофии и кишечной метаплазии [34].

Желчные кислоты, являющиеся основными компонентами дуоденогастрального рефлюкса, могут выступать в качестве канцерогенов в развитии рака желудка [35, 36]. Так, хенодезоксихолевая и дезоксихолевая кислоты связаны с индукцией экспрессии CDX2 и MUC2 [37]. Воздействие хенодезоксихолевой кислоты на клетки рака желудка человека MKN-74 приводит к активации протеинкиназы C и индукции экспрессии ЦОГ-2 в сочетании с увеличением продукции простагландина E2. Кроме того, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) подавляет индуцированную желчными кислотами продукцию простагландина E2, не влияя на экспрессию ЦОГ-2. Изменяя состав и соотношение желчных кислот, УДХК ослабляет индуцированный желчными кислотами синтез простагландина E2 и инвазивность опухоли, не влияя на экспрессию ЦОГ-2 [38]. По данным эпидемиологических исследований, воздействие желчных кислот может вызывать КМ слизистой оболочки желудка [36]. М. Tatsugami

и соавт. установили, что степень атрофии и КМ достоверно положительно коррелировали с концентрацией желчных кислот у пациентов с инфекцией *H. pylori* [37]. Согласно многоцентровому и крупномасштабному поперечному исследованию, проведенному в Японии [39], риск развития КМ был значительно выше у пациентов с высокими концентрациями желчных кислот, независимо от статуса инфекции *H. pylori*. В своем исследовании М. Tatsugami и соавт. [35] показали, что у *H. pylori*-положительных пациентов имеет место значимая корреляция между концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом и степенью атрофии/кишечной метаплазии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, значительная отрицательная связь между концентрацией желчных кислот и выраженностью воспаления. Кроме того, у пациентов с высокой концентрацией желчных кислот в желудочном содержимом встречаемость рака желудка выше, чем у пациентов с низкой концентрацией желчных кислот.

Х. Wang и соавт. [40] в эксперименте на молекулярно-генетическом уровне изучали рак желудка и обнаружили, что желчные кислоты – дезоксихолевая и хенодезоксихолевая в условиях кислой среды желудка вызывают прогрессирование опухоли и активность теломеразы как *in vivo*, так и *in vitro* через механизмы более высокой транскрипции гена с-Мус (регуляторный ген, кодирующий фактор транскрипции и участвующий в механизмах апоптоза и клеточной трансформации) с повышенной экспрессией обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT) на уровне белка и мРНК. В линиях первичных раковых клеток аденокарциномы желудка человека MKN28, MGC803 и SGC7901 те же авторы обнаружили, что 100 мкг дезоксихолевой и хено-

дезоксихолевой кислот в кислой среде желудка активируют с-Мус, что в свою очередь увеличивает экспрессию hTERT, тем самым повышая пролиферативную способность клеток рака желудка [40].

Влияние дуоденогастрального рефлюкса изучали также в когорте пациентов после дистальной резекции желудка, выполненной по поводу язвенной болезни. Клинические проявления, эндоскопические и морфологические изменения не ассоциировались с *H. pylori*, а определялись частотой дуоденогастрального рефлюкса. У пациентов с болевым абдоминальным синдромом и диспепсией рефлюкс выявляли чаще, чем у пациентов без симптомов ($p < 0,05$). У пациентов с хроническим атрофическим гастритом рефлюкс наблюдался чаще, чем у пациентов с нормальной слизистой оболочкой и хроническим поверхностным гастритом ($p < 0,05$), частота рефлюкса у пациентов с атрофией, метаплазией и фовеолярной гиперплазией слизистой оболочки превышала таковую у пациентов без указанных изменений ($p < 0,001$) [41].

Канцеропротективные эффекты урсодезоксихолевой кислоты

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой естественную желчную кислоту, обнаруживаемую в небольших количествах в нормальной желчи человека. Установлено, что УДХК подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в клетках рака толстой кишки

[42–44]. Результаты экспериментальных исследований на животных и клинических наблюдений при язвенном колите показали, что УДХК оказывает цитопротективное действие и снижает риск развития колоректального рака [45–47].

Применение УДХК ассоциируется со снижением частоты рецидивов аденом толстого кишечника у пациентов с первичным билиарным циррозом и более низкой распространенностью колоректального рака у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом [48, 49].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1285 пациентов [50] оценивали эффективность УДХК у пациентов после эндоскопического удаления аденомы толстой кишки. Зафиксировано статистически недостоверное снижение частоты рецидивов аденомы на 12% в группе пациентов, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой, пациенты которой принимали плацебо. При этом на фоне лечения УДХК отмечалось статистически значимое снижение рецидивов аденом с дисплазией тяжелой степени – на 39%.

Получены многообещающие результаты применения УДХК у пациентов с предраковым состоянием желудка. В исследованиях оценивали противовоспалительную, антиоксидантную и цитопротективную активность УДХК. В зависимости от условий, УДХК обладала как про-, так и антиапоптотическими свойствами по

отношению к разным типам клеток, в частности оказывала цитопротективный эффект на эпителиальные клетки, влияла на пролиферацию и апоптотическую и/или аутофагическую гибель опухолевых клеток. Наблюдалось также влияние УДХК на миграцию раковых клеток. Препарат на основе УДХК показал умеренную активность против рака толстой кишки и желудка, был эффективен в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, особенно в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как сорафениб [51, 52].

Заключение

Дуоденогастральный рефлюкс тесно связан со злокачественными новообразованиями и предраковыми состояниями желудка. Нарушение качественного и количественного состава желчных кислот в рефлюктате отражается на состоянии слизистой оболочки желудка. Многофакторное прямое воздействие способствует развитию воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, опосредованное – колонизации *H. pylori* в области тела желудка. Поддержание гомеостаза, элиминация факторов, нарушающих естественные механизмы энтерогепатической циркуляции желчных кислот, а также применение УДХК могут быть эффективны в профилактике рака желудка. Возможности и оценка эффективности конкретных терапевтических подходов требуют дальнейшего детального изучения. ☉

Литература

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136. № 5. P. 359–386.
2. Costamagna G., Cesaro P. Early gastric cancer: detection and endoscopic treatment // Ann. Ital. Chir. 2012. Vol. 83. № 3. P. 183–191.
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade // J. Dig. Dis. 2012. Vol. 13. № 1. P. 2–9.
4. Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федуленкова Л.В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. 2014. № 2 (9). С. 30–36.
5. Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В., Мареева Д.В. и др. *H. pylori* как фактор риска рака желудка: доказательная база и стратегия первичной профилактики // Альманах клинической медицины. 2019. Т. 47. № 6. С. 535–547.

6. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. № 10. P. 1955–1966.
7. Nguyen A., Bouscarel B. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis // *Cell. Signal.* 2008. Vol. 20. № 12. P. 2180–2197.
8. Miyake J.H., Wang S.L., Davis R.A. Bile acid induction of cytokine expression by macrophages correlates with repression of hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. № 29. P. 21805–21808.
9. Han S.I., Studer E., Gupta S. et al. Bile acids enhance the activity of the insulin receptor and glycogen synthase in primary rodent hepatocytes // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. № 2. P. 456–463.
10. Maruyama T., Miyamoto Y., Nakamura T. et al. Identification of membrane-type receptor for bile acids (M-BAR) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 298. № 5. P. 714–719.
11. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. Endocrine functions of bile acids // *EMBO J.* 2006. Vol. 25. № 7. P. 1419–1425.
12. Thomas C., Pellicciari R., Pruzanski M. et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. Vol. 7. № 8. P. 678–693.
13. Watanabe M., Houten S.M., Matakai C. et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation // *Nature.* 2006. Vol. 439. № 7075. P. 484–489.
14. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis // *Annu. Rev. Biochem.* 2003. Vol. 72. P. 137–174.
15. Hofmann A.F. Detoxification of lithocholic acid, a toxic bile acid: relevance to drug hepatotoxicity // *Drug Metab. Rev.* 2004. Vol. 36. № 3–4. P. 703–722.
16. Rizzo G., Renga B., Mencarelli A. et al. Role of FXR in regulating bile acid homeostasis and relevance for human diseases // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 2005. Vol. 5. № 3. P. 289–303.
17. Miwa K., Hasegawa H., Fujimura T. et al. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat // *Carcinogenesis.* 1992. Vol. 13. № 12. P. 2313–2316.
18. Payne C.M., Bernstein C., Dvorak K., Bernstein H. Hydrophobic bile acids, genomic instability, Darwinian selection, and colon carcinogenesis // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2008. № 1. P. 19–47.
19. Reddy B.S., Engle A., Simi B. et al. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 5. P. 1475–1482.
20. Schwingshackl L., Schwedhelm C., Hoffmann G. et al. Food groups and risk of colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2018. Vol. 142. № 9. P. 1748–1758.
21. Di Ciaula A., Wang D.Q.H., Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 13. № 2. P. 157–171.
22. Gadaleta R.M., Garcia-Irigoyen O., Moschetta A. Bile acids and colon cancer: is FXR the solution of the conundrum? // *Mol. Aspects Med.* 2017. Vol. 56. P. 66–74.
23. Kozoni V., Tsioulis G., Shiff S., Rigas B. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 5. P. 999–1005.
24. Attwood S.E., Smyrk T.C., DeMeester T.R. et al. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats // *Surgery.* 1992. Vol. 111. № 5. P. 503–510.
25. Miwa K., Sahara H., Segawa M. et al. Reflux of duodenal or gastroduodenal contents induces esophageal carcinoma in rats // *Int. J. Cancer.* 1996. Vol. 67. № 2. P. 269–274.
26. Miwa K., Hattori T., Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis // *Cancer.* 1995. Vol. 75. № 6. P. 1426–1432.
27. Fein M., Fuchs K.H., Stopper H. et al. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis: analysis of duodenal juice in a rodent model of cancer // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 11. P. 2079–2084.
28. Shirvani V.N., Ouatu-Lascar R., Kaur B.S. et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: ex vivo induction by bile salts and acid exposure // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. № 3. P. 487–496.
29. Tamagawa Y., Ishimura N., Uno G. et al. Bile acids induce Delta-like 1 expression via Cdx2-dependent pathway in the development of Barrett's esophagus // *Lab. Invest.* 2016. Vol. 96. № 3. P. 325–337.
30. Zhang F., Subbaramaiah K., Altorki N., Dannenberg A.J. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2 // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273. № 4. P. 2424.
31. Goodwin J.S., Ceuppens J. Regulation of the immune response by prostaglandins // *J. Clin. Immunol.* 1983. Vol. 3. № 4. P. 295–315.
32. Li D., Zhang J., Yao W.Z. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: a retrospective study // *J. Dig. Dis.* 2020. Vol. 21. № 4. P. 222–229.
33. Dixon M.F., Mapstone N.P., Neville P.M. et al. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia // *Gut.* 2002. Vol. 51. № 3. P. 351–355.
34. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. et al. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019. Vol. 11. № 9. P. 665–678.

35. *Tatsugami M., Ito M., Tanaka S. et al.* Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. Vol. 21. № 11. P. 2101–2107.
36. *Jiang J.X., Liu Q., Zhao B. et al.* Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 143. № 3. P. 409–418.
37. *Xu Y., Watanabe T., Tanigawa T. et al.* Bile acids induce cdx2 expression through the farnesoid x receptor in gastric epithelial cells // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010. Vol. 46. № 1. P. 81–86.
38. *Wu Y.C., Chiu C.F., Hsueh C.T.* The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer // *Cancer Cell. Int.* 2018. Vol. 18. P. 75–83.
39. *Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T. et al.* Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases // *Dig. Endosc.* 2013. Vol. 25. № 5. P. 519–525.
40. *Wang X., Sun L., Wang X. et al.* Acidified bile acids enhance tumor progression and telomerase activity of gastric cancer in mice dependent on c-Myc expression // *Cancer Med.* 2017. Vol. 6. № 4. P. 788–797.
41. *Robles-Campos R., Lujan-Mompean J.A., Parrilla-Paricio P. et al.* Role of *Helicobacter pylori* infection and duodenogastric reflux in the pathogenesis of alkaline reflux gastritis after gastric operations // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1993. Vol. 176. № 6. P. 594–598.
42. *Xia Y., Fang Yu., Zhang H. et al.* Role of Kruppel-like factor 5 in deoxycholic acid-mediated intestinal transdifferentiation of esophageal squamous epithelium // *J. Cancer.* 2019. Vol. 10. № 22. P. 5597–5607.
43. *Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C. et al.* Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome C release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation // *Cell Death Differ.* 1999. Vol. 6. № 9. P. 842.
44. *Rodrigues C.M., Steer C.J.* The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2001. Vol. 10. № 7. P. 1243–1253.
45. *Brasitus T.A.* Primary chemoprevention strategies for colorectal cancer: ursodeoxycholic acid and other agents // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109. № 6. P. 2036.
46. *Lin C.X., Umemoto A., Seraj M.J. et al.* Effect of bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in colostomized F344 rat colon // *Cancer Lett.* 2001. Vol. 169. № 2. P. 121.
47. *Serfaty L., Bissonnette M., Poupon R.* Ursodeoxycholic acid and chemoprevention of colorectal cancer // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2010. Vol. 34. № 10. P. 516–522.
48. *Tung B.Y., Emond M.J., Haggitt R.C. et al.* Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 2. P. 89–95.
49. *Pardi D.S., Loftus E.V., Kremers W.K. et al.* Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 124. № 4. P. 889–893.
50. *Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al.* Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. № 11. P. 846–853.
51. *Goossens J.F., Bailly C.* Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 203. ID 107396.
52. *Рейзис А.Р.* Урсодезоксихолевая кислота и канцеропревенция // *Медицинский совет.* 2019. № 14. С. 39–43.

The Role of Bile Acids in Gastric Carcinogenesis

S.V. Shchelochkov, PhD

Tver State Medical University

Contact person: Sergey V. Shchelochkov, workmedbox@gmail.com

*Stomach cancer is one of the most common cancers in the world. The identification of early forms and precancerous conditions of the stomach is a priority. The etiopathogenetic mechanisms of carcinogenesis have not been studied enough, a close relationship with *H. pylori* infection has been established, the significance of duodenogastric reflux as an independent or mediated factor has not been determined. The article presents modern data on the role of duodenogastric reflux in the development of pathomorphological changes in the gastric mucosa. Ursodeoxycholic acid is considered as one of the possible methods for maintaining and restoring the homeostasis of bile acids and preventing their damaging effects on the gastric mucosa.*

Key words: *bile acids, duodenogastric reflux, stomach cancer, intestinal metaplasia, atrophic gastritis, enterohepatic circulation, ursodeoxycholic acid*

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

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

³ Ильинская больница

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите

А.И. Левченко¹, Ю.В. Осипенко², Ю.А. Кучерявый, к.м.н.^{1, 3},
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1, 2, 4}

Адрес для переписки: Анна Игоревна Левченко, alevchenko914@gmail.com

Для цитирования: Левченко А.И., Осипенко Ю.В., Кучерявый Ю.А., Бордин Д.С. Синдром избыточного бактериального роста и экзокринная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 56–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-56-64

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) характеризуется клиническими проявлениями, сходными с таковыми экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ) при хроническом панкреатите (ХП). Это осложняет дифференциальную диагностику, особенно когда СИБР и ХП сочетаются с ЭНПЖ. СИБР может способствовать развитию мальабсорбции и нарушению пищеварения. В результате возникают диарея, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, отмечаются также вздутие живота и снижение массы тела. Дефицит панкреатических ферментов, злоупотребление алкоголем, прием наркотических анальгетиков для купирования абдоминальной боли, ингибиторов протонной помпы, вызывающих лекарственную гипохлоргидрию, рассматриваются как предикторы ослабления гастродуоденального антибактериального барьера, а следовательно, потенциальные факторы риска развития СИБР при ХП, особенно осложненном ЭНПЖ. Ввиду отсутствия стандартных протоколов и унифицированных методов диагностики нет полной информации о распространенности СИБР при ХП, а имеющиеся данные противоречивы и неоднородны. Тем не менее верификация СИБР при ХП и способы его коррекции требуют дальнейших исследований. Стандартизация методов исследования и интерпретации результатов позволит проводить более специфическое и целенаправленное лечение.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, ингибиторы протонной помпы, синдром избыточного бактериального роста, рифаксимин-а

Общие сведения об экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Первичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ), будучи следствием потери значительной части паренхимы ПЖ, представляет собой закономерное осложнение длительно

существующего хронического панкреатита (ХП). Дефицит поступления липазы в двенадцатиперстную кишку менее 10% от физиологической секреции ПЖ можно условно рассматривать как грань высокого риска панкреатогенной мальабсорбции, что признается патологическим даже

в отсутствие ярко выраженной клинической картины из-за высокого риска мальнутриции [1–3]. Ориентир на клиническую картину мальабсорбции и стеаторею у больных ХП уже давно не считается обоснованным, поскольку такие признаки отмечаются только в отсутствие ограничения жира

в рационе [4]. Игнорирование рекомендации о диагностировании ЭНПЖ у всех пациентов с ХП [5] и объективные сложности выявления начальной ЭНПЖ определяют невысокую вероятность своевременного назначения заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Последствия нелеченой или недостаточно компенсированной ЭНПЖ очевидны: саркопения, дефицит ретинол-связывающего белка, преальбумина, трансферрина, жирорастворимых витаминов и микроэлементов, остеопороз-ассоциированные переломы и др. [5–12]. Адекватная ЗФТ, своевременно назначенная пациентам с мальнутрицией на фоне ХП, позволяет нормализовать нутритивный статус. Это доказывает причинно-следственную связь мальдигестии и мальнутриции [3, 5, 11].

Подходы к лечению пациентов с ЭНПЖ вследствие ХП регламентированы консенсусными документами [6–15]. Показаниями к назначению ЗФТ являются один или более из следующих признаков: тяжелая симптоматическая ЭНПЖ, показатель количества фекального жира > 15 г, фекальная эластаза < 200 мкг/г, аномальные показатели нутритивного статуса. На фоне применения адекватной дозы экзогенных панкреатических ферментов пациенты должны придерживаться диеты с нормальным содержанием жира. Индивидуальный подход к выбору дозы ЗФТ – ключ к успеху лечения ЭНПЖ.

В соответствии с итальянскими [13], австралийскими [14] и американскими [15] клиническими руководствами, рекомендуемое минимальное количество экзогенной липазы составляет не менее 40 000 ЕД липазы на основной прием пищи с постоянным условием приема ферментов во время еды. Предпочтительно использовать микрогранулированные препараты панкреатина с энтеросолюбильным покрытием, что исключает необходимость применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) и улучшает гастродуоденальный транзит вместе с химусом [10].

Механизмы поддержания гомеостаза экологии тонкой кишки

Механизм	Обоснование
Соляная кислота желудка	Большинство попавших в пищу бактерий не могут выжить в кислом содержимом желудка
Панкреатические ферменты	Пищеварительные ферменты проксимального отдела тонкой кишки оказывают агрессивное действие на микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Эффективное переваривание питательных веществ оставляет меньше субстратов для утилизации бактериями
Желчные кислоты	Желчные кислоты действуют как детергенты на поверхности бактериальных мембран
Перистальтика тонкой кишки	Мигрирующий моторный комплекс в составе комплекса неспецифической антимикробной защиты способствует ускорению продвижения содержимого в дистальном направлении в межпищеварительный период
Иммунная система	Иммунитет слизистых оболочек играет важную роль в поддержании стабильной внутрипросветной микробиоты

Как правило, клиническая оценка эффективности ЗФТ основана на регрессе стеатореи, диареи и увеличении массы тела, а также нормализации/улучшении параметров нутритивного статуса. У пациентов с рефрактерностью к стартовому режиму ЗФТ необходима эскалация дозы панкреатина до 75 000–90 000 ЕД липазы на основной прием пищи. Если и в этом случае ответ на лечение отсутствует, к терапевтической схеме добавляют ИПП два раза в день, исключают воздействие вторичных механизмов ЭНПЖ, прежде всего синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) как наиболее частой причины фиаско инициальной и оптимизированной ЗФТ [1, 6–9, 10, 12–14].

Современное представление о СИБР

Тонкая кишка является суровой средой для микробных сообществ вследствие высокой концентрации панкреатических ферментов, желчи и реактивности иммунной системы кишечника (таблица) [16]. Поэтому у большинства здоровых людей бактериальная плотность в тонкой кишке минимальна, но вместе с тем более динамична, поскольку необходимо быстро реагировать на меняющиеся условия среды [17].

СИБР наиболее полно может быть определен как клинический синдром гастроинтестинальных симптомов, вызванный повышенной бактериальной нагрузкой в тонкой кишке, возникшей в следст-

вие обсеменения ее проксимальных отделов условно патогенной микрофлорой верхних отделов пищеварительного тракта и/или ретроградной транслокации микроорганизмов из толстой кишки. Обсеменение более 10^3 – 10^5 КОЕ/мл методом посева аспирата дистальных отделов двенадцатиперстной или тонкой кишки у большинства пациентов является причиной возникновения спектра неспецифических симптомов: метеоризма и флатуленции, урчания, дискомфорта, висцеральной боли, диареи и даже стеатореи, при длительном течении – непреднамеренного снижения массы тела и дефицита жирорастворимых витаминов [18–20], что напоминает проявления мальдигестии и мальабсорбции при ЭНПЖ.

Консенсуса в отношении диагностических критериев СИБР до сих пор достигнуть не удалось. По мнению большинства авторов, при выявлении > 10^5 КОЕ/мл в посевах аспирата из двенадцатиперстной и/или тонкой кишки может быть достоверно установлен избыточный бактериальный рост. Однако, согласно недавнему североамериканскому консенсусу (сопоставление большого объема данных литературы), именно 10^3 КОЕ/мл в аспирате двенадцатиперстной и тощей кишки является диагностическим порогом верификации СИБР.

Следует отметить, что количество бактериальных колоний при СИБР зависит от роста только культивируемых микроорганизмов. К тому

же до настоящего времени получение аспирата из тонкой кишки для верификации СИБР в рутинной практике не используется ввиду трудоемкости, инвазивности, высокой стоимости метода и представляет ценность лишь для клинических исследований [15, 17, 18, 21–23].

Диагностика СИБР

Неспецифичность клинических проявлений СИБР позволяет лишь предполагать его наличие, поскольку симптомы часто маскируются проявлениями основного заболевания. Так, при ведении пациента с ХП у практикующего врача возникают объективные сложности интерпретации клинических данных, когда диарея, стеаторея, снижение массы тела, вздутие живота и висцеральные абдоминальные боли могут быть следствием ЭНПЖ, неадекватно подобранного режима ЗФТ, СИБР или комбинации этих факторов [18, 24]. Необходимо отметить, что СИБР не всегда имеет яркие клинические проявления, тогда как патологические результаты водородного дыхательного теста регистрируются достаточно часто [19, 23].

Лучшим диагностическим методом верификации СИБР признан посев аспирата тонкокишечного содержимого. Он позволяет определить степень тяжести, выявить виды доминирующих бактерий и определить их чувствительность к антибиотикам. Однако проведение исследований резко ограничено в силу множества причин. В частности, соотношение «польза – риск» незначительно по сравнению с трудовыми, экономическими затратами и инвазивностью процедуры. Исследование требует скрупулезного соблюдения алгоритма забора материала, особенно асептики, и его дальнейшего посева на среды. Оснащенность бактериологической службы должна обеспечить проведение культивирования не только аэробов, но и анаэробов, поскольку количество бактериальных колоний зависит лишь от роста культивируемых бактерий.

Крайне важна высокая квалификация врача-эндоскописта и сотрудников бактериологической лаборатории. Необходимо также учитывать, что при изучении тонкокишечного аспирата можно получить информацию исключительно о составе просветной микрофлоры, но не пристеночной. Кроме того, бактериальная контаминация может иметь место дистальнее доступной зоны забора аспирата. В совокупности метод является дорогостоящим, требующим консолидированных коллективных усилий, и ассоциируется с длительным периодом ожидания и вероятностью получения ложноотрицательных результатов.

Таким образом, интестиноскопия с забором аспирата должна применяться только по строгим назначениям с индивидуальным подходом в специализированных диагностических и научно-исследовательских центрах [16, 19, 23–25].

Альтернативный путь диагностики СИБР – применение дыхательных тестов с определением водорода/метана в выдыхаемом воздухе после приема внутрь фиксированного углеводного субстрата, чаще лактулозы. Несмотря на популярность, метод дает косвенное представление о наличии избыточного тонкокишечного бактериального роста. Дыхательные тесты основаны на способности кишечных бактерий ферментировать не метаболизируемые эндогенными ферментными системами вещества с последующей фиксацией их метаболитов (водород/метан) в выдыхаемом воздухе. В норме метаболизм лактулозы осуществляется толстокишечной микрофлорой, поэтому раннее появление ее метаболитов в выдыхаемом воздухе (раньше времени достижения химусом толстой кишки) свидетельствует об избыточном тонкокишечном бактериальном росте. Чувствительность и специфичность дыхательных тестов с использованием лактулозы и глюкозы неоднородны по данным разных исследователей [18, 19, 26–28]. Так, R. Khoshini и соавт. установили, что чувствительность дыхательного теста с лактулозой

при диагностике СИБР варьируется в пределах 31–68%, специфичность – 44–100%. В то же время чувствительность использования глюкозы достигает 20–93%, специфичность – 30–86% по сравнению с бактериальными культурами, полученными из посевов аспиратов тонкого кишечника [28].

Итак, несмотря на прорыв в технологиях и наличие высокой заинтересованности как зарубежных, так и отечественных ученых в проблеме СИБР, диагностические методы его верификации несовершенны, интерпретация результатов не стандартизирована, а использование только одного метода диагностики не всегда способно подтвердить наличие СИБР. Истинная распространенность СИБР как в популяции, так и при ХП, равно как и реальное значение в клинической практике, остаются неизвестными.

Этиология и патогенез СИБР при ХП

Ключевой причиной развития СИБР у пациентов с ХП являются ЭНПЖ и ее последствия с мальабсорбцией питательных веществ. Среди потенциальных причин также рассматриваются перенесенные оперативные вмешательства, инвазивные диагностические мероприятия, употребление алкоголя, дефицит клетчатки в пищевом рационе, прием препаратов, влияющих на моторику кишечника, ИПП, анальгетиков и др. [22]. ЭНПЖ характеризуется снижением объемной продукции панкреатического секрета. В результате формируется несостоятельность дуоденального антибактериального барьера и возникают грубые нарушения в процессе пищеварения, в частности мальабсорбция жиров, служащих питательной средой для микроорганизмов [19]. Среди патогенетических факторов особый интерес представляет влияние приема ИПП как потенциального фактора риска развития СИБР при ХП. Данные литературы по этому вопросу в определенной степени неоднозначны и противоречивы, что связано с различными методиками, используемыми при диагностике СИБР. Сегодня

ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что лекарственная гипохлоргидрия ослабляет физиологический антибактериальный барьер в желудке [19, 23, 29]. За последние пять лет опубликовано несколько метаанализов, в которых убедительно доказан риск СИБР на фоне приема ИПП [29, 30], что в условиях несовершенной ЗФТ и одновременного приема ИПП запускает механизм нарушения пищеварения на фоне прогрессирующего СИБР.

Действительно, в раннем метаанализе, обобщившем результаты 11 исследований (3134 пациента), показано, что у лиц, принимающих ИПП, риск развития СИБР значительно выше (отношение шансов (ОШ) 2,282; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,238–4,205), чем в популяции, не принимающей эти препараты [30]. Эти данные подтверждены в более поздней метааналитической работе, обобщившей данные 19 исследований с общим количеством участников свыше 7000: ОШ выявления СИБР у пациентов, принимавших ИПП, составило 1,71 (95% ДИ 1,20–2,43) [29]. При этом ИПП, в соответствии с международными соглашениями документами, рекомендуют к назначению в качестве вспомогательной терапии у пациентов с ЭНПЖ при рефрактерности к стандартным или удвоенным дозам панкреатина в ходе ЗФТ [5, 7–9, 15]. Однако в клинической практике часто пренебрегают индивидуальным подбором эффективной дозы панкреатина и/или назначают неэффективные таблетированные препараты панкреатина в сочетании с ИПП [4]. Это, с одной стороны, не позволяет судить об истинной эффективности ЗФТ, с другой – существенно повышает риск СИБР.

Частота СИБР при ХП: данные клинических исследований

Недавний крупный систематический обзор и метаанализ девяти исследований Г. Саргузо и соавт. с участием 336 пациентов с ХП показал высокую распространенность СИБР [22]. Анализируя специфику этой работы, важно

отметить, что в метаанализ вошли только исследования с участием взрослых пациентов, когда диагноз ХП был убедительно доказан. Что касается верификации СИБР, относительная немногочисленность проведенных к настоящему моменту исследований предопределила включение в цитируемый метаанализ ряда исследований с варибельным подходом к диагностике. Так, в ряде работ применяли как водородные дыхательные тесты с глюкозой или лактулозой, так и методики посевов аспириата двенадцатиперстной кишки. Авторы отметили, что в исследованиях с использованием дыхательных тестов имели место большая неоднородность протоколов проводимых тестов, варибельность доз использованных различных субстратов, а также варьирование продолжительности исследования и интервалов забора проб для диагностики СИБР. Кроме того, ни в одном из исследований не использовали посев тонкокишечного аспириата. Распространенность СИБР в девяти исследованиях колебалась от 14 до 92% (в среднем – 36%) (95% ДИ 17–60). Шесть исследований с использованием дыхательного теста с глюкозой показали совокупную распространенность – 21,7% (95% ДИ 12,7–34,5). Анализ трех исследований с использованием в качестве субстрата лактулозы продемонстрировал более высокий показатель общей распространенности – 73,3% (95% ДИ 67,4–90,6). ОШ выявления СИБР при ХП оказалось значительно выше, чем в группе контроля (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,6–10,4) [22].

В оригинальной работе К. Кумар и соавт. оценивали распространенность СИБР с использованием дыхательных тестов (субстрат – глюкоза) среди пациентов с идиопатическим и алкогольным ХП. Было обследовано 68 пациентов с ХП, в том числе 22 с алкогольным и 46 – с идиопатическим ХП. 74 здоровых участника исследования составили контрольную группу. СИБР был выявлен у трех (13,6%) пациентов с алкогольной этиологией и семи (15,2%) с иди-

опатическим ХП. У здоровых лиц зарегистрирован один случай бессимптомного СИБР (1,35%) (намного реже, чем при любой этиологической форме ХП). Вероятно, из-за небольшой анализируемой выборки авторам не удалось установить связь риска СИБР с возрастом, полом, индексом массы тела, наличием стеатореи, приемом ЗФТ и анальгетиков [31].

В небольшом исследовании Н.М. Чончубхайр и соавт. оценивали распространенность СИБР у пациентов с ХП и ЭНПЖ. В исследовании приняли участие 35 пациентов с ХП и 31 здоровый субъект. При помощи водородного дыхательного теста с глюкозой в качестве углеводного субстрата СИБР выявлен у 15% пациентов с ХП. В то же время среди здоровых лиц контрольной группы положительных результатов теста не получено. Интересно, что СИБР был наиболее характерен для пациентов с ЭНПЖ, принимавших ИПП в дополнение к ЗФТ, и у пациентов с алкогольной зависимостью [32].

Аналогичные результаты имели место в проведенном А. Therrien и соавт. проспективном исследовании типа «случай – контроль», включавшем 31 пациента с ХП различной этиологии (42% – алкогольной) и 40 здоровых лиц. В качестве метода диагностики СИБР использовался дыхательный тест с лактулозой. 52% пациентов получали ИПП, 51,6% – ЗФТ, 22,6% – наркотические анальгетики. СИБР выявлен у 38,7% пациентов с ХП и 2,5% здоровых лиц ($p < 0,01$) [33]. Таким образом, оценка частоты СИБР при ХП весьма затруднительна и скорее всего зависит от применяемого теста. Более высокие показатели наблюдаются при использовании непрямого водородного дыхательного теста с лактулозой.

Во всех известных исследованиях СИБР у пациентов с ХП выявляли значительно чаще, чем у здоровых лиц. Однако ни в одном из приведенных выше исследований не получено данных, подтверждающих, что СИБР чаще встречается у пациентов, рефрактерных к лечению

ЗФТ и не реагирующих на высокие дозы ЗФТ, несмотря на положения ряда консенсусных документов. Вероятно, это объясняется типом исследования (преимущественно типа «случай – контроль») с низким уровнем надежности полученных результатов и малыми аналитическими выборками. Тем не менее результаты метаанализов показывают, что около трети пациентов с ХП имеют СИБР. Сказанное подтверждает обоснованность прицельного обследования пациентов с ХП и ЭНПЖ на наличие данного синдрома.

Таким образом, пациентов с ХП необходимо обследовать на наличие СИБР независимо от симптомов и ответа на ЗФТ во избежание неправомерного назначения препаратов, корректирующих микробиоту, в частности антибиотиков, в отсутствие избыточного бактериального роста, а также по сути бессмысленного увеличения дозы ферментных препаратов при его наличии [19].

Лечение СИБР при ХП

Согласно данным недавнего метаанализа, устранение СИБР у больных ХП сопровождается клиническим улучшением [22].

Отсутствие до настоящего времени международных стандартизированных алгоритмов лечения СИБР объясняется рядом причин. Во-первых, широкодоступные методы диагностики СИБР, достоверные и объективные биомаркеры наличия синдрома отсутствуют. Во-вторых, вторичность СИБР по отношению к ЭНПЖ затрудняет дифференциальную диагностику. Клиницисты вынуждены оценивать наличие синдрома, основываясь исключительно на клинической симптоматике. Режимы терапии подбираются эмпирически, исходя из данных разрозненных клинических исследований, чаще простых сравнительных и когортных. Практикующие врачи вынуждены разрабатывать эмпирические нестандартизированные алгоритмы лечения пациентов с СИБР [17, 34]. Как при любой патологии желудочно-кишечного тракта, терапевтические мероприятия

должны быть прежде всего направлены на лечение основного заболевания с последующей поддерживающей терапией и коррекцией диеты. В большинстве случаев правильно назначенное лечение препятствует дисбиозу. При наличии достоверных признаков СИБР показана эрадикация условно патогенной флоры с целью восстановления зубиоза [18]. При ХП, осложненном ЭНПЖ, назначают ЗФТ, призванную уменьшить выраженность симптомов мальабсорбции и соответственно привести к регрессу риска СИБР. Предпочтение отдается препаратам панкреатина в форме минимикросфер с энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающим инактивацию липазы под действием соляной кислоты желудка [12]. Дозы препаратов панкреатина для ЗФТ определены в рекомендациях австралийского панкреатического клуба [14], итальянском консенсусном руководстве [7] и американских клинических рекомендациях [15]. Так, минимальная эффективная доза экзогенных ферментов должна составлять 40 000–50 000 ЕД липазы на основной прием пищи. В соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, начальная рекомендуемая доза – 25 000–40 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10 000–25 000 – на промежуточный [7]. Отсутствие положительного эффекта, определяемого резистентностью к терапии, и регресса клинической симптоматики – показания к эскалации дозы, при необходимости до 90 000 ЕД липазы [6, 7, 9, 12, 15]. Нередко в клинической практике пренебрегают персонифицированным подбором ЗФТ, а стойкие симптомы ЭНПЖ (стеаторея, диарея, метеоризм, вздутие, дискомфорт в животе) вынуждают клиницистов назначать антибиотикотерапию эмпирическим путем, по сути основанную лишь на клинической симптоматике, без верификации бактериальных штаммов и определения чувствительности к антибиотикам из-за

отсутствия доступных методов диагностики. Последнее руководство Американского колледжа гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) основано по большей части на условных рекомендациях и низком уровне доказательности. В арсенале практикующих врачей остается небольшой набор антибиотиков, что является краеугольным камнем в терапии СИБР [17].

Поскольку последствия широкого применения антибиотиков носят характер стихийного бедствия (в частности, рост резистентной бактериальной флоры и увеличение частоты регистрации побочных реакций), необходим осторожный подход к назначению антимикробных средств, особенно у больных ХП с внешне-секреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) из-за неустрашимости первичной ЭНПЖ и высокой вероятности рецидивов СИБР. Следует применять только средства с высокой эффективностью (решение проблемы СИБР первым же курсом), отсутствием развития резистентности и зубиотическими эффектами. Такой подход делает эффективным применение повторных курсов (при необходимости). Пожалуй, единственный препарат, удовлетворяющий указанным требованиям, неабсорбирующийся антибиотик рифаксимин-α (Альфа Нормикс). Правда, в литературе в качестве альтернативы часто фигурируют другие препараты, преимущественно системного действия, – метронидазол, цiproфлоксацин, неомицин, доксициклин, амоксициллин клавуланат [17–19], длительные и повторные курсы которыми ассоциируются с рядом проблем. Именно поэтому в клинической практике предпочтение отдается рифаксими́ну-α. В исследованиях препарат продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с другими антибактериальными средствами. Альфа Нормикс эффективно подавляет избыточный рост бактерий в кишечнике за счет необратимого связывания с бета-субъединицей

ДНК-зависимой РНК полимеразы, что приводит к ингибированию синтеза РНК и белков бактерий и способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки [35].

Недавний систематический обзор и метаанализ, обобщившие фактические данные об эффективности и безопасности рифаксимино-α у взрослых пациентов с СИБР, включали 32 исследования (когортные рандомизированные клинические) с участием 1331 пациента. Общий показатель устранения СИБР рифаксимино-α составил 70,8% (95% ДИ 61,4–78,2). Побочные явления зафиксированы в 4,6% случаев [34]. Таким образом, применение рифаксимино-α при СИБР представляется наиболее эффективным и в то же время безопасным.

Не менее важно после эффективного устранения СИБР у больных ХП с ВВПЖ удерживать равновесие микробиоты и профилактировать рецидивы. Тяжелый дефицит панкреатических ферментов и необходимость их постоянного приема нередко ограничивают использование рациональной диеты. Если вопрос недопустимо критичного ограничения жира решен последними консенсусными документами, то вопрос дефицита пищевых волокон в рационе остается открытым. У большинства пациентов наблюдается плохая переносимость продуктов с высоким содержанием клетчатки, что объясняется сорбцией грубыми пищевыми волокнами панкреатических ферментов и снижением эффективности ЗФТ. Как отмечалось выше, длительное обеднение рациона пищевыми волокнами – один из факторов, повышающих риск рецидива СИБР. Анализируя очевидное противоречие, мы приходим к выводу о необходимости оптимизации пищевого рациона больных ХП с ВВПЖ и высоким риском СИБР пищевыми волокнами, которые при этом не обеспечивали бы сорбцию ферментов в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера и не реализовывали бы свои пребиотические свойства в тонкой кишке,

провоцируя развитие СИБР. Настоящим прорывом в данном направлении стала разработка уникального комбинированного препарата с оригинальным названием Фибраксин. В его состав входят два компонента – арабиногалактан и лактоферрин. Арабиногалактан – натуральное растворимое растительное волокно из коры лиственницы. Из-за разветвленной структуры ферментация арабиногалактана по сравнению с другими полисахаридами происходит медленнее, благодаря чему продукты его ферментации – короткоцепочечные жирные кислоты образуются на всем протяжении только толстой кишки, оказывая мощное пребиотическое и нормализующее моторику действие [36]. Второй компонент Фибраксина – лактоферрин – железосодержащий белок, выделенный из коровьего молока. Он входит в группу трансферринов, характеризующихся высоким сродством с ионами железа. Лактоферрин за счет связывания свободного железа в просвете кишечника, необходимого для размножения микроорганизмов, поддерживает антимикробную защиту и местный иммунитет слизистой оболочки кишечника [37, 38].

Заключение

Сходство клинических проявлений СИБР и ЭНПЖ очевидно. Использование ИПП как дополнительной терапии усиления режима ЗФТ должно быть четко обосновано. ИПП следует назначать только при строгих показаниях и рефрактерности к основной терапии. Приоритетной задачей при ЭНПЖ является компенсация недостатка ферментов, что определяется подбором адекватного эффективного режима ЗФТ и соблюдением диеты, прежде всего без ограничения суточного потребления жиров. Дозу ферментов необходимо титровать с учетом индивидуальных особенностей течения ХП, степени тяжести ЭНПЖ, приверженности пациентов лечению. Распространенность СИБР при ХП, осложненном ЭНПЖ, до сих пор остается невыясненной, одна-

ко регистрируется намного чаще, чем у здоровых лиц.

Основная составляющая лечения СИБР – использование антимикробных препаратов для элиминации избыточного количества микроорганизмов из тонкой кишки без грубых изменений микроэкологии толстого кишечника. В идеале выбор подобных средств должен быть основан на выявленных отклонениях в бактериальном составе кишечника, особенностях чувствительности доминирующих бактерий к антибиотикам. Для этого необходимы высокоточные методики диагностики СИБР, из которых приоритетным считается посев аспирата тонкого кишечника. Вследствие высоких трудовых и экономических затрат, а также инвазивности исследование фактически не используется в рутинной практике. Широко применяемые водородные дыхательные тесты дают лишь косвенное представление о степени дисбиотических нарушений в тонкой кишке. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев при СИБР применяется антибиотикотерапия, и основанием для ее назначения является наличие клинических симптомов. В связи с этим рациональный выбор препарата для устранения СИБР (высокая эффективность и безопасность) остается ключевым инструментом клинициста.

Беспрецедентная доказательная база эффективности невсасывающегося кишечного антисептика широкого спектра действия рифаксимино-α, его эубиотические свойства и отсутствие резорбтивного действия эффективно решают проблему СИБР.

Основу противорецидивных мероприятий составляют режим питания, адекватная ЗФТ, минимальное адьювантное назначение ИПП, а также длительное применение препаратов пищевых волокон с реализацией пребиотических свойств только в толстой кишке (арабиногалактан) в комбинации с лактоферрином, обеспечивающим дополнительное антимикробное действие в тонкой кишке. ●

Литература

1. Бордин Д.С., Винокурова Л.В., Дубцова Е.А. и др. Качество жизни больных хроническим панкреатитом с функциональной недостаточностью поджелудочной железы // Доктор.ру. 2014. Т. 91. № 3. С. 54–59.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. и др. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии. Учебно-методическое пособие для врачей. М.: ГКГ МВД России, 2014.
3. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis // J. Nutr. Ther. 2014. Vol. 3. № 3. P. 122–132.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии // Фарматека. 2010. № 12 (206). С. 24–31.
5. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. 2017. Т. 25. № 10. С. 730–737.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 70–97.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 2. С. 54–80.
8. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: этиология хронического панкреатита и диагностика внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Дневник казанской медицинской школы. 2017. Т. 2. № 16. С. 33–38.
9. Lohr J.M., Dominguez-Munoz J.E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5. № 2. P. 153–199.
10. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency // J. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 28. № 4. P. 99–102.
11. Domínguez-Muñoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. 2006. Vol. 55. № 7. P. 1056–1057.
12. Dominguez-Munoz J.E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // Curr. Opin. Gastroenterol. 2018. Vol. 34. № 5. P. 349–354.
13. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 6. P. 381–406.
14. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations // Med. J. Australian. 2010. Vol. 193. № 8. P. 461–467.
15. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 3. P. 322–339.
16. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D. et al. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth // Am. J. Gastroenterol. 2020. Vol. 115. № 2. P. 165–178.
17. Kastl A.J.Jr., Terry N., Wu G., Albenberg L. The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions // Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 9. № 1. P. 33–45.
18. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 88–95.
19. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 3 (116). С. 118–125.
20. Лоранская И.Д., Мулухова Э.В. Состояние микробиоценоза тонкой кишки при хроническом панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 7. С. 48–52.
21. Rao S., Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management // Clin. Trans. Gastroenterol. 2019. Vol. 10. № 10. P. 1–14.
22. Capurso G., Signoretti M., Archibugi L. et al. Systematic review and meta-analysis: small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis // United European Gastroenterol. J. 2016. Vol. 4. № 5. P. 697–705.
23. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 5. С. 63–68.



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

 **Рифаксимин-α (альфа) — кристаллическая форма рифаксимина с минимальным всасыванием¹**



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07 AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена *groV*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрации в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимина у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. Лечение печёночной энцефалопатии: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. Профилактика постоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хроническое воспалительное заболевание кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>

24. Franco D., Disbrow M., Kahn A. et al. Duodenal aspirates for small intestine bacterial overgrowth: yield, ppis, and outcomes after treatment at a tertiary academic medical center // Gastroenterol. Res. Pract. 2015.
25. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кулыгина Ю.А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста // Медицинский совет. 2016. № 9. С. 70–74.
26. Rezaie A., Buresi M., Lembo A. et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American Consensus // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112. № 5. P. 775–784.
27. Kurdi B., Babar S., Iskandarani M. et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Clin. Trans. Gastroenterol. 2019. Vol. 10. P. 1–12.
28. Khoshini R., Dai S.-C., Lezcano S., Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth // Dig. Dis. Sci. 2008. Vol. 53. № 6. P. 1443–1454.
29. Su T., Lai S., Lee A. et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth // J. Gastroenterol. 2018. Vol. 53. № 1. P. 27–36.
30. Lo W.-K., Chan W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 11. № 5. P. 483–490.
31. Kumar K., Ghoshal U., Srivastava D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis // Pancreatol. 2014. Vol. 14. № 4. P. 280–283.
32. Chonchubhair H., Bashir Y., Dobson M. et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // Pancreatol. 2018. Vol. 18. № 4. P. 379–385.
33. Therrien A., Bouchard S., Sidani S., Bouin M. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth among chronic pancreatitis patients: a case-control study // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2016.
34. Gatta L., Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 604–616.
35. Calanni F., Renzulli C., Barbanti M., Viscomi G.C. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity // J. Antibiot. (Tokyo). 2014. Vol. 67. № 9. P. 667–670.
36. Dion C., Chappuis E., Ripoll C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials // Review Nutr. Metab. (Lond.). 2016. Vol. 13. ID 28.
37. Wakabayashi H., Oda H., Yamauchi K., Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections // Infect. Chemother. 2014. Vol. 20. № 11. P. 666–671.
38. Kanwar J.R., Roy K., Patel Y. et al. Multifunctional iron bound lactoferrin and nanomedicinal approaches to enhance its bioactive functions // Molecules. 2015. Vol. 20. № 6. P. 9703–9731.

Excessive Bacterial Growth Syndrome and Exocrine Pancreatic Insufficiency in Chronic Pancreatitis

A.I. Levchenko¹, Yu.V. Osipenko², Yu.A. Kucheryavy, PhD^{1,3}, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,4}

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

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

³ Ilyinsky Hospital

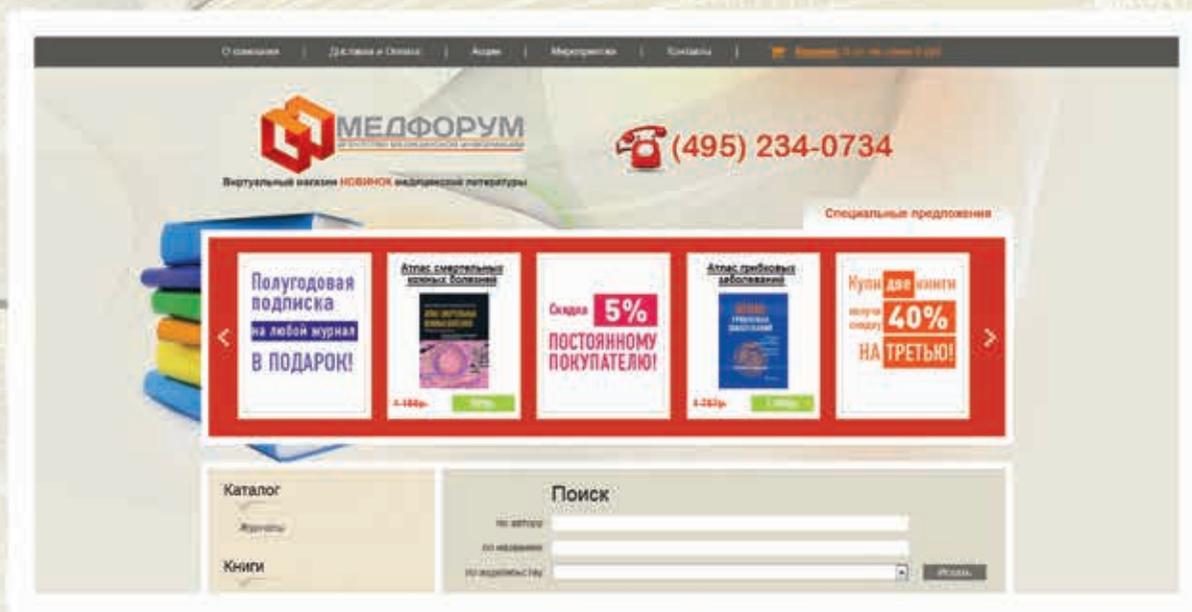
⁴ Tver State Medical University

Contact person: Anna I. Levchenko, alevchenko914@gmail.com

Bacterial overgrowth syndrome (BOS) is characterized by clinical symptoms similar to those of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in chronic pancreatitis (CP). This phenomenon complicates differential diagnosis, especially when BOS and CP combined with EPI. BOS can contribute to the development of malabsorption and impaired digestion. As a result, it occurs diarrhea, steatorrhea, the lack of fat-soluble vitamins, as well as bloating and weight loss can be noticed. Pancreatic enzyme deficiency, alcohol abuse, use of narcotic analgesics to relieve abdominal pain, and proton pump inhibitors (PPIS) that cause drug hypochlohydria are predictors of the weakening of the gastroduodenal antibacterial barrier, and therefore potential risk factors for the development of BOS in CP, especially complicated by EPI. The lack of standard protocols and unified diagnostic methods does not provide the complete picture of the incidence of BOS in CP, and the available data are contradictory and heterogeneous. However, the verification of BOS in CP and way to correct it requires further research. Standardization of research methods and interpretation of results will allow implementing more specific and targeted treatment.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, proton pump inhibitors, bacterial overgrowth syndrome, rifaximin-α

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника

О.В. Гаус, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф., Д.В. Попелло

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Гаус, gaus_olga@bk.ru

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А., Попелло Д.В. Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 66–73.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-66-73

Пшеница является неотъемлемой частью пищевого рациона многих людей во всем мире. Польза от употребления продуктов из пшеницы очевидна. В то же время эти продукты могут ассоциироваться с развитием ряда заболеваний. Спектр глютен-ассоциированной патологии включает целиакию, аллергию на пшеницу и глютеночувствительность, не связанную с целиакией (ГЧНЦ). Клинические симптомы глютен-ассоциированной патологии схожи с таковыми при синдроме раздраженного кишечника (СРК), что нередко затрудняет выбор тактики ведения пациентов. В настоящее время диагностика целиакии и аллергии на пшеницу не вызывает затруднений, тогда как ГЧНЦ остается диагнозом исключения ввиду отсутствия специфичных биомаркеров и стандартизированных методов исследования. Многие пациенты с СРК считают себя глютен-чувствительными, на фоне безглютеновой диеты у них снижается выраженность симптомов. Скорее всего именно ГЧНЦ имеет место у гетерогенной группы пациентов с СРК. При этом вопрос, связано ли развитие симптомов в данном случае с собственно глютенем или другими компонентами пшеницы, такими как неглютеновые белки и FODMAP, остается спорным.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диета, целиакия, глютеночувствительность, не связанная с целиакией, аллергия на пшеницу, глютен, фруктаны, галактаны, FODMAP

Выращивание зерновых культур вошло в жизнь человека около 10 000 лет назад и постепенно приобрело глобальные масштабы. В настоящее время злаки являются важной составляющей рациона многих людей во всем мире и обеспечивают более 50% суточного потребления калорий. С продовольственной точки зрения наиболее распространены зерновыми культурами считаются пшеница, кукуруза, рис. При этом возможность получать высокие урожаи в широком диапазоне географических условий (от 67° се-

верной широты в Скандинавии до 45° южной широты в Аргентине) сделала пшеницу основным источником питания в конце 20-го столетия на фоне экспоненциального роста мирового населения. Интересен и тот факт, что аналогичная тенденция наблюдается во многих странах Азии, Ближнего Востока и Северной Африки, где традиционно отдавалось предпочтение рису [1, 2].

Высокое потребление пшеницы объясняется не только хорошей адаптивностью культуры к условиям окружающей среды, но и свойствами

самого зерна, которые позволяют перерабатывать его для приготовления разнообразных продуктов питания. Хлеб, хлебобулочные и макаронные изделия на основе пшеницы вносят существенный вклад в потребление белка, пищевых волокон, минералов (особенно железа, цинка и селена), витаминов [2].

Зерно пшеницы состоит из углеводов (60–65%), липидов (1–2%), белков (10–14%) и воды (рис. 1). Среди углеводов 80% приходится на долю крахмала, 20% составляют неперевариваемые олигосахариды – фруктаны и галактаны. Глютен представлен сложной смесью различных белков, которые разделяют на структурные – глютеины и запасные – глиадины (пролины). Глютеины встречаются в двух формах – фракциях с высокой и низкой молекулярной массой, глиадины – в виде альфа-, бета-, омега- и гамма-глиадинов. По своей химической структуре глютен пшеницы очень похож на белки ржи (секалин) и ячменя (гордеин). Не случайно термин «глютен» в медицинской литературе часто используется как общий термин для обозначения белков этих злаков. Пшеница также содержит неглютеновые белки – ингибиторы амилазы и трипсина (АТИ) [3].

Несмотря на многие полезные свойства продуктов из пшеницы, их употребление может быть ассоциировано с развитием целиакии, аллергии на пшеницу и глютеночувствительности, не связанной с целиакией (ГЧНЦ) (таблица). Согласно данным отдельных эпидемиологических ис-

следований, распространенность глютен-ассоциированной патологии в популяции достигает 5–6%, причем истинная распространенность может быть намного выше [4, 5].

Клинические проявления глютен-ассоциированной патологии представлены широким спектром симптомов как со стороны пищеварительного тракта, так и со стороны других органов и систем. Как правило, такие симптомы связаны с употреблением в пищу продуктов из пшеницы и исчезают на фоне безглютеновой диеты. Основными жалобами пациентов с глютен-ассоциированной патологией являются абдоминальная боль, повышенное газообразование и нарушение стула. Указанные симптомы схожи с таковыми при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [6–8]. В действующих национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению СРК предусмотрено проведение скрининга на целиакию у пациентов с преобладанием диареи или смешанным вариантом нарушения кишечной моторики [6, 8–10]. Однако очевидно, что этого не всегда достаточно, поскольку, во-первых, спектр заболеваний, ассоциированных с глютеном, не ограничивается целиакией, а во-вторых, серологические маркеры целиакии не обладают абсолютной чувствительностью и специфичностью. В статье представлены имеющиеся в современной литературе сведения о глютен-ассоциированной

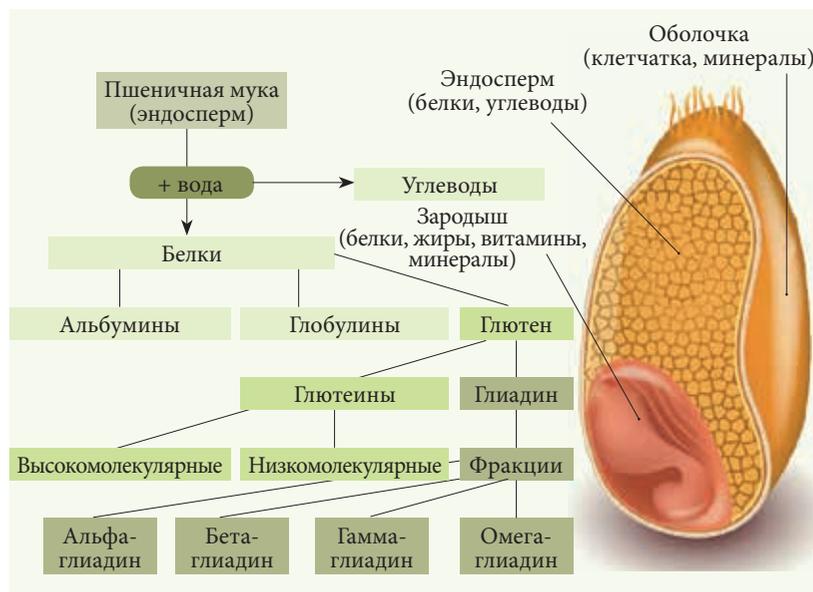


Рис. 1. Структура зерна пшеницы

патологии на примере пациентов с синдромом раздраженного кишечника и возможных способах дифференциальной диагностики данных состояний в реальной клинической практике.

Целиакия

Целиакия представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которая возникает в ответ на употребление глютена у генетически предрасположенных лиц. 95% пациентов с целиакией имеют специ-

фическую генетическую восприимчивость, которая связана с генами основного комплекса гистосовместимости (HLA) DQ2 и/или DQ8 [5, 11]. Глютен плохо ферментируется в пищеварительном тракте человека. Глютелины и глиадины подвергаются частичному пищеварению в верхних отделах пищеварительного тракта, в результате чего образуются различные нативные пептиды, устойчивые к действию эндогенных протеаз [3]. При употреблении пациентом с целиакией глютен-содержащего продукта непереваренные глютеиновые пептиды проникают в подслизистую оболочку

Сравнительная характеристика глютен-ассоциированных заболеваний

Характеристика	Целиакия	Аллергия на пшеницу	Глютеиновая чувствительность, не связанная с целиакией
Заболеваемость	1%	1%	0,6–6%
Генетическая предрасположенность	В 95% HLA-DQ2 и HLA-DQ8	В 100% атопия	В 50% HLA-DQ2 и HLA-DQ8
Патогенетические механизмы	Аутоиммунная реакция в ответ на поступление глютена	IgE-зависимая реакция на «пшеничные» аллергены	Аутоиммунная реакция в ответ на поступление глютена
Антитела в сыворотке крови	tTG, EMA, DGP, AGA IgA и в меньшей степени IgG	IgE к пшенице, IgE к омега-5-глиадину, IgE к АТІ (в случае анафилаксии), в 25% AGA IgG	В 50% AGA IgA
Гистологические изменения	Marsh I–IV	Marsh 0, I, II	Marsh 0–I
Атрофия слизистой	Присутствует	Может присутствовать	Отсутствует
Симптомы	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные
Время появления симптомов после употребления глютена	Дни/недели	Минуты/часы	Часы/дни
Необходимость соблюдения безглютеновой диеты	Пожизненно	Индивидуально, в среднем около 6 лет, при анафилаксии – пожизненно	Неизвестно
Смертность	Повышается	Повышается	Неизвестно

Примечание. tTG – тканевая трансглутаминаза. EMA – эндомизиальные антитела. AGA – антиглиадиновые антитела. DGP – дезаминированный глиадиновый пептид. АТІ – ингибиторы трипсина. Ig – иммуноглобулины классов А, G, E. HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

тонкой кишки, где подвергаются деаминации ферментом трансглутаминазой 2, также известной как тканевая трансглутаминаза (tTG). Деаминированные глютеносые пептиды характеризуются высоким сродством с молекулами HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, в результате чего происходит активация Т-лимфоцитов [12, 13]. В свою очередь из активированных Т-клеток высвобождается большое количество провоспалительных цитокинов (интерферон гамма, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 2), которые повреждают энтероциты и приводят к поражению кишечника, типичному для целиакии (рис. 2) [12].

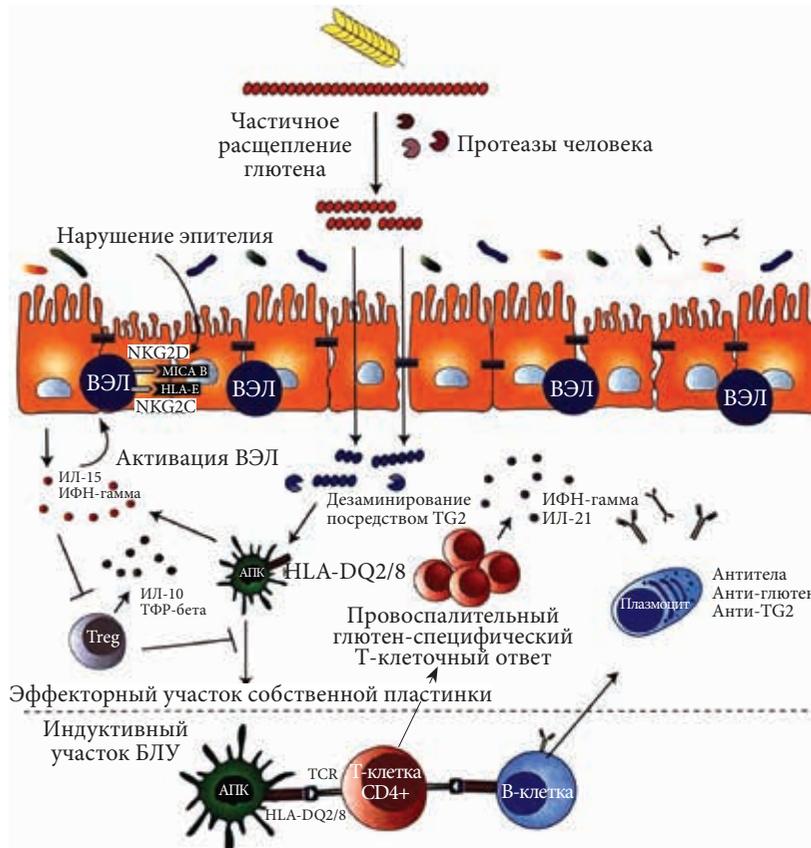
Глобальная распространенность целиакии составляет приблизительно 1% и продолжает неуклонно расти, что может быть связано не только с повышением потребления продуктов из пшеницы в связи с переходом на западный стиль жизни, но и

с более высоким содержанием глютена в зернах современных сортов пшеницы, полученной в результате селекции [14]. Кроме того, изменение технологии приготовления хлебобулочных и кондитерских изделий, в частности, за счет сокращения времени брожения теста также привело к увеличению доли глютена в конечном продукте [13, 14].

Самая высокая распространенность целиакии в мире (5,6%) зарегистрирована среди африканского населения, проживающего в Западной Сахаре [1, 2]. Ранее целиакия считалась болезнью детского возраста. Сегодня имеются сведения о дебюте заболевания во всех возрастных группах. В 20% случаев диагноз впервые выставляется лицам, достигшим 60 лет. Спектр клинических проявлений целиакии достаточно широк и варьируется от классической формы с типичными гастроинтестинальными жалобами в виде диареи, абдоминальной боли, вздутия живота, стеатореи,

потери веса и признаков синдрома мальабсорбции до атипичной формы с преобладанием внекишечных симптомов, таких как усталость, анемия, остеопороз, герпетиформный дерматит, неврологические расстройства, депрессия, бесплодие и гипоплазия зубной эмали. Симптомы могут проявляться во всевозможных сочетаниях и различной степени выраженности, тогда как у ряда пациентов вообще отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Целиакия может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями – сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Аддисона, системной красной волчанкой [4, 5, 12]. Имеются также данные о повышении риска развития лимфомы и, как следствие, общей смертности в популяции больных целиакией [1, 12].

Нередко клинические симптомы у пациентов с целиакией соответствуют диагностическим критериям СРК. В ряде исследований показано, что распространенность целиакии среди лиц, у которых изначально диагностировали СРК, варьируется от 0 до 31,8%, но в большинстве случаев, по-видимому, находится в пределах 0,4–4,7% [15, 16]. На основании этих результатов многие научные сообщества рекомендовали исключать целиакию у всех больных с подозрением на СРК в случае преобладания диареи (СРК-Д) или смешанным вариантом нарушения моторики. В качестве скрининга на целиакию предложено проводить серологическое тестирование с определением антител иммуноглобулина (Ig) класса А или G к тканевой трансглутаминазе (tTG) и деаминированному глиадиновому пептиду (DGP), обладающих наиболее высокой чувствительностью и специфичностью [6, 17, 18]. Нередко у пациентов при положительном результате на tTG наблюдается отрицательный результат на DGP или наоборот, что увеличивает время установления диагноза от начала появления симптомов, которое при целиакии составляет от 5,1 до 11,7 года. Антиглиадиновые антитела (AGA) имеют хорошую чувствительность, но низкую специфичность в отношении целиакии. AGA обнаруживаются



Примечание. ВЭЛ – внутриэпителиальный лимфоцит. ИЛ – интерлейкин. ИФН – интерферон. TG2 – трансглутаминаза 2. ТФР – трансформирующий фактор роста. АПК – антигенпрезентирующая клетка. БЛУ – брыжеечный лимфатический узел.

Рис. 2. Патогенез целиакии

у 12–15% здоровых лиц и 5–17% пациентов с СРК, не вызывая при этом никаких клинических проявлений [4, 18, 19]. Для подтверждения диагноза следует провести эндоскопическое исследование со взятием биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Типичными морфологическими признаками целиакии являются гиперплазия крипт и атрофия ворсинок тонкой кишки [5, 18]. Единственный метод лечения целиакии – строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты, которая подразумевает отказ от продуктов из пшеницы, ржи и ячменя [5, 18]. Интересно, что у некоторых пациентов с целиакией, соблюдающих строгую безглютеновую диету, сохраняются СРК-подобные симптомы. По имеющимся данным, 20–38% пациентов с целиакией на фоне безглютеновой диеты предъявляют жалобы, соответствующие Римским критериям СРК [1, 3]. Несмотря на соблюдение безглютеновой диеты, у пациентов с целиакией, у которых сохраняются СРК-подобные симптомы, качество жизни более низкое, чем у тех, у кого симптомы контролируются диетой [20]. Было высказано предположение, что у части пациентов целиакия и СРК могут сосуществовать. Тем не менее более вероятно, что у ряда пациентов с целиакией даже на фоне безглютеновой диеты сохраняется воспаление слабой степени активности, подобное таковому при постинфекционном СРК (ПИ-СРК) [21].

Аллергия на пшеницу

Аллергия на пшеницу обусловлена IgE-опосредованной аллергической реакцией на белки пшеницы и нередко схожих с нею злаков – ячменя и ржи [2, 3]. Спектр белков пшеницы, которые могут быть вовлечены в развитие аллергической реакции, достаточно широк и охватывает глиадины, глютеины, серпины, тиореоксин, агглютинин и АТГ [22]. Употребление продуктов из пшеницы приводит к появлению типичных признаков пищевой аллергии, включая кожные, гастроинтестинальные и респираторные симптомы. Аллергия на пшеницу также может проявляться в форме профессиональной бронхиальной астмы (астмы пекаря), аллергического ринита, контактной

крапивницы и тяжелых проявлений аллергии, вплоть до анафилаксии [23]. Распространенность аллергии на пшеницу во всех ее формах составляет приблизительно 4%, среди детей достигает 2–9% [24]. У детей аллергия на пшеницу обычно наблюдается в сочетании с атопическим дерматитом. У взрослых наиболее распространенной формой пищевой аллергии на пшеницу считается связанная с физической нагрузкой анафилаксия, когда симптомы возникают после употребления пшеницы. Гастроинтестинальные симптомы обычно слабо выражены и представлены диареей и вздутием живота [23]. Аллергия на пшеницу диагностируется на основании выявления повышенного уровня специфического IgE к компонентам пшеницы. Скарификационные или провокационные пробы в связи с риском развития тяжелых осложнений в настоящее время используются редко. Единственный способ лечения аллергии на пшеницу, как и при целиакии, – строгая безглютеновая диета, исключающая употребление белков, содержащихся в пшенице, ячмене и ржи [22].

Глютеновая чувствительность, не связанная с целиакией

ГЧНЦ определяется как синдром, характеризующийся различными кишечными и внекишечными симптомами после приема глютен-содержащих продуктов у лиц без целиакии или аллергии на пшеницу [25]. Данный термин считается несколько спорным из-за того, что глютен, вероятно, не единственный белок, участвующий в развитии симптомов. Нередко в литературе вместо термина ГЧНЦ используются другие: непереносимость глютена, непереносимость пшеницы, нецелиакийная чувствительность к глютену. Общая распространенность ГЧНЦ в популяции неизвестна. Причин несколько. Во-первых, многие люди самостоятельно отказываются от продуктов, содержащих глютен. При этом часть из них просто следуют моде, не имея на то клинических показаний, а часть, напротив, отмечает симптомы при употреблении глютена, но не обращаются к врачу для исключения другой глютен-ассоциированной

патологии [18, 26]. Во-вторых, в настоящее время отсутствуют единые унифицированные подходы к диагностике ГЧНЦ. Предполагается, что лиц с ГЧНЦ значительно больше, чем тех, кому поставлен диагноз целиакии или аллергии на пшеницу [15, 21, 26]. ГЧНЦ, по-видимому, охватывает часть населения в диапазоне от 0,6 до 13% и чаще встречается у женщин молодого возраста [27].

Несмотря на то что ГЧНЦ получила широкое признание только в последнее время, впервые данный феномен был описан в журнале Lancet еще в 1978 г. [28]. А. Ellis и В. D. Linaker описали клиническую историю 43-летней женщины, которую в течение двух лет беспокоили диарея, абдоминальная боль и вздутие живота. Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, включая морфологическую оценку состояния кишечника, находились в пределах нормы. Неоднократные курсы проводимой симптоматической терапии с применением спазмолитиков, антибиотиков и даже транквилизаторов не давали стойкого положительного эффекта. Пациентке эмпирически была рекомендована безглютеновая диета. Диарея прекратилась в течение четырех дней, позже уменьшились проявления других симптомов. При повторном введении в рацион глютен-содержащих продуктов симптомы сразу же возобновлялись. Первое клиническое исследование, свидетельствующее о положительном эффекте безглютеновой диеты в купировании абдоминальной боли и диареи у восьми пациенток с отсутствием целиакии, было опубликовано в 1980 г. [29].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе ГЧНЦ, в настоящий момент полностью не раскрыты, за исключением отсутствия типичных иммунологических или аллергических реакций и очевидного повреждения кишечника, характерных для целиакии и аллергии на пшеницу. Сообщается, что около 50% лиц с ГЧНЦ имеют генотипы HLA-DQ2/HLA-DQ8 [27]. Примерно у 50% пациентов с ГЧНЦ в сыворотке крови обнаруживаются AGA IgA, но, как упоминалось ранее, они не являются специфичными [30]. У пациентов с ГЧНЦ имеет место повышенная

продукция гена, регулирующего синтез белка плотных контактов клаудина 4, связанная со снижением T-регуляторных клеток, а также повышенная экспрессия Toll-подобного рецептора 2. Эти механизмы подтверждают, что в развитии ГЧНЦ важную роль играет врожденный иммунитет без участия адаптивного иммунитета в отличие от целиакии [31].

Высказывается предположение, что триггерами развития ГЧНЦ помимо глютена могут быть неглютеновые белки (АТІ), а также ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы (FODMAP), содержащиеся в пшенице, ячмене и ржи [32].

Опубликованный E. Lionetti и соавт. в 2017 г. метаанализ 11 рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований, оценивающих эффект повторного введения глютена у пациентов с подозрением на ГЧНЦ, показал, что истинная распространенность ГЧНЦ после провокации намного ниже, а процент рецидивов симптомов в группе глютена сопоставим с таковым в группе плацебо [33]. Эти результаты подтверждаются данными еще одного метаанализа J. Molina-Infante, A. Carroccio, согласно которому только у 16% пациентов с ГЧНЦ наблюдаются симптомы, специфичные для глютена, а 40% из этих пациентов имеют симптомы, похожие на эффект плацебо [34].

Впервые концепция о том, что положительный эффект безглютеновой диеты при ГЧНЦ действительно обусловлен изъятием пшеницы в целом, а не глютена, была выдвинута P. Nijeboer и соавт. в 2013 г. [35]. Одновременно с этим J.R. Biesiekierski и соавт. в перекрестном плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с СРК-подобными симптомами, соблюдавших безглютеновую диету, установили, что данные симптомы не усугубляются при введении глютена, а уменьшаются при сокращении потребления продуктов с высоким содержанием FODMAP [36].

FODMAP представляют собой ферментируемые и плохо усваиваемые углеводы с короткой цепью. Продукты с высоким содержанием FODMAP имеют повышенную концентрацию фруктозы (яблоки, груши), лактозы (молоко и молочные продукты),

фруктанов и фруктоолигосахаридов (пшеница, рожь, ячмень, лук, чеснок), полиолов (искусственные подсластители, сорбит), галактоолигосахаридов (бобовые, капуста). FODMAP не перевариваются и медленно абсорбируются в тонкой кишке, при этом обладают осмотической активностью, увеличивают содержание внутрипросветной жидкости. Поступая в толстую кишку, FODMAP подвергаются бактериальной ферментации, в результате чего образуется большое количество газа, который способствует растяжению стенки кишки и, как следствие, возникновению гастроинтестинальных симптомов [23, 32, 37]. Исследования *in vivo* и *in vitro* позволяют предположить, что АТІ пшеницы также могут быть триггерами врожденного иммунного ответа посредством активации Toll-подобного рецептора 4 на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках тонкой кишки, что в конечном итоге способно привести к воспалению низкой степени активности и развитию ГЧНЦ [38].

АТІ представляют собой группу из пяти (или более) гомологичных низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу в кишечнике. Как известно, АТІ являются основной причиной развития аллергии при так называемой бронхиальной астме пекарей и могут ухудшать симптомы у пациентов с уже имеющимися аутоиммунными заболеваниями. Глютен составляет 80–90% общего белка в пшенице, в то время как на долю АТІ приходится не более 2–4%. При среднем потреблении пшеничной муки (150–250 г/сут) количество поступающих в организм АТІ не превышает 0,5–1 г. В эндосперме зерна пшеницы АТІ сосуществуют с сетью глютенных белков. Поэтому продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ [4, 35, 39]. Для подтверждения роли АТІ в развитии ГЧНЦ необходимы дополнительные исследования.

Клинические проявления ГЧНЦ схожи с таковыми при СРК. Пациенты с ГЧНЦ часто предъявляют жалобы на абдоминальную боль, вздутие живота, изменение привычной деятельности кишечника (диарея, запор, чередование запора и диареи), а также различные внекишечные симптомы, включая головную боль, фибромиал-

гию, усталость, беспокойство, снижение внимания, боль в суставах, нарушение сна, депрессию, кожную сыпь и дерматит [25, 27, 30]. Внекишечные симптомы не связаны с известными механизмами действия FODMAP. Скорее всего они объясняются специфической реакцией на глютен [25, 27, 32]. Время появления симптомов после употребления глютен-содержащих продуктов обычно составляет от нескольких часов до нескольких дней [30].

Связь между ГЧНЦ и психоневрологическими расстройствами опосредована нарушением взаимодействия по оси «мозг – кишечник», где ключевая роль отводится повышенной кишечной проницаемости, когда глютеносвязывающие пептиды с кровотоком пересекают гематоэнцефалический барьер и негативно влияют на эндогенную опиоидную систему [30]. Взаимодействуя с опиоидными рецепторами головного мозга, глютеносвязывающие пептиды изменяют процессы нейротрансмиссии или запускают активацию иммунных клеток с развитием нейровоспаления. Имеются данные, что глютен может быть связан с депрессией, снижая выработку серотонина в кишечнике. Однако механизмы этого остаются неясными [40].

Из-за отсутствия специфических биомаркеров или морфологических критериев диагноз ГЧНЦ в настоящее время базируется прежде всего на субъективном мнении пациента о связи симптомов с употреблением глютен-содержащих продуктов при исключении целиакии и аллергии на пшеницу [27, 30]. Важно исключать целиакию, когда пациент еще не соблюдает безглютеновую диету [1, 5].

В октябре 2014 г. в г. Салерно (Италия) состоялась 3-я международная встреча экспертов по глютен-зависимой патологии для выработки консенсуса по диагностике ГЧНЦ. Наиболее обоснованным диагностическим подходом было признано тщательное стандартизированное наблюдение пациента на фоне исключения и последующего введения глютена в рацион питания. Диагноз подтверждается, когда у пациента на фоне отмены глютена отмечается улучшение по трем основным симптомам по крайней мере на 30% [30].

Для лечения пациентов с ГЧНЦ конкретных рекомендаций не существует. Как правило, рекомендуется безглютеновая диета. Однако очевидно, что индивидуальные уровни толерантности к глютену могут широко варьироваться [39].

Дискутабельным остается вопрос о продолжительности безглютеновой диеты. Следует отметить, что длительное соблюдение безглютеновой диеты без контроля специалиста может привести к дефициту потребления клетчатки и микронутриентов – тиамина, фолата, витамина А, магния, железа и кальция [41]. Нередко пациентам с ГЧНЦ назначают диету с низким содержанием FODMAP, которая также может привести к недостаточному потреблению пищевых волокон и кальция. Кроме того, ограничение поступления фруктанов и галактанов, обладающих пребиотическими свойствами, может изменить состав кишечной микробиоты и спровоцировать развитие гастроинтестинальных симптомов [23, 32].

Около 84% пациентов с СРК сообщают о связи симптомов с приемом определенных продуктов, а пищевая непереносимость рассматривается в качестве одного из ключевых факторов патогенеза заболевания [6–8, 42, 43]. M.I. Vazquez-Roque и соавт. в 2013 г. продемонстрировали, что гастроинтестинальные симптомы могут быть вызваны глютен у больных СРК-Д [16]. У пациентов с СРК-Д при употреблении глютен-содержащих продуктов отмечалось большее количество дефекаций, чем когда они придерживались безглютеновой диеты. При этом ухудшение симптомов было наиболее заметным у лиц с выявленным гаплотипом HLA-DQ2/HLA-DQ8. Пациенты, употреблявшие глютен, имели пониженную экспрессию *zonula occludens 1* и более высокую проницаемость слизистой оболочки кишечника.

Последующие исследования также подтвердили, что ограничение потребления глютен-содержащих продуктов в течение 4–8 недель уменьшает кишечную проницаемость и количество дефекаций у пациентов с СРК-Д [3]. A. Fritcher-Ravens и соавт. с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии продемонстриро-

вали увеличение расстояния между эпителиоцитами тонкой кишки после употребления глютена у 13 из 22 пациентов с СРК, у которых целиакия и аллергия на пшеницу были исключены. Кроме того, все пациенты, включенные в исследование, сообщили о длительном (более 12 месяцев) улучшении самочувствия на фоне безглютеновой диеты [44].

Современные данные свидетельствуют о том, что симптомы СРК улучшаются на фоне безглютеновой диеты примерно у половины пациентов. Однако механизмы, лежащие в основе благоприятного эффекта безглютеновой диеты при СРК, связаны в большей степени не с уменьшением количества глютена, а со снижением потребления FODMAP в составе продуктов, содержащих глютен (пшеница, рожь, овес). Показано, что диета с низким содержанием FODMAP уменьшает симптомы СРК в 80% случаев [3, 47]. Содержание фруктанов в 100 г безглютенового хлеба (из риса или кукурузы), хлеба из белой пшеничной муки и хлеба из спельтовой муки составляет 0,19, 0,68 и 0,14 г соответственно. Кроме того, в отличие от пшеницы спельтовая мука содержит на 16% меньше белка (в основном глютена). Высока вероятность, что углеводные компоненты пшеницы чаще вызывают симптомы при СРК. Поэтому именно продукты из спельты представляются лучшей альтернативой пшенице по сравнению с безглютеновой диетой, которая широко используется пациентами с СРК [45, 46].

Заключение

Клинические проявления заболеваний, ассоциированных с глютенем, представлены широким спектром симптомов как со стороны пищеварительного тракта, так и со стороны других органов и систем. Как правило, такие симптомы связаны с употреблением в пищу продуктов из пшеницы, ячменя или ржи и купируются на фоне безглютеновой диеты. Основными жалобами пациентов с глютен-ассоциированной патологией являются абдоминальная боль, повышенное газообразование и нарушения стула, сходные с таковыми при СРК. Применение основанных на симптомах Римских

критериев диагностики функциональных гастроинтестинальных расстройств может привести к тому, что глютен-ассоциированная патология будет расценена как СРК.

В действующих рекомендациях по диагностике и лечению СРК у пациентов с преобладанием диареи или смешанного варианта нарушения стула подчеркивается целесообразность проведения серологического скрининга на целиакию. Однако в настоящее время спектр глютен-ассоциированных заболеваний расширился и помимо целиакии включает аллергию на пшеницу и ГЧНЦ. Кроме того, определения в сыворотке крови специфических антител иногда недостаточно для исключения целиакии. В ряде случаев для подтверждения диагноза требуется проведение морфологического исследования биоптатов залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Аллергия на пшеницу также должна быть исключена перед установлением диагноза СРК. Вероятно, именно лица с ГЧНЦ представлены в гетерогенной группе пациентов с СРК, которые отмечают связь своих жалоб с употреблением пшеницы и положительный эффект от безглютеновой диеты.

В то время как целиакия и аллергия на пшеницу являются заболеваниями с хорошо известными патофизиологическими механизмами, подходами к диагностике и лечению, ГЧНЦ остается предметом постоянных дискуссий. Для оптимизации терапевтической помощи пациентам с ГЧНЦ необходимо учитывать, что глютен скорее всего не единственный компонент пшеницы, способствующий появлению симптомов. В качестве потенциальных триггеров можно рассматривать FODMAP (фруктаны) и неглютеновые белки (АТ). ☉

Информация о финансовой поддержке.

Грант Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-1679.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-138 от 17 марта 2020 г.) «Разработка превентивной индивидуализированной стратегии ведения больных с синдромом раздраженного кишечника».

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Catassi C., Cobellis G.* Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world // *Dig. Liver Dis.* 2007. Vol. 39. № 10. P. 908–910.
2. *Rai S., Kaur A., Chopra C.S.* Gluten-free products for celiac susceptible people // *Front. Nutr.* 2018. Vol. 5. ID 116.
3. *Algera J., Colomier E., Simren M.* The dietary management of patients with irritable bowel syndrome: a narrative review of the existing and emerging evidence // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. № 9. P. 2162.
4. *Elli L., Branchi F., Tomba C. et al.* Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. № 23. P. 7110–7119.
5. *Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др.* Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89. № 3. С. 94–107.
6. *Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 5. С. 76–93.
7. *Гаус О.В., Ливзан М.А.* СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 8. С. 42–48.
8. *Гаус О.В., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф.* Синдром раздраженного кишечника: как не допустить ошибок? // *Фарматека.* 2020. Т. 27. № 2. С. 75–79.
9. *Маев И.В., Бордин Д.С., Еремина Е.Ю. и др.* Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. № 158 (10). С. 68–73.
10. *Алексеев С.А., Багдасарян А.А., Бакулин И.Г. и др.* Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов. М., 2019.
11. *Biesiekierski J.R.* What is gluten? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 32. Suppl. 1. P. 78–81.
12. *Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D.* Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies // *Front. Pediatrics.* 2018. Vol. 6. ID 350.
13. *Mocan O., Dumitrascu D.L.* The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy // *Clujul. Med.* 2016. Vol. 89. № 3. P. 335–342.
14. *Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С.* Многоликая проблема непереносимости глютена // *Клиническая медицина.* 2018. Т. 96. № 2. С. 123–128.
15. *El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gilja O.H., Hausken T.* The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome // *Nutrition.* 2015. Vol. 14. ID 92.
16. *Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T. et al.* A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144. № 5. P. 903–911 e3.
17. *Schmulson M.J., Drossman D.A.* What is new in Rome IV // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 23. № 2. P. 151–163.
18. *Al-Toma A., Volta U., Auricchio R. et al.* European society for the study of coeliac disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders // *United European Gastroenterol. J.* 2019. Vol. 7. № 5. P. 583–613.
19. *Holmes G., Ciacci C.* The serological diagnosis of coeliac disease – a step forward // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* 2018. Vol. 11. № 3. P. 209–215.
20. *Crocker H., Jenkinson C., Peters M.* Quality of life in coeliac disease: item reduction, scale development and psychometric evaluation of the Coeliac Disease Assessment Questionnaire (CDAQ) // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 48. № 8. P. 852–862.
21. *Makharia A., Catassi C., Makharia G.K.* The overlap between irritable bowel syndrome and non-celiac gluten sensitivity: a clinical dilemma // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 12. P. 10417–10426.
22. *Aziz I., Dwivedi K., Sanders D.S.* From coeliac disease to noncoeliac gluten sensitivity; should everyone be gluten free? // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 32. № 2. P. 120–127.
23. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Диета и кишечник. 2018 // www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/diet-and-the-gut-russian.pdf.
24. *Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // *BMC Med.* 2012. Vol. 10. ID 13.
25. *Catassi C., Alaedini A., Bojarski C. et al.* The overlapping area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): an update // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 11. P. 1268.
26. *Foschia M., Horstmann S., Arendt E.K. et al.* Nutritional therapy – facing the gap between coeliac disease and gluten-free food // *Int. J. Food Microbiol.* 2016. Vol. 239. P. 113–124.
27. *Roszkowska A., Pawlicka M., Mroczek A. et al.* Non-celiac gluten sensitivity: a review // *Medicina.* 2019. Vol. 55. № 6. P. 222.
28. *Ellis A., Linaker B.D.* Non-coeliac gluten sensitivity? // *Lancet.* 1978. Vol. 1. P. 1358–1359.
29. *Cooper B.T., Holmes G.K., Ferguson R. et al.* Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease // *Gastroenterology.* 1980. Vol. 79. № 5. Pt. 1. P. 801–806.

30. Castillejo G., Cellier C., Cristofori F., De Magistris L. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts Criteria // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. № 6. P. 4966–4977.
31. Husby S., Murray J. Non-celiac gluten hypersensitivity: what is all the fuss about? // *Prime Rep*. 2015. Vol. 7. ID 54.
32. Liu J., Chey W.D., Haller E., Eswaran S. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: what we know and what we have yet to learn // *Annu. Rev. Med*. 2020. Vol. 71. P. 303–314.
33. Lionetti E., Pulvirenti A., Vallorani M. et al. Re-challenge studies in non-celiac gluten sensitivity: a systematic review and meta-analysis // *Front. Physiol*. 2018. Vol. 8. ID 621.
34. Molina-Infante J., Carroccio A. Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 15. № 3. P. 339–348.
35. Nijeboer P., van Wanrooij R.L.J., Tack G.J. et al. Update on the diagnosis and management of refractory coeliac disease // *Gastroenterol. Res. Pract*. 2013.
36. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D. et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145. № 2. P. 320–328.e1–3.
37. Di Sabatino A., Volta U., Salvatore C. et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pr. J. Am. Gastroenterol. Assoc*. 2015. Vol. 13. № 9. P. 1604–1612.e3.
38. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J. et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4 // *J. Exp. Med*. 2012. Vol. 209. № 13. P. 2395–2408.
39. Reese I., Schäfer C., Kleine-Tebbe J. et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS) – a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) // *Allergo J. Int*. 2018. Vol. 27. № 5. P. 147–151.
40. Biesiekierski J.R., Iven J. Exploring non-coeliac gluten sensitivity: a neuropsychiatric disorder? // *Dig. Dis. Hepatol*. 2017. Vol. 6. ID 129.
41. Makovicky P., Makovicky P., Caja F. et al. Celiac disease and gluten-free diet: past, present and future // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench*. 2020. Vol. 13. № 1. P. 1–7.
42. Ахмедов В.А., Орлов И.Н., Гаус О.В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника // *Терапия*. 2017. № 3 (13). С. 49–55.
43. Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника // *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 2000. № 10. С. 32.
44. Fritscher-Ravens A., Schuppan D., Ellrichmann M. et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. № 5. P. 1012–1220.e4.
45. McKenzie Y.A., Bowyer R.K., Leach H. et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults // *J. Hum. Nutr. Diet*. 2016. Vol. 29. № 5. P. 549–575.
46. Whelan K., Martin L.D., Staudacher H.M., Lomer M.C.E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice // *J. Hum. Nutr. Diet*. 2018. Vol. 31. № 2. P. 239–255.

Gluten-Associated Pathology: Focusing on Patients with Irritable Bowel Syndrome

O.V. Gaus, PhD, M.A. Livzan, PhD, Prof., D.V. Popello

Omsk State Medical University

Contact person: Olga V. Gaus, gaus_olga@bk.ru

Wheat is an essential part of the diet of many people around the world. Despite the many beneficial aspects of eating wheat products, they can be associated with the development of a variety of diseases. The spectrum of gluten-associated pathologies includes celiac disease, wheat allergy, and non-celiac gluten sensitivity (NCGS). The clinical symptoms of gluten-associated pathology are similar to those of irritable bowel syndrome (IBS). Diagnosis of celiac disease and wheat allergy is now straightforward. NCGS remains a diagnosis of exclusion due to the lack of specific biomarkers and standardized research methods. Many patients with IBS consider themselves gluten-sensitive and their symptoms are relieved by a gluten-free diet. Most likely it is NCGS that occurs in a heterogeneous group of patients with IBS. However it remains controversial whether the development of symptoms in this case is associated with gluten itself or with other components of wheat, such as non-gluten proteins and FODMAPs.

Key words: irritable bowel syndrome, diet, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, wheat allergy, gluten, fructans, galactans, FODMAP

Диагностика опухолей большого сосочка двенадцатиперстной кишки

М.В. Орлова, В.А. Ким, к.м.н., Е.В. Быстровская, д.м.н.

Адрес для переписки: Мария Викторовна Орлова, m.orlova@mknc.ru

Для цитирования: Орлова М.В., Ким В.А., Быстровская Е.В. Диагностика опухолей большого сосочка двенадцатиперстной кишки // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 74–80.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-74-80

С развитием эндоскопических малоинвазивных методов лечения в диагностическом алгоритме обследования пациентов с новообразованиями большого сосочка двенадцатиперстной кишки наибольшую актуальность приобретает эндоскопическая ультрасонография. Оценка точного размера новообразования, вовлечения в патологический процесс стенки двенадцатиперстной кишки, общего желчного и главного панкреатического протоков, паренхимы поджелудочной железы крайне важна для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Внедрение дополнительных методик, таких как контрастное усиление (CH-EUS), тонкоигольная пункция (EUS-FNA), способствует улучшению верификации опухолей.

Ключевые слова: большой сосочек двенадцатиперстной кишки, опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки, эндоскопическая ультрасонография

Введение

Большой сосочек двенадцатиперстной кишки (БСДК) – сложная анатомическая структура, представляющая область контакта терминального отдела общего желчного протока, главного панкреатического протока и непосредственно стенки двенадцатиперстной кишки [1]. Этим объясняется разнообразие доброкачественных и злокачественных опухолей БСДК по морфологическому строению [2, 3]. Самым распространенным считается кишечный тип, за ним следует протоковый тип опухоли [4]. Возможны и редкие находки, такие как нейроэндокринные неоплазии или мезенхимальные опухоли [5]. Злокачественные новообразования ампулы БСДК – редкие

опухоли с зарегистрированной заболеваемостью 3–5 случаев на 1 000 000 человек [6]. Частота распространения злокачественных опухолей увеличивается с возрастом: большинство больных – люди в возрасте старше 50 лет. Согласно базе данных онкологических заболеваний SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results), в США средний возраст на момент установления диагноза составляет 65 лет [7]. В России рак БСДК ежегодно выявляют у пяти-шести заболевших на 1 000 000 человек, что составляет 2% злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8]. Соотношение в заболеваемости мужчин и женщин 1,2:1. Средний возраст больных – 56–58 лет [9].

Ампулярная аденокарцинома развивается в последовательности «аденома – карцинома», как и при колоректальном раке. Скорость малигнизации аденом БСДК достаточно медленная, и, по статистике, только 5% прогрессируют до аденокарциномы.

По данным ряда исследователей, риск развития рака БСДК увеличивается при взаимодействии канцерогенов с панкреатическим соком в области сосочка. Кроме того, длительное хроническое воспаление относится к факторам, повышающим риск малигнизации [10].

На момент выявления ампулярного новообразования до 50% ворсинчатых аденом уже содержат фокус аденокарциномы [11]. Ампулярные злокачественные

Таблица 1. Стадирование опухоли БСДК по T-критерию

Стадия	Характеристика опухоли
Tx	Первичная опухоль не поддается оценке
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tin	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Опухоль, ограниченная ампулой БСДК или сфинктером Одди, или опухоль проникает за пределы сфинктера Одди (перисфинктерная инвазия) и/или в подслизистую оболочку двенадцатиперстной кишки
T1a	Опухоль, ограниченная ампулой БСДК или сфинктером Одди
T1b	Опухоль проникает за пределы сфинктера Одди (перисфинктерная инвазия) и/или в подслизистую оболочку двенадцатиперстной кишки
T2	Опухоль проникает в мышцу <i>propria</i> двенадцатиперстной кишки
T3	Опухоль непосредственно вторгается в поджелудочную железу (до 0,5 см) или распространяется более чем на 0,5 см в поджелудочную железу, перипанкреатическую или парадуоденальную ткань или серозную оболочку двенадцатиперстной кишки без вовлечения чревного ствола или верхней брыжеечной артерии
T3a	Опухоль непосредственно поражает поджелудочную железу (до 0,5 см)
T3b	Опухоль распространяется более чем на 0,5 см в поджелудочную железу, или перипанкреатическую ткань, или парадуоденальную ткань, или серозную оболочку двенадцатиперстной кишки без участия чревного ствола или верхней брыжеечной артерии
T4	Опухоль включает в себя чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и/или общую печеночную артерию независимо от размера

опухоли нередко обнаруживаются на ранних стадиях заболевания, поскольку манифестируют механической желтухой [12]. При агрессивном течении опухоль метастазирует в лимфатические узлы и дает отдаленные метастазы. Пациентам с новообразованием БСДК должна проводиться колоноскопия с целью исключения новообразований толстой кишки, а также ее вторичного метастатического поражения, выявляемого в трети случаев [13]. В десятилетнем исследовании только у восьми (5%) из 163 пациентов с ампулярной аденокарциномой были выявлены метастазы в печени [14].

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) двенадцатиперстной кишки встречаются крайне редко – 5% всех карциноидов ЖКТ [15]. НЭО в проекции БСДК отмечаются менее чем в 0,3% случаев [16]. В группу риска входят пациенты с болезнью Реклингхаузена (нейрофиброматоз 1-го типа) – наследственным заболеванием, предрасполагающим к возникновению множественных опухолей. В отличие от пациентов с карциноидами тощей и подвздошной кишки пациенты с нейроэндокринной неоплазией БСДК чаще не имеют характерных для карциноидного синдрома клинических проявлений [17].

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) в 60–70% случаев диагностируется в желудке и лишь в 4% – двенадцатиперстной кишке. В литературе описано всего 11 клинических случаев ГИСО БСДК [18]. Для дифференциальной диагностики ГИСО и лейомиомы может быть использована тонкоигольная пункция под контролем эндосонографии либо эндоскопическая резекция как метод расширенной биопсии с последующей гистологической и иммуногистохимической оценкой материала [19].

Методы диагностики и лечения

Диагностический спектр, позволяющий выявить заболевание и установить стадию, включает эндоскопические и лучевые методы. Однако даже комплексная диагностика не всегда позволяет точно определить злокачественное поражение БСДК. При наличии у пациента рака БСДК ключевым моментом является стадирование по TNM-критериям. При стадии T1 новообразование не затрагивает мышечный дуоденальный слой и ограничено лишь ампулой БСДК. При стадии T2 опухоль прорастает в мышечный слой ДПК, при стадиях T3 и T4 новообразование захватывает стенки двенадцатиперстной

кишки, паренхиму поджелудочной железы [20] (табл. 1).

Анатомическое расположение и малый размер ампулярных опухолей определяют сложность их диагностики. Заподозрить заболевание позволяют такие признаки, как дилатация общего желчного протока и/или главного панкреатического протока [21]. Уровень онкомаркера СА19-9 не является специфичным признаком и, по данным ряда исследований, повышен лишь у 63% пациентов с аденокарциномой БСДК [12].

Для диагностики и стадирования ампулярной опухоли используются дуоденоскопия, трансабдоминальное ультразвуковое сканирование брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и эндоскопическая ультрасонография.

Необходимо отметить, что размер опухоли не является критерием малигнизации. В исследованиях были проанализированы морфологические характеристики новообразований БСДК у 450 пациентов. Средний размер аденокарциномы составил 2,0 см, аденомы – 2,9 см [1, 12, 22]. Тем не менее исследователи предпо-

жили, что размер опухоли имеет значение для прогнозирования злокачественности. Согласно результатам исследования, размер более 3,0 см подтвержден в 28% случаев аденокарцином и только в 12% случаев аденомы [14]. Показатели частоты обнаружения опухолей БСДК при ультразвуковом исследовании брюшной полости варьируются от 12 до 27% [22, 23]. Описана точность МСКТ при диагностике ампулярных опухолей. В исследовании P. Skordilis и соавт., опубликованном в 2002 г., только четыре (20%) из 20 ампулярных опухолей были обнаружены при проведении МСКТ с применением среза толщиной 10 мм [24].

По мере совершенствования метода компьютерной томографии результаты диагностики новообразований БСДК значительно улучшились. В 2009 г. E.L.A. Artifon и соавт. использовали толщину среза 5 мм, что позволило обнаружить 100% ампулярных опухолей из всех исследуемых. При этом чувствительность метода составила 74%. Кроме того, ученые отметили роль компьютерной томографии в выявлении метастатического поражения, которое чаще поражает региональные лимфатические узлы, печень, брюшину, кости и легкие. Как показали данные систематического обзора исследований (учитывались опухоли БСДК размером более 12,3 мм), при T- и N-стадировании чувствительность МСКТ варьируется от 15 до 92% [22].

C.H. Chen и соавт. предположили, что МРТ имеет преимущество перед МСКТ в отношении T-стадирования. Так, частота выявления ампулярной опухоли составила 53% при МРТ и 26% при МСКТ. Правда, в этом исследовании средний размер опухоли БСДК не указывался [25]. К преимуществам МРТ можно отнести ее неинвазивность. Данный метод можно использовать у пациентов после оперативных вмешательств на желудке. К недостаткам метода относится то, что ампула БСДК – это возможное слепое пятно для

МРТ из-за его небольшого размера [21]. Кроме того, метод не позволяет проводить прямой осмотр области сосочка и щипцовую биопсию [26].

Применение 18-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ для выявления новообразований БСДК изучали D. Tamburrino и соавт. Авторы пришли к выводу, что, хотя ПЭТ и превосходит МСКТ в диагностике злокачественных заболеваний у пациентов с нарушением оттока желчи, ложноположительные результаты имеют место у пациентов с доброкачественной патологией [21].

В литературе описано немного исследований эффективности диагностической лапароскопии в выявлении опухолей ампулы БСДК. E. Veenen и соавт. провели диагностическую лапароскопию 67 пациентам с ампулярными опухолями. У шести (9%) были обнаружены отдаленные метастазы, ранее не выявленные при компьютерной томографии, что впоследствии изменило тактику ведения данных пациентов [27].

Диагностический спектр при подозрении на новообразование БСДК включает эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ). Метод позволяет визуализировать ампулу БСДК, провести браш-биопсию, выполнить холангиографию с последующей установкой стента для билиарной декомпрессии, если это необходимо и технически осуществимо. Щипцовая биопсия ампулярных аденокарцином имеет высокий уровень ложноотрицательных результатов, диапазон информативности – 25–50% [28].

По мнению T.C. Tran и соавт., эндоскопическая щеточная биопсия является лучшей альтернативой щипцовой биопсии для получения цитологических образцов ампулярных поражений. Диагностическая точность данного метода достигает 70% [29].

В исследовании с участием 35 пациентов биопсия под контролем ЭУС показала точность диагностики ампулярной опухоли, близкую к 90% [22].

ЭРХПГ может быть дополнена внутривидеоскопическим ультразвуковым исследованием (IDUS), что значительно улучшает диагностику. Исследование осуществляется с помощью ультразвукового катетера диаметром 2 мм, проведенного через стандартный канал эндоскопа непосредственно в желчный или панкреатический проток. Высокое качество получаемого изображения определяет его полезность для оценки патологических изменений стенки протоков. IDUS точно визуализирует анатомию сосочка и является единственным методом, надежно дифференцирующим сфинктер Одди от остальной части сосочка [30]. Данный метод безопасен. Японские ученые зафиксировали один случай легкого панкреатита после 40 проведенных внутривидеоскопических исследований [31]. В 33 исследованиях при использовании ЭРХПГ и IDUS злокачественное поражение БСДК было подтверждено у 88% пациентов [32]. Однако данная методика требует специального оборудования и не доступна в большинстве учреждений.

В настоящее время эндоскопическая ультрасонография признана эффективным способом визуализации области БСДК. Эндосонаография играет существенную роль в предоперационной оценке новообразования с локальным поражением ампулы БСДК, поскольку позволяет определить степень местной опухолевой инвазии в стенку ДПК или паренхиму поджелудочной железы, что необходимо для предоперационного стадирования и определения дальнейшей тактики хирургического лечения. Это особенно актуально, поскольку при обнаружении доброкачественных новообразований либо новообразований с высокой степенью дисплазии предпочтительна эндоскопическая папилэктомия. Уже в 1992 г. ЭУС была признана исследованием, необходимым на этапе предоперационной подготовки пациентов для определения возможности локальной резекции новообразования из-за

ее способности точно диагностировать аденому БСДК [33]. Результаты ЭУС в 95% соответствуют окончательному диагнозу, выставленному на основании результатов гистологического исследования [34].

При выполнении эндоскопической ультрасонографии эхоэндоскоп располагается в нисходящем отделе ДПК, что позволяет детально оценить дистальные отделы общего желчного и главного панкреатического протоков, структурность БСДК, слои стенки двенадцатиперстной кишки, мышечный слой непосредственно сфинктера Одди, подслизистый и слизистый слои ампулы БСДК. С помощью данного метода можно установить нарушение дифференцировки слоев, распространение новообразования на протоковую систему, мышечный слой стенки двенадцатиперстной кишки, паренхиму поджелудочной железы. Необходимо отметить, что при распространении опухолевой инфильтрации на поджелудочную железу не всегда можно определить первичный очаг: в пределах ампулы БСДК (дистальнее от места слияния общего желчного протока и главного панкреатического протока) или периампулярно – в непосредственной близости от БСДК, то есть из поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, дистального общего желчного протока.

С.Н. Chen и соавт. сравнивали ЭУС с трансабдоминальным УЗИ и компьютерной томографией. ЭУС признана наиболее эффективным методом локальной оценки рака БСДК [25].

W. Ridditid и соавт. провели ретроспективный анализ исследований за 15-летний период с участием 113 пациентов с поражением ампулы двенадцатиперстной кишки, которым выполнялась эндоскопическая ультрасонография в качестве предоперационной оценки. Согласно результатам, ЭУС превосходила трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и МРТ при T-стадировании

Таблица 2. Анализ исследований данных диагностической точности эндоскопической ультрасонографии в T-стадировании опухолей БСДК

Автор, год	T1	T2	T3–4	Общая точность
Yasuda K. et al., 1988 [37]	75% (3/4)	67% (2/3)	100% (4/4)	82% (9/11)
Mitake M. et al., 1990 [38]	100% (5/5)	67% (10/15)	75% (6/8)	75% (21/28)
Tio T.L. et al., 1996 [39]	60% (3/5)	92% (12/13)	92% (13/14)	88% (28/32)
Itoh A. et al., 1997 [40]	100% (20/20)		75% (9/12)	90% (29/32)
Kubo H. et al., 1999 [41]	67% (6/9)	87% (10/14)	83% (10/12)	74% (26/35)
Cannon V.E. et al., 1999 [42]	100% (16/16)	53% (8/15)	78% (15/19)	78% (39/50)
Menzel J. et al., 1999 [43]	–	–	–	62% (5/8)
Chen C.H. et al., 2001 [44]	67% (2/3)	88% (7/8)	67% (6/9)	75% (15/20)
Skordilis P. et al., 2002 [45]	–	83% (5/6)	90% (10/11)	88% (15/17)
Ito K. et al., 2007 [31]	62% (13/21)	45% (5/11)	88% (7/8)	63% (25/40)
Artifon E.L.A. et al., 2009 [36]	0% (0/2)	85% (11/13)	75% (9/12)	74% (20/27)
Wee E. et al., 2012 [46]	50% (2/4)	82% (11/13)	69% (13/19)	73% (26/36)
Ridditid W. et al., 2015 [35]	98% (65/66)	78% (14/18)	78% (11/14)	92% (90/98)
Membrillo-Romero A., 2018 [47]	0% (0/3)	100% (2/2)	89% (8/9)	71% (10/14)
Peng C.Y. et al., 2019 [48]	94% (92/98)	50% (3/6)	60% (3/5)	90% (98/109)

ампулярных поражений. Наибольшая точность ЭУС отмечалась при выявлении заболевания на стадии T1 (98%). При определении поражений на стадиях T2, T3 и T4 диагностическая точность ЭУС снизилась до 78, 80 и 78% соответственно [35].

J.J. Rejeski и соавт. было отобрано 50 пациентов с новообразованиями БСДК размером менее 2,5 см, которым в предоперационном периоде проводилась эндоскопическая ультрасонография с целью выбора дальнейшей тактики ведения. По результатам исследования, ЭУС оказалась высокочувствительным методом (97%), в связи с чем ее рекомендовано проводить всем пациентам с подозрением на опухоль БСДК [24].

Согласно систематическому обзору англоязычных статей 2013 г., связанных с диагностикой и лечением рака БСДК, суммарная чувствительность/специфичность ЭУС для диагностики опухоли на стадии T1 составила 77/78%. Общая точность в определении T-стадии находилась в диапазоне 63–82%, N-стадии – 60–81% [22]. В таблице 2 представлены результаты 15 исследований, включавших 557 пациентов с опухолью БСДК [31, 35–48]. Всем пациентам в качестве предоперационной диагностики проводилась эндоскопическая ультрасонография. Данные сопоставлялись

с результатами гистологического исследования после оперативного лечения пациентов с опухолью БСДК. Суммарная общая точность диагностики T-стадии находилась в диапазоне 62–92% [19]. Как показал анализ, основной проблемой, требующей уточнения, является дифференциация между T1- и T2-стадиями опухоли, что также подтверждается в обзорной статье К. Ито и соавт. [3]. Кроме того, исследователи отметили большее число ошибок в постановке диагноза у пациентов с билиарным стентом [23]. В настоящее время при верификации опухолей БСДК немаловажное значение в диагностическом алгоритме имеет тонкоигольная пункция. Как уже отмечалось, для постановки окончательного диагноза иногда недостаточно инструментальных и визуальных методов диагностики, а щипцовая биопсия дает в большинстве случаев ложноотрицательный результат. Конечно, тонкоигольная пункция тоже не является решающим методом диагностики, однако в случаях, когда новообразование подозрительно в отношении нейроэндокринной или гастроинтестинальной опухоли, данный метод может сыграть решающую диагностическую роль и подвести клиницистов к правильному ре-

шению вопроса о выборе метода лечения пациента [49, 50].

На текущий момент в мировой литературе количество статей по данной тематике ограничено. Однако Т. Ogura и соавт. сообщили о 100%-ной точности EUS-FNA при диагностике внутриампулярных опухолей БСДК [50]. По данным D. Kim и соавт., при диагностике первичных ампулярных новообразований диагностическая точность метода составляет 88,8%, чувствительность – 82,4%, специфичность – 100% [51].

Таким образом, диагностическая точность щипцовой и щеточной биопсии уступает таковой тонкоигольной пункции под контролем эндосонографии. Обращает на себя внимание и тот факт, что количество осложнений при данном методе менее 0,5% [52]. Дополнительные методики, такие как контрастное усиление (СН-ЕУС), улучшают диагностическую точность ЭУС, а также влияют на выбор оптимального места для проведения тонкоигольной пункции. Исследования в этой области продолжаются [53].

В исследовании V. Patel и соавт. участвовали пациенты с новообразованиями БСДК малых размеров. Показано, что новообразования размером менее 6,5 мм труднодоступны для визуализации глубины инвазии. При раз-

мере опухоли от 0,5 до 1 см чувствительность эндосонографии достигает 63%, специфичность – 88%. При большем размере новообразования специфичность повышается до 95% и более [54].

Критерии отбора пациентов для папиллэктомии остаются спорными (размер новообразования менее 2–3 см, отсутствие эндоскопических признаков злокачественности, новообразование ограничено подслизистой оболочкой, отсутствие поражения желчного и/или панкреатического протоков, отсутствие внутрибрюшной лимфаденопатии) [13, 54]. Частота связанных с процедурой осложнений, таких как кровотечение и послеоперационный панкреатит, относительно высока. Желтуха, большой размер новообразования, а также расширение желчного протока служат предикторами злокачественности аденомы БСДК [55]. При наличии очага аденокарциномы в новообразовании БСДК операцией выбора является панкреатодуоденальная резекция. Таким образом, вопрос идентификации злокачественности опухолей небольших размеров (до 1 см) остается открытым [56].

Заключение

Панкреатодуоденальная резекция, или операция Whipple, – метод выбора лечения при зло-

качественных новообразованиях в ампулярной области или ДПК с вовлечением области БСДК. Однако вопрос лечения доброкачественных ампулярных поражений данным методом остается спорным.

Согласно базе данных SEER, только у 40% пациентов с диагностированной ампулярной аденокарциномой отсутствуют противопоказания для хирургического лечения из-за большого количества сопутствующих заболеваний в силу пожилого возраста. Поэтому значение имеет выбор альтернативного, менее инвазивного эндоскопического лечения. Этим методом является папиллэктомия [57]. Она показана пациентам с доброкачественным поражением [13] либо пациентам, требующим паллиативного вмешательства, если радикальная резекция невозможна по жизненным показаниям [28]. Оценка глубины инвазии опухоли играет первостепенную роль при планировании оптимального хирургического лечения пациентов с новообразованиями БСДК и периапулярной области. Эндосонография панкреатобилиарной зоны признана ведущим методом, позволяющим наиболее точно определить распространение опухоли БСДК. ☉

Литература

1. Ahmad S.R., Adler D.G. Cancer of the ampulla of vater: current evaluation and therapy // Hosp. Pract. (1995). 2014. Vol. 42. № 5. P. 45–61.
2. Pavlovic-Markovic A., Dragasevic S., Krstic M. et al. Assessment of duodenal adenomas and strategies for curative therapy // Dig. Dis. 2019. Vol. 37. № 5. P. 374–380.
3. Ito K., Fujita N., Noda Y., Kobayashi G.H.J. Diagnosis of ampullary cancer // Dig. Surg. 2010. Vol. 27. № 2. P. 115–118.
4. Sahar N., Krishnamoorthi R., Kozarek R.A. et al. Long-term outcomes of endoscopic papillectomy for ampullary adenomas // Dig. Dis. Sci. 2020. Vol. 65. № 1. P. 260–268.
5. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology. 2020. Vol. 76. № 2. P. 182–188.
6. Albores-Saavedra J., Schwartz A.M., Batich K. et al. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER Program // J. Surg. Oncol. 2009. Vol. 100. № 7. P. 598–605.
7. Miyazaki M., Ohtsuka M., Miyakawa S. et al. Classification of biliary tract cancers established by Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3rd english edition // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2015. Vol. 22. № 3. P. 181–196.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
9. Базин И.С., Бредер В.В., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации по лечению больных раком внепеченочных желчных протоков. Общероссийский союз общественных объединений, Ассоциация онкологов России. М., 2014.

10. *Adsay V., Ohike N., Tajiri T. et al.* Ampullary region carcinomas: definition and site specific classification with delineation of four clinicopathologically and prognostically distinct subsets in an analysis of 249 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* 2012. Vol. 36. № 11. P. 1592–1608.
11. *Boix J., Lorenzo-Zúñiga V., Moreno de Vega V. et al.* Endoscopic resection of ampullary tumors: 12-year review of 21 cases // *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 45–49.
12. *Winter J.M., Cameron J.L., Olino K. et al.* Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis // *J. Gastrointest. Surg.* 2010. Vol. 14. № 2. P. 379–387.
13. *De Palma G.D.* Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 1537–1543.
14. *Tien Y.W., Yeh C.C., Wang S.P. et al.* Is blind pancreaticoduodenectomy justified for patients with ampullary neoplasms? // *J. Gastrointest. Surg.* 2009. Vol. 13. № 9. P. 1666–1673.
15. *Basford P.J., Bhandari P.* Endoscopic management of nonampullary duodenal polyps // *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. № 2. P. 127–138.
16. *Jayant M., Punia R., Kaushik R. et al.* Neuroendocrine tumors of the ampulla of Vater: presentation, pathology and prognosis // *JOP.* 2012. Vol. 13. № 3. P. 263–267.
17. *Gaspar J.P., Stelow E.B., Wang A.Y.* Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 2. P. 600–617.
18. *Kobayashi M., Hirata N., Nakaji S. et al.* Gastrointestinal stromal tumor of the ampulla of Vater: a case report // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 16. P. 4817–4821.
19. *Fusaroli P., Napoleon B., Gincul R. et al.* The clinical impact of ultrasound contrast agents in EUS: a systematic review according to the levels of evidence // *Gastrointest. Endosc.* 2016. Vol. 84. № 4. P. 587–596.e10.
20. *Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.* TNM classification of malignant tumours. 8th edn. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017.
21. *Tamburrino D., Riviere D., Yaghoobi M. et al.* Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 9. № 9. CD011515.
22. *Askew J., Connor S.* Review of the investigation and surgical management of resectable ampullary adenocarcinoma // *HPB (Oxford)*. 2013. Vol. 15. № 11. P. 829–838.
23. *Membrillo-Romero A., De la Fuente-Lira M., Carvallo-Guevara P. et al.* Ampullary tumors: presurgical staging by endoscopic ultrasonography. Diagnostic test study // *Cir. Cir.* 2019. Vol. 87. № 3. P. 278–284.
24. *Skordilis P., Mouzas I.A., Dimoulis P.D. et al.* Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study // *BMC Surg.* 2002. Vol. 2. ID 1.
25. *Chen C.H., Yang C.C., Yeh Y.H. et al.* Reappraisal of endosonography of ampullary tumors: correlation with transabdominal sonography, CT, and MRI // *J. Clin. Ultrasound.* 2009. Vol. 37. № 1. P. 18–25.
26. *Pham K., Pedersen G., Halvorsen H. et al.* A rare cause of hemosuccus pancreaticus diagnosed with endoscopic ultrasound // *Endosc. Ultrasound.* 2014. Vol. 3. Suppl. 1. P. S17–S18.
27. *Beenen E., Bloomston M.* Staging laparoscopy in patients scheduled for pancreaticoduodenectomy minimizes hospitalization in the remaining life time when metastatic carcinoma is found // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 40. № 8. P. 989–994.
28. *De Palma G.D., Luglio G., Maione F. et al.* Endoscopic snare papillectomy: a single institutional experience of a standardized technique. A retrospective cohort study // *Int. J. Surg.* 2015. Vol. 13. P. 180–183.
29. *Tran T.C., Vitale G.C.* Ampullary tumors: endoscopic versus operative management // *Surg. Innov.* 2004. Vol. 11. № 4. P. 255–263.
30. *Dacha S., Chawla S., Lee J.E. et al.* Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with ampullary biopsy vs ERCP alone: a matched-pairs controlled evaluation of outcomes and complications // *Gastroenterol. Rep.* 2017. Vol. 5. № 4. P. 277–281.
31. *Ito K., Fujita N., Noda Y. et al.* Preoperative evaluation of ampullary neoplasm with EUS and transpapillary intraductal US: a prospective and histopathologically controlled study // *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 66. № 4. P. 740–747.
32. *Moon J.H.* Endoscopic diagnosis of ampullary tumors using conventional endoscopic ultrasonography and intraductal ultrasonography in the era of endoscopic papillectomy: advantages and limitations // *Clin. Endosc.* 2014. Vol. 47. № 2. P. 127–128.
33. *Rösch T., Braig C., Gain T. et al.* Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. Comparison with conventional sonography, computed tomography, and angiography // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 1. P. 188–199.
34. *Chini P., Draganov P.V.* Diagnosis and management of ampullary adenoma: the expanding role of endoscopy // *World J. Gastrointest. Endosc.* 2011. Vol. 3. № 12. P. 241–247.
35. *Riditid W., Schmidt S.E., Al-Haddad M.A. et al.* Performance characteristics of EUS for locoregional evaluation of ampullary lesions // *Gastrointest. Endosc.* 2015. Vol. 81. № 2. P. 380–388.
36. *Artifon E.L.A., Couto D., Sakai P. et al.* Prospective evaluation of EUS versus CT scan for staging of ampullary cancer // *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 70. № 2. P. 290–296.
37. *Yasuda K., Cho E., Nakajima M. et al.* Diagnosis of submucosal lesions of the upper gastrointestinal tract by endoscopic ultrasonography // *Gastrointest. Endosc.* 1990. Vol. 36. P. S17–S20.
38. *Mitake M., Niedenthal A., Rogart N. et al.* Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of depth invasion and lymph node metastasis of carcinoma of the papilla of Vater // *J. Ultrasound. Med.* 1990. Vol. 9. № 11. P. 645–650.

39. Tio T.L., Sie L.H., Kallimanis G. *et al.* Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery // *Gastrointest. Endosc.* 1996. Vol. 44. № 6. P. 706–713.
40. Itoh A., Goto H., Hirooka Y. *et al.* Endoscopic diagnosis of pancreatic cancer using intraductal ultrasonography // *Hepatogastroenterology.* 2001. Vol. 48. № 40. P. 928–932.
41. Kubo H., Chijiwa Y., Akahoshi K. *et al.* Pre-operative staging of ampullary tumours by endoscopic ultrasound // *Br. J. Radiol.* 1999. Vol. 72. № 857. P. 443–447.
42. Cannon M.E., Carpenter S.L., Elta G.H. *et al.* EUS compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms // *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 50. № 1. P. 27–33.
43. Menzel J., Hoepffner N., Sulkowski U. *et al.* Polypoid tumors of the major duodenal papilla: preoperative staging with intraductal US, EUS, and CT – a prospective, histopathologically controlled study // *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 49. № 3. Pt. 1. P. 349–357.
44. Chen C.H., Tseng L.J., Yang C.C. *et al.* The accuracy of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, computed tomography, and transabdominal ultrasound in the detection and staging of primary ampullary tumors // *Hepatogastroenterology.* 2001. Vol. 48. № 42. P. 1750–1753.
45. Skordilis P., Mouzas I.A., Dimoulis P.D. *et al.* Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study // *BMC Surg.* 2002. Vol. 2. ID 1.
46. Wee E., Lakhtakia S., Gupta R. *et al.* The diagnostic accuracy and strength of agreement between endoscopic ultrasound and histopathology in the staging of ampullary tumors // *Indian J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 31. № 6. P. 324–332.
47. Membrillo-Romero A., Fuente-Lira M., Carvallo-Guevara P. *et al.* Ampullary tumors: presurgical staging by endoscopic ultrasonography. Diagnostic test study // *Cir. Cir.* 2019. Vol. 87. № 3. P. 278–284.
48. Peng C.Y., Lv Y., Shen S.S. *et al.* The impact of endoscopic ultrasound in preoperative evaluation for ampullary adenomas // *J. Dig. Dis.* 2019. Vol. 20. № 5. P. 248–255.
49. Shin H.J.C., Lahoti S., Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M. D. Anderson cancer center experience // *Cancer.* 2002. Vol. 96. № 3. P. 174–180.
50. Ogura T., Hara K., Hijioka S. *et al.* Can endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration offer clinical benefit for tumors of the ampulla of Vater? – an initial study // *Endosc. Ultrasound.* 2012. Vol. 1. № 2. P. 84–89.
51. Kim D., Giorgadze T., Goyal A. Cytologic features of pancreatobiliary neoplasm of duodenum // *Diagn. Cytopathol.* 2019. Vol. 47. № 10. P. 1059–1062.
52. Ross W.A., Wasan S.M., Evans D.B. *et al.* Combined EUS with FNA and ERCP for the evaluation of patients with obstructive jaundice from presumed pancreatic malignancy // *Gastrointest. Endosc.* 2008. Vol. 68. № 3. P. 461–466.
53. Imazu H., Uchiyama Y., Matsunaga K. *et al.* Contrast-enhanced harmonic EUS with novel ultrasonographic contrast (Sonazoid) in the preoperative T-staging for pancreaticobiliary malignancies // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. № 6. P. 732–738.
54. Patel V., Jowell P., Obando J. *et al.* Does ampullary adenoma size predict invasion on EUS? Does invasion on EUS predict presence of malignancy? // *Endosc. Int. Open.* 2016. Vol. 4. № 12. P. E1313–E1318.
55. Li S., Wang Z., Cai F. *et al.* New experience of endoscopic papillectomy for ampullary neoplasms // *Surg. Endosc.* 2019. Vol. 33. № 2. P. 612–619.
56. Alvarez-Sanchez M.-V., Napoleon B. EUS and ampullary adenoma: Why? When? // *Endosc. Int. Open.* 2016. Vol. 4. № 12. P. E1319–E1321.
57. Ito K., Fujita N., Noda Y. Endoscopic diagnosis and treatment of ampullary neoplasm (with video) // *Dig. Endosc.* 2011. Vol. 23. № 2. P. 113–117.

Diagnosis of Tumors of the Major Duodenal Papilla

M.V. Orlova, V.A. Kim, PhD, Ye.V. Bystrovskaya, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center

Contact person: Maria V. Orlova, m.orlova@mknc.ru

With the development of endoscopic minimally invasive methods of treatment, endoscopic ultrasonography (EUS) is becoming increasingly relevant in the diagnostic algorithm for examining patients with neoplasms of the major duodenal papilla. Assessment of the exact size of the neoplasm, involvement in the pathological process of the duodenal wall, common bile and main pancreatic ducts, pancreatic parenchyma plays an important role in determining the future management of patients. The introduction of additional techniques such as contrast enhancement (CH-EUS), fine needle puncture (EUS-FNA) contribute to improving the possibility of morphological verification of tumors.

Key words: major duodenal papilla, neoplasm of the ampulla of Vater, endoscopic ultrasonography



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология



Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама



Анксиолитики в практике гастроэнтеролога

Л.Д. Фирсова, д.м.н.

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

Для цитирования: Фирсова Л.Д. Анксиолитики в практике гастроэнтеролога // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 82–87.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-82-87

Анксиолитики (противотревожные препараты) широко используются не только в психиатрии, но и в соматической медицине. В статье обсуждается спектр терапевтических эффектов анксиолитиков, обосновывающий их широкое применение в гастроэнтерологической практике. Подробно рассматриваются рекомендации по выбору препарата, определению его дозы и продолжительности курса лечения. Проанализировано лекарственное взаимодействие анксиолитиков с препаратами, традиционно используемыми в гастроэнтерологии.

Ключевые слова: анксиолитики, противотревожные препараты, гастроэнтерология

Анксиолитики – психофармакологические препараты с противотревожным действием, что отражает буквальный перевод их названия – «растворение тревоги». Ранее данная группа препаратов обозначалась термином «транквилизаторы», происходящим от латинского слова *tranquillium* – «спокойствие».

Первый опыт применения анксиолитиков в клинической медицине относится к середине прошлого столетия. Данная группа препаратов широко используется как в психиатрии, так и в различных отраслях соматической медицины (в том числе в гастроэнтерологии).

Спектр терапевтических эффектов анксиолитиков

Собственно психотропный (анксиолитический, противотревожный) эффект анксиолитиков реализуется за счет снижения возбудимости подкорковых областей головного мозга, ответственных за осуществление эмоциональных реакций, и торможения взаимодействия этих структур с корой головного мозга. В результате купируется патологическая тревога или снижается ее интенсивность [1, 2]. Максимальная эффективность терапевтического действия анксиолитиков наблюдается при психопатологических проявлениях невротического ха-

рактера в виде эмоционального напряжения, плохого предчувствия, постоянных опасений, умеренно выраженной тревоги, неспособности расслабиться. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что подобные нарушения часто встречаются у гастроэнтерологических больных. Нередко в гастроэнтерологической практике имеет место и более высокий уровень тревоги в рамках генерализованного тревожного или соматоформного расстройства с соматическими проявлениями в виде гастроэнтерологических симптомов, при которых также назначаются анксиолитики в комбинации с нейролептиками или антидепрессантами.

Уменьшая тревогу, анксиолитики одновременно снижают уровень напряжения ее вегетативных коррелятов и тем самым устраняют соматические симптомы, возникшие вследствие свойственного тревоге вегетативного дисбаланса. На основании этого эффект анксиолитиков можно назвать одновременно противотревожным, вегетостабилизирующим и соматотропным. Это объясняет тот факт, что



анксиолитики, которые по своему строению относятся к психотропным препаратам, способны устранять или смягчать соматические симптомы. Именно редукция функциональных гастроэнтерологических симптомов служит обоснованием для назначения анксиолитиков врачами-гастроэнтерологами. Особенно ценен, с точки зрения гастроэнтерологов, их холинолитический эффект, который помогает справиться с нарушениями двигательной функции желудочно-кишечного тракта (эзофагоспазм, функциональный перегиб желудка, пилороспазм, дискинезия двенадцатиперстной кишки, дисфункция сфинктера Одди, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия кишечника). Лечебный эффект анксиолитиков трудно переоценить и у больных с нарушениями висцеральной чувствительности (сенсорные феномены в виде жжения, горения слизистой оболочки разных отделов пищеварительной трубки), частота которых в последние годы многократно возросла.

У гастроэнтерологических пациентов с органическими заболеваниями анксиолитики применяют для смягчения степени тревожного компонента в психологическом реагировании на болезнь, а в комбинации с анальгетиками и спазмолитиками – для снижения интенсивности болевого синдрома.

Еще одна сфера использования анксиолитиков – потенцирование действия препаратов других фармакологических групп. Это позволяет снижать дозы нейролептиков и антидепрессантов при их комбинации с анксиолитиками, а также усиливать эффективность антигипертензивных, антигистаминных и анальгетических (наркотических и ненаркотических) средств у коморбидных в соматическом отношении пациентов.

В зависимости от химической структуры, обуславливающей механизм лечебных эффектов, анксиолитики подразделяют на две большие группы: бензо-

диазепиновые анксиолитики, высокоспецифичные к взаимодействию с бензодиазепиновыми рецепторами, и анксиолитики небензодиазепинового ряда с различным механизмом действия.

Бензодиазепиновые анксиолитики: показания и противопоказания к применению в гастроэнтерологической практике

Прямыми показаниями для назначения бензодиазепинов в соматической медицине (в том числе в гастроэнтерологии) считаются только острые реакции на стресс и купирование приступа тревоги [3]. К подобным ситуациям можно условно отнести чрезмерно тревожные реакции на предстоящие инвазивные гастроэнтерологические обследования, когда бензодиазепины назначаются однократно.

При пролонгации интенсивной анксиолитической терапии длительность курса лечения бензодиазепинами не должна превышать две-три недели. Это обусловлено в значительной мере тем, что препараты этой группы способны вызывать зависимость. Применение бензодиазепинов в соматической медицине должно быть резко ограничено, несмотря на высокий потенциал их позитивного действия во многих клинических ситуациях. Всемирная организация здравоохранения разработала практические рекомендации по применению бензодиазепинов, регламентирующие назначение анксиолитиков в соматической медицине, в частности ограничение длительности приема препаратов, отказ от применения бензодиазепинов у пациентов с признаками злоупотребления или зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ, нецелесообразность их применения при расстройствах адаптации [4].

Как показывает практический опыт, рекомендации по ограничению длительности приема бензодиазепинов не соблюдаются.

Прежде всего это касается наиболее распространенного в соматической медицине, в частности в гастроэнтерологии, феназепама (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин).

Феназепам кроме сильного анксиолитического эффекта характеризуется отчетливым седативным эффектом и самым сильным среди бензодиазепинов миорелаксирующим действием, что проявляется, в частности, в быстром наступлении и хорошем качестве сна. В связи с этим препарат относится к «ночным» анксиолитикам и часто используется как снотворное не только в амбулаторной практике, но и в стационарах соматического профиля. Следует подчеркнуть, что по способности вызывать зависимость препарат занимает третье место среди всех анксиолитиков (после алпразолама и клоназепама). Указанные свойства обуславливают его частое и неконтролируемое применение. Приходится констатировать, что среди соматических больных, особенно старшего поколения, много тех, кто имеет зависимость от феназепама различной степени выраженности.

Назначение феназепама больным пожилого возраста несет в себе риск травм и переломов вследствие падений. Дело в том, что бензодиазепины способны нарушать координацию движений из-за рассогласованности двигательной активности различных мышц (в сочетании с миорелаксацией или без нее).

В гастроэнтерологической практике широко применяется еще один представитель группы бензодиазепинов – тофизопам (tofizopam), торговое название препарата – Грандаксин.

Тофизопам – один из лучших препаратов с вегетостабилизирующим действием, эффективно устраняет различные формы вегетативных расстройств. Побочный эффект проявляется в усилении запора, особенно у больных пожилого возраста.

По своему строению тофизопам – атипичный бензодиа-



зепин. Вследствие атипичности структуры он не вызывает зависимости, что относится к его преимуществам. Следует сказать и о его психотропном действии, сочетающем в себе анксиолитический и умеренный психостимулирующий эффекты. При этом анксиолитическая активность не сопровождается седативным и миорелаксирующим действием, вследствие чего нет ограничений в вождении автомобиля. При приеме тофизопама возможно парадоксальное усиление тревоги, поэтому противопоказанием к его назначению являются состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением и агрессивностью. Редко отмечаемые больными напряжение и боль в мышцах скорее всего расцениваются как соматические проявления парадоксального возрастания тревоги. Суточная доза тофизопама в гастроэнтерологической практике варьируется в широких пределах (от 50 до 200 мг). Препарат принимают однократно (50 или 100 мг) или делят на два-три приема. Отмена препарата должна быть постепенной (по 50 мг в десять дней). Курс лечения не должен превышать двух, в редких случаях – трех месяцев. Тофизопам можно использовать эпизодически при резком возрастании тревоги (в дозе 50–100 мг), но для купирования панической атаки силы препарата недостаточно. Тофизопам – отчетливо выраженный «дневной» анксиолитик (из-за психостимулирующего эффекта) и может затруднять наступление сна. В связи с этим необходимо предупреждать больных о последнем приеме препарата не позднее 16.00.

Небензодиазепиновые анксиолитики, применяемые в соматической медицине

Выбор небензодиазепиновых анксиолитиков для применения в соматической медицине достаточно широк [5, 6]. Гидроксизин (hydroxyzin), торговое наименование – Атаракс.

В силу выраженной вегетотропной составляющей гидроксизин считается препаратом выбора при тревоге с соматическими (вегетативными) проявлениями. Данный эффект у гидроксизина выражен значительно сильнее, чем у тофизопама. На основании этого значение гидроксизина в гастроэнтерологической практике трудно переоценить.

По своей структуре гидроксизин относится к блокаторам H_1 -гистаминовых рецепторов и обладает не только противотревожным, но и гистаминергическим действием. Препарат характеризуется высокой эффективностью и быстрым началом действия, с одной стороны, и отсутствием зависимости – с другой. Это позволяет считать данный препарат альтернативой бензодиазепинам в соматической медицине [3]. Хорошая переносимость и отсутствие зависимости позволяют при необходимости проводить длительные курсы лечения. При отмене синдром отдачи отсутствует. Более того, надолго сохраняется достигнутый эффект.

С учетом сказанного гидроксизин может быть эффективен не только в купировании психопатологических проявлений невротического уровня, но и купировании (полном или частичном) гастроэнтерологических проявлений тревожного или соматоформного расстройства.

Основной недостаток – выраженная седация и утренняя сонливость, что может стать поводом для снижения комплаенса и самостоятельной отмены препарата.

При назначении препарата больным пожилого возраста следует учитывать противопоказания: закрытоугольная глаукома, аденома предстательной железы, нарушения ритма сердца в анамнезе.

Стандартная суточная доза гидроксизина в гастроэнтерологической практике – 50 мг, разделенная на три приема (1/2 + 1/2 + 1 таблетка). При наличии выраженной сонливости утреннюю и дневную дозу следу-

ет добавлять не ранее чем через неделю, сократив ее до 1/4 таблетки. В отличие от тофизопама данный препарат может приниматься достаточно долго (без перерыва несколько месяцев, максимально – до года).

Для оценки утренней сонливости, о которой следует предупредить больного, первый прием препарата надо начинать с половинной дозы перед сном (12,5 мг) с повышением на 12,5 мг каждые 2–4 дня до 50 мг (при необходимости до 75 мг). Сонливость и седация обычно выражены только на первой неделе приема (иногда в сильной степени), но могут сохраняться до конца лечения.

Гидроксизин и тофизопам хорошо сочетаются как по лечебному эффекту, так и в плане минимизации нежелательных явлений (в аспекте последних фактически антагонисты). Назначение тофизопама утром (50 мг) и днем (50 мг) в сочетании с вечерним приемом гидроксизина (25 мг) помогает укрепить комплаенс и существенно увеличить эффективность лечения.

Буспирон (buspiron), торговое название – Спитомин. Буспирон является азапироновым анксиолитиком, действующим на три типа рецепторов: серотониновые, дофаминовые и норадреналиновые. Клинические эффекты препарата распространяются и на тревогу, и на депрессию, что выделяет его среди других анксиолитиков.

На 7–10-й день лечения буспироном можно достигнуть результата, равного по силе эффекту бензодиазепинов. Буспирон лишен побочных эффектов, свойственных этой группе препаратов, поскольку не воздействует на бензодиазепиновые рецепторы. В частности, в отличие от бензодиазепинов буспирон не угнетает функцию дыхания и поэтому является безопасным анксиолитиком для пациентов с респираторными заболеваниями. Препарат не обладает седативными свойствами и не оказывает миорелаксирующего действия, не нарушает когнитивных функций.



Особого внимания заслуживают еще два свойства буспирона: минимальный риск развития зависимости и отсутствие способности вызывать расторможенность и эйфорию. На основании этого буспирон, в соответствии с современными рекомендациями, считается препаратом выбора у пациентов с признаками злоупотребления психоактивными веществами в анамнезе. Однако при его назначении следует тщательно контролировать функциональные пробы печени.

Суточная доза препарата в гастроэнтерологической практике – не более 15 мг. Начальная доза препарата – 5 мг с последующим увеличением каждые два-три дня по 5 мг.

При назначении буспирона следует иметь в виду, что лечение должно быть курсовым, поскольку в отличие от бензодиазепинов буспирон не оказывает немедленного анксиолитического действия и неэффективен при приеме «по требованию».

Для развития полного терапевтического эффекта необходимы одна-две недели. Максимальная эффективность достигается через четыре недели. После этого начинается постепенное снижение эффективности, поэтому длительные курсы нецелесообразны.

Этифоксин (etifoxin), торговое название – Стрезам. Анксиолитический эффект связан с влиянием на ГАМКергическую систему. Терапевтическое действие проявляется противотревожным и незначительно выраженным седативным эффектом, а также усилением действия анальгетиков и анальгезирующих средств.

Анксиолитический эффект не сопровождается свойственными бензодиазепинам побочными действиями. В частности, за счет усиления синтеза нейростероидов этифоксин не только не снижает, но повышает концентрацию внимания и мнестические функции.

Данный препарат рекомендуется для снижения тревожных реакций у коморбидных пациентов

с хроническими заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы.

Риск развития лекарственной зависимости и синдрома отмены расценивается как минимальный.

Суточная доза – 150–200 мг. Препарат принимается по одной капсуле три раза в день или две капсулы два раза в день. Продолжительность курса лечения в полной дозе шесть недель, в течение последующих двух недель препарат принимается в половинной суточной дозе.

При назначении этифоксина гастроэнтерологическим больным следует уточнить отсутствие дисфагии (особенно орофарингеальной): препарат выпускается в капсулах, и его проглатывание может быть затруднено.

Фабомотизол (fabomotizol), торговое название – Афобазол. Препарат обладает анксиолитическим действием (без седативного компонента) в сочетании с мягким активирующим эффектом. Лечение не сопровождается развитием зависимости.

Из-за отсутствия значимых побочных эффектов, в частности негативного влияния на когнитивные функции, рекомендуется больным пожилого возраста.

Суточная доза (30 мг) делится на три приема. Курс лечения – четыре недели, при необходимости может быть продлен до шести недель. Отмена проводится моментально. Клинический эффект появляется с 3–7-го дня лечения, поэтому в терапии «по требованию» фабомотизол неэффективен.

Необходимо отметить, что существует ряд препаратов с анксиолитическим действием, но с гораздо менее выраженной степенью лечебного эффекта (Адаптол, Тенотен и др.). Некоторые больные по разным причинам ориентированы на прием именно этих препаратов. Особой популярностью у пациентов пользуется Фенибут, однако у гастроэнтерологических больных он вызывает появление болей в эпигастрии вследствие воспаления или об-

разования эрозий (реже – язв) в желудке и двенадцатиперстной кишке. Его лучше применять в виде капсул (Анвифен), однако это не ограждает полностью от побочных действий в отношении верхних отделов пищеварительного тракта.

Врач при назначении анксиолитической терапии должен отдавать предпочтение препаратам с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием или низким уровнем зависимости. При этом предпочтительной является монотерапия. При необходимости комбинированного назначения препаратов желательна консультация психиатра или психотерапевта.

Рассматривая применение анксиолитиков, нельзя не затронуть вопросы комплаенса. Известно, что ответственно к врачебным рекомендациям подходят не более 50% больных. Особенно низкая приверженность лечению отмечается при назначении врачами-интернистами психофармакологических препаратов [7].

Клинический опыт врача помогает ему предвидеть сомнения больного в целесообразности использования анксиолитиков. В таких ситуациях пациента необходимо проинформировать по ряду тревожащих его вопросов. Во-первых, нужно объяснить, что препарат назначается не для того (или не только для того), чтобы успокоить больного. Главная цель назначения анксиолитика совпадает с желанием пациента – устранить соматические симптомы.

Во-вторых, не ожидая вопросов, следует сказать больному, что назначаемый препарат относится к группе современных лекарственных средств, не вызывающих зависимость и синдром отмены.

В-третьих, ссылаясь на опыт работы с другими больными, не лишним будет упомянуть о нецелесообразности снижения дозы. Пациенты зачастую стараются снизить дозу принимаемого



препарата, что мешает достижению клинического эффекта, или сократить продолжительность курса лечения, что может привести к быстрому возобновлению симптоматики.

В-четвертых, важно объяснить, что нежелателен и длительный безынтервальный прием препарата в низкой дозе, способный приводить к хронизации имеющихся расстройств.

В-пятых, необходимо осведомиться о прошлом опыте больного в отношении приема психофармакологических препаратов. При негативном опыте надо уточнить, какие именно препараты принимал пациент и на чем основана его негативная реакция на данное лекарство. Она может оказаться необоснованной. Например, сонливость в первые дни приема гидроксизина могла быть расценена как свойство всех анксиолитиков и убедить пациента в нецелесообразности лечения препаратами данной группы [8].

При необходимости вождения автомобиля выбирают препарат без седативного эффекта (тофизопам, буспирон). Однако рекомендуется проверить индивидуальную реакцию на действие препарата в первые дни приема. Следует предупреждать и об отказе от приема алкоголя (из-за потенцирования седативного действия).

Среди особенностей анксиолитической терапии в гастроэнтерологической практике заслуживает внимания еще ряд моментов:

- холинолитический эффект анксиолитиков выражен в значительно меньшей степени, чем у нейролептиков. На этом основании их можно комбинировать с периферическими М-холинолитиками, например Бускопаном (гиосцина бутилбромид). Но такая комбинация должна быть ограничена для применения у больных пожилого возраста;
- необходимо соблюдать осторожность и у больных с хроническими заболеваниями печени как с точки зрения негативно-

го влияния на функции печени, так и с позиций подбора эффективной дозы препарата (анксиолитики, как абсолютное большинство психотропных препаратов, метаболизируются в печени с участием цитохрома Р450);

- проблема с подбором дозы препарата может возникнуть и у пациентов с синдромом мальабсорбции, существенно снижающим эффективность лечения анксиолитиками;
- при проведении анксиолитической терапии наряду с приемом антацидов, активированного угля или холестирамина (снижающих всасывание других препаратов) рекомендуется принимать эти препараты за час или через два часа после приема нейролептиков.

Обратите внимание: показанием для лечения анксиолитиками является реально существующий синдром патологической тревоги, а не эмоциональное напряжение, связанное со стрессами повседневной жизни. Назначение этих препаратов с целью смягчения социально обусловленных конфликтов – распространенная ошибка [9].

Большим с высоким уровнем личностной тревожности или ситуационной тревогой в связи со сложными жизненными обстоятельствами в противовес необоснованному назначению анксиолитиков следует рекомендовать психотерапию и прием растительных седативных средств.

С точки зрения психиатров, назначение фитопрепаратов неэффективно. Но опыт практикующих гастроэнтерологов показывает, что седативный эффект растительных препаратов не только способствует нормализации межличностных конфликтов, уменьшает эмоциональное напряжение, купирует субсиндромальную тревогу, но и позитивно влияет на устранение функциональных соматических симптомов. Следует подчеркнуть, что при формировании ипохондрических на-

рушений в виде фиксации тревоги на соматической сфере, генерализованном тревожном расстройстве или наличии панических атак (вегетативных кризов), а также при соматоформном расстройстве фитотерапия не поможет достигнуть желаемого результата.

Растительные седативные средства уступают по силе действия анксиолитическим препаратам, но имеют ряд преимуществ: постепенность и мягкость развития лечебных эффектов, большой диапазон терапевтических доз, отсутствие выраженной миорелаксации, соматических побочных эффектов и синдрома «отдачи». Кроме того, лечение обходится значительно дешевле, что немаловажно для больных пожилого возраста.

Эффект фитопрепаратов особенно значителен именно в гастроэнтерологической практике. К седативным фитопрепаратам, наиболее широко используемым врачами-гастроэнтерологами, относятся валериана, пустырник пятилопастный и боярышник кроваво-красный [10].

Валериана обладает противотревожным, седативным и мягким снотворным действием. Эти эффекты сочетаются со спазмолитическим и желчегонным действием, что дает хороший результат при лечении соматических проявлений тревоги в виде функциональных нарушений панкреатодуоденальной зоны и дискинезии желчевыводящих путей. Валериана входит в абсолютное большинство успокоительных сборов.

При сравнении свойств пустырника пятилопастного и валерианы следует отметить схожесть седативного эффекта при более выраженном сомнолентном действии пустырника. В связи с этим прием пустырника рекомендуется при пресомнических нарушениях сна.

Боярышник кроваво-красный наиболее эффективен при синдроме тревоги, сочетающейся с комбинированными функциональными расстройствами



желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. В гастроэнтерологической практике особенно эффективен при купировании болей спастического характера.

Несколько менее выраженным успокаивающим действием обладают также ромашка аптечная, калина обыкновенная, пион уклоняющийся, ноготки лекарственные, шишки хмеля. При наиболее распространенных вариантах функциональных заболеваний (дискинезия желчевыводящих путей и дискинезия кишечника) наибольшей эффективностью характеризуется ромашка лекарственная. Популярность ромашки связана с гармоничным сочетанием седативного, спазмолитического, хо-

лекинетического и ветрогонного эффектов.

Важный момент: лекарственные травы в виде свежеприготовленных на водяной бане отваров более эффективны, чем в аптечных формах (таблетки). Спиртовые настойки лечебных трав гастроэнтерологическим больным противопоказаны. Импортные успокоительные чаи отличаются высокой стоимостью, но значительно более низкой концентрацией фитопрепаратов по сравнению со свежеприготовленными отварами.

Заключение

Анксиолитики наряду с противотревожным действием способны устранять вегетативный дисбаланс и соматические проявления

тревоги в виде функциональных нарушений пищеварительной системы. Но этим круг их применения в гастроэнтерологической практике не ограничивается. У больных с органическими заболеваниями органов пищеварения небензодиазепиновые анксиолитики широко используются для снижения интенсивности болевого синдрома (в сочетании с анальгетиками и спазмолитиками) и уменьшения степени выраженности тревожных реакций на болезнь.

При назначении анксиолитической терапии врач-гастроэнтеролог должен отдавать предпочтение препаратам с высокой эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием или низким уровнем зависимости. ☉

Литература

1. Люльман Х., Мор К., Хайн Л. Фармакология. Атлас / пер. с англ. под ред. А.А. Свистунова; науч. ред. В.Н. Чубарев. М.: Практическая медицина, 2019.
2. Мартов В.Ю., Огороков А.Н. Лекарственные средства в практике врача. М.: Медицинская литература, 2016.
3. Бобров А.Е., Довженко Т.В., Старостина Е.Г. Методические рекомендации по психиатрическому сопровождению больных с различными соматическими заболеваниями в условиях первичного звена здравоохранения. Лекарственная терапия // Сборник инструктивно-методических материалов для врачей первичного звена здравоохранения по оказанию помощи пациентам с непсихотическими психическими расстройствами (на основе полипрофессионального взаимодействия различных специалистов) / под ред. В.Н. Краснова. М.: Медпрактика-М, 2012. Ч. 2. Гл. 5. С. 161–163.
4. Иванов В.С. Психотропные средства в общемедицинской практике // Лекции по психосоматике / под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. С. 274–301.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012.
6. Справочник Видаль 2020. Лекарственные препараты в России. М.: Видаль Рус, 2020.
7. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. М., 2017.
8. Фирсова Л.Д. Тревога у больных хроническими заболеваниями органов пищеварения // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. 2007. Т. 9. № 1. С. 24–29.
9. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000.
10. Дроздова М.С. Психосоматические взаимоотношения в гастроэнтерологии. Витебск: ВГМУ, 2003.

Anxiolytics in the Practice of a Gastroenterologist

L.D. Firsova, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center

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

Anxiolytics (anti-anxiety drugs) are widely used not only in psychiatry, but also in somatic medicine. The article discusses the range of therapeutic effects of anxiolytics, justifying their widespread use in gastroenterological practice; recommendations for choosing a drug, determining its dose and the duration of the course of treatment are discussed in detail; the drug interaction of anxiolytics with drugs traditionally used in gastroenterology is analyzed.

Key words: anxiolytics, anti-anxiety drugs, gastroenterology



¹ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

² Астраханский
государственный
медицинский
университет

Эхинококкоз и другие паразитарные заболевания печени

В.В. Скворцов, д.м.н.¹, Б.Н. Левитан, д.м.н., проф.², А.Н. Горбач¹

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

Для цитирования: Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Горбач А.Н. Эхинококкоз и другие паразитарные заболевания печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 88–91.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-88-91

В статье представлены сведения об эпидемиологии и этиопатогенезе эхинококкоза и других паразитарных болезней, поражающих печень. Приведены современная классификация эхинококкоза печени, клинические проявления данного заболевания, а также методы лабораторной и инструментальной диагностики, основные подходы к терапии.

Ключевые слова: эхинококкоз, эхинококковая киста, осложнения, компьютерная томография, албендазол

Паразитарные болезни остаются одними из наиболее распространенных в современном мире. Согласно расчетам экспертов Всемирного банка, среди ведущих причин ущерба, наносимого человечеству всеми болезнями и травмами, на четвертом месте стоят гельминтозы, из-за которых ежегодно теряется 24 млн лет человеческой жизни [1]. Для всех паразитозов характерны системные поражения. В частности, эхинококки и многие другие паразиты, такие как аскариды, амёбы, сосальщики, вызывают главным образом поражение гепатобилиарной системы. Частота вероятной локализации эхинококковой кисты в печени варьируется – 31–93% наблюдений [1, 2].

Жизнедеятельность паразитов в основном приводит к развитию хронического воспаления, нарушению целостности печеночной ткани, образованию соединительнотканых промежутков между дольками, их атрофии, закупорке желчных протоков и появлению механической желтухи. Все это сказывается на функциональном состоянии печени и организма в целом [2–4].

Для паразитозов характерно длительное присутствие возбудителя в организме, а также многократные

повторные заражения. Поэтому разработка мер профилактики, ранняя диагностика и эффективная антигельминтная терапия – одни из приоритетных направлений современной медицины [4].

Эпидемиология

Эхинококкоз распространен на всех континентах, чаще регистрируется в странах мира с пастбищным животноводством (Австралия, Аргентина, Греция, Азия, Северная Африка и др.). Встречается также в большинстве субъектов Российской Федерации. Северо-Кавказский, Дальневосточный и Уральский регионы лидируют по количеству регистрируемых случаев. В последние годы отмечается тенденция к росту данного паразитоза и расширению его ареала. Источником инвазии эхинококка для человека чаще служат собаки, реже – дикие представители семейства псовых (волки, лисы, шакалы и др.). Доминирующие механизмы заражения – алиментарный, контактно-бытовой. Основным способом передачи являются руки, загрязненные онкосферами эхинококка, находящиеся в шерсти животных – окончательных хозяев. Заражение человека также может происходить через воду, источник которой загрязнен яйцами

гельминта, при употреблении в пищу ягод и зелени. Человек как промежуточный хозяин эхинококка является биологическим тупиком – не выделяет яйца и членики паразита в окружающую среду, то есть не служит источником инвазии [3–5].

Кошачья двуустка – возбудитель другого поражающего печень и желчные протоки заболевания – описторхоза распространена на территории Западной Сибири. Пораженность описторхозом коренного населения севера России достигает 80–100% и связана с особенностями питания: употреблением термически не обработанной рыбы и высокой степенью инвазивности последней [4].

Аскаридоз широко распространен во влажных зонах субтропического, тропического и умеренного поясов, редко регистрируется в сухих степях, отсутствует в зоне вечной мерзлоты, высокогорья и пустынь. Аскаридозом в мире ежегодно заражаются около 900 млн человек, большинство из них дети [1, 4].

Амебиаз распространен в ряде стран СНГ, преимущественно Средней Азии и Закавказья. В России выявляют спорадические случаи во всех регионах, в основном завозные. В отличие от других паразитозов, поражающих печень, для амебиаза характерна невысокая восприимчивость. При заражении чаще развивается здоровое носительство. Абсцессы в печени образуются при хроническом течении амебиаза [4].

Этиопатогенез

Заболевание у человека вызывает личиночная стадия ленточного червя *Echinococcus granulosus*. Конечный членик половозрелой особи со-



держит матку с яйцами (400–800 шт.). В каждом яйце находится шести-крючная личинка-зародыш с толстой оболочкой – онкосферой. Зрелые членики попадают в окружающую среду с экскрементами окончательных хозяев. Членики подвижны, поэтому часть из них выползает активно [3–5]. При попадании яиц паразита в желудочно-кишечный тракт человека их наружная оболочка под действием пищеварительного сока растворяется. Освободившаяся онкосфера с помощью крючьев проникает в слизистую оболочку желудка или кишки и с током венозной крови или лимфы переносится в портальную систему и задерживается в печени. Около 70% зародышей оседают в печени, остальные проходят через печень и попадают в малый круг кровообращения (оседают в легких или распространяются в другие органы и ткани) [3, 4]. Осевшая в тканях онкосфера в течение пяти-шести месяцев превращается в однокамерный пузырь (ларвоцисту, эхинококковую кисту) диаметром 5–20 мм. Стенка ларвоцисты состоит из наружной кутикулярной и внутренней герминативной оболочки. Основная функция внутренней зародышевой оболочки – продукция сколексов. В одном пузыре находится от нескольких десятков до нескольких сотен сколексов. Они плавают в жидкости и образуют «гидатидный песок». Внутри материнского пузыря могут формироваться дочерние и внучатые пузыри. Общий вес эхинококковых кист способен достигать нескольких десятков килограммов и 6–10 л жидкости. Большие кисты формируются в течение многих лет [3–5]. Основное патологическое воздействие эхинококка на организм человека связано с сенсибилизирующим (развитие аллергической реакции немедленного или замедленного типа, а при разрыве кист – вплоть до анафилактического шока) и механическим факторами [4, 5]. В пораженной эхинококкозом печени развивается воспалительный процесс, что вызывает активацию ряда иммунопатологических защитных механизмов. В настоящее время установлено, что пораженные ткани образуют повышенные количества супероксидного радикала и оксида азота. Как следствие – активация сво-

боднорадикальных реакций и запуск механизма повреждения клеток [6]. В начальной стадии развития заболевания данные механизмы направлены на уничтожение паразита, и в ряде случаев все заканчивается гибелью эхинококкового пузыря с последующим обызвествлением. Но при недостаточности иммунного ответа происходит дальнейшее развитие и рост паразитарной кисты. Прогрессирование заболевания сопровождается нарастанием иммунодефицита [3–5]. В соединительной ткани вокруг сосудов и желчных протоков обнаруживаются различные фазы хронического воспаления: круглоклеточная инфильтрация, развитие грануляционной ткани. Такие глубокие изменения в паренхиме печени приводят к изменениям состава белковых компонентов крови (диспротеинемия с гипоальбуминемией) [5]. При длительном процессе с образованием крупных кист до нескольких литров в объеме наиболее выражено их механическое воздействие на ткань печени. Оно выражается в прогрессирующих дистрофических изменениях, склерозе стромы и атрофии паренхимы, что в итоге приводит к необратимым нарушениям функции печени. Одновременно происходит механическое сдавление воротной или нижней полой вены, желчных протоков, что приводит к застойным явлениям и в конечном итоге к циррозу [2, 3, 5].

Классификация

Эхинококкоз печени классифицируют по ряду признаков (таблица) [7]. Первое место среди осложнений эхинококкоза печени занимает нагноение кисты, далее следует ее разрыв. При нагноении паразит погибает. Последующее течение процесса в основном такое же, как и при обычном абсцессе. Прорыв абсцесса в желчные протоки – причина гнойного холангита. В случае разрыва неинфицированной кисты развивается картина анафилактического шока, впоследствии может возникнуть множественный эхинококкоз брюшной или плевральной полости [3, 4, 7].

Клинические проявления

По стадиям клинического течения болезни выделяют [4, 5, 7]:

- бессимптомную стадию (доклиническую);
- стадию начальных проявлений и стадию выраженных проявлений (неосложненную);
- стадию осложнений.

Бессимптомная стадия может длиться несколько лет и даже десятилетий

Классификация эхинококкоза печени

Критерий	Тип эхинококкоза
Количество эхинококковых кист	Одиночный Множественный Сочетанный Распространенный
Патогенетический принцип	Первичный Рецидивный: <ul style="list-style-type: none"> ■ вторичный диссеминированный; ■ вторичный рецидивирующий; ■ вторичный метастатический Резидуальный множественный эхинококкоз различных органов, включая брюшную полость и печень
Наличие сочетанного поражения других органов	Изолированное поражение печени Сочетанное поражение с другими органами
Диаметр кисты	Мелкий (до 5 см) Средний (6–10 см) Большой (11–20 см) Гигантский (21 см и более)
Топография кисты в органе	Подкапсульный Поддиафрагмальный Периферический (поверхностный) Центральный (внутриорганный)
Сегментарное расположение с указанием сегментов локализации ларвоцист	Левая доля печени (I–IV сегменты) Правая доля печени (V–VIII сегменты)
Жизнеспособность кисты	Живой паразит Киста с признаками «старения» Погибающая киста Погибшая киста (обызвествление, фиброз кисты, псевдоопухоль)
Клиническое течение	Неосложненный: <ul style="list-style-type: none"> ■ перипаразитарный неспецифический гранулематоз; ■ очаговый перипаразитарный фиброз; ■ обызвествление фиброзной капсулы; ■ перипаразитарный реактивный (антигенный) гепатит Осложненный: <ul style="list-style-type: none"> ■ нагноение кисты; ■ прорыв кисты с генерализацией процесса; ■ гнойно-деструктивный холангит и перихолангит; ■ хронический персистирующий гепатит; ■ паразитарный цирроз; ■ портальная гипертензия; ■ желтуха (компрессионная, обтурационная, смешанная); ■ системный амилоидоз; ■ сепсис



после заражения. В этот период киста имеет небольшие размеры и находится в толще паренхимы печени. Выявляется случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или рентгенографии [5, 8].

В неосложненной стадии жалобы пациентов, как правило, неспецифичны. Характерны проявления астенического синдрома (общая слабость, снижение работоспособности, потеря массы тела, головная боль и др.), возможны диспепсические расстройства, различные аллергические реакции: зуд, кожная сыпь с сопутствующей эозинофилией крови. Показательны жалобы на боли и ощущение тяжести в правом подреберье. Тупые боли возникают вследствие растяжения глассоновой капсулы растущей кистой, сдавления сосудистых образований печени и соседних органов. Нередко отмечается увеличение печени за счет роста кисты. Печень при пальпации увеличенная, неоднородной консистенции: плотная (при локализации пузыря в глубине паренхимы) или мягкая, эластичная (при поверхностном расположении кисты) [3–5, 9].

В стадии осложнений прослеживается развернутая клиническая картина эхинококкоза. Кисты, достигшие больших размеров, вызывают значительные патологические изменения. При локализации кист в задних отделах печени нередко происходит сдавление крупных сосудов. Развивается застой в системе воротной вены, что приводит к асцит и расширению вен живота, появлению отеков нижних конечностей. Часто наблюдается желтушность кожных покровов и склер [3, 5, 8].

Присоединение гноеродной флоры (нагноение кисты) и перфорация клинически сопровождаются повышением температуры тела, ознобами, усиленным потоотделением, острыми болями и тяжестью в верхней половине живота [3–5].

Диагностика

Предположить диагноз эхинококкоза позволяют эпидемиологические данные и клинические проявления заболевания, но происходит это, как правило, на стадии выраженных проявлений или стадии осложнений [10]. Результаты клинического анализа крови при эхинококкозе неспецифич-

ны и дают вспомогательную информацию для уточнения диагноза. К ним относятся эозинофилия (ее появление характерно для многих паразитозов), повышение числа лейкоцитов, общего белка плазмы крови. Количество лимфоцитов может быть снижено [9, 10]. На современном этапе диагностики эхинококкоза особое значение приобретают иммунологические методы. Наиболее информативным считается иммуноферментный анализ (ИФА, ELIZA) [10, 11]. Его применяют для выявления эхинококкоза, а также рецидивов заболевания (неоднократное проведение). Преимущества ИФА – высокая чувствительность, быстрота и удобство проведения диагностической реакции, возможность ранней диагностики заболевания. Иммунологические реакции становятся положительными на 7–21-й день после заражения, максимальные титры определяются к 60–150-му дню [11]. Кроме того, в клинической практике применяется реакция пассивной гемагглютинации на эхинококковые антитела [7].

Помимо лабораторных анализов решающую роль играют инструментальные методы. УЗИ – один из наиболее перспективных методов диагностики эхинококкоза печени позволяет в большинстве случаев установить диагноз. При наличии гигантских эхинококковых кист и множественных поражений интерпретация результатов УЗИ затруднена. В этих случаях возникает необходимость сочетания УЗИ с компьютерной томографией (КТ) [8–10].

КТ позволяет точно определить расположение эхинококковых кист в долях и сегментах печени, их количество, сочетание с поражениями других органов брюшной и грудной полости, выявить различные осложнения, а также эффективно дифференцировать эхинококкоз от опухолей. Общая точность КТ-диагностики при эхинококкозе, по различным данным, превышает 95% [7, 10].

При необходимости на стационарном этапе могут быть проведены дополнительные диагностические мероприятия:

- КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием;
- магнитно-резонансная холангио-панкреатография – для оценки

взаиморасположения кистозных структур с билиарной системой;

- интраоперационное УЗИ;
- диагностическая лапароскопия с гистологическим исследованием биологического материала;
- интраоперационная холангиография – для определения уровня проходимости желчных протоков, оценки характера пассажа желчи в желудочно-кишечном тракте [7].

Лечение

Основным методом лечения эхинококкоза признан хирургический. Тем не менее он имеет ряд недостатков в виде различных послеоперационных осложнений, повторного обсеменения и рецидива заболевания [1, 8, 12, 13].

Противопаразитарная химиотерапия назначается при разрыве кист, множественных поражениях кистами небольших размеров (не более 3–5 см) печени, легких и других органов, при которых оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском для жизни больного и невозможно технически, а также в послеоперационном периоде для профилактики рецидивов, пациентам в эндемических очагах при наличии антител к эхинококку и отсутствии кист при полном инструментальном обследовании [4, 11–14].

Анализ результатов консервативного лечения пациентов с эхинококкозом печени также позволяет рекомендовать химиолечение в качестве основного метода при эхинококковых кистах небольших размеров – до 4,0 см. Однако предназначенные для химиотерапии препараты обладают побочными эффектами. После применения высоких доз возможно развитие агранулоцитоза, лейкопении, появления лихорадки, алопеции и токсического гепатита. Поэтому данный метод имеет ограниченное применение [4, 14, 15].

Хорошим терапевтическим эффектом характеризуется комбинированное применение химиотерапии, гепатопротекторов и детоксикационной терапии. В 90% наблюдений такой подход дает положительный результат. Назначение и проведение нескольких курсов химиотерапии способствует в ряде случаев кальцинированию фиброзной капсулы, а иногда и всей кисты [14].



Противопаразитарное лечение в настоящее время проводят албендазолом и его производными. Препарат принимают внутрь после еды в дозе 10 мг/кг массы тела (не более 800 мг/сут) в два приема. Курс – 28 дней. Интервалы между курсами должны быть не менее двух недель. Продолжительность лечения клинически выраженных форм инвазии – 12–18 месяцев [4, 11, 12, 14].

В случае, когда фармакотерапия остается единственным методом лечения из-за невозможности удалить кисты оперативным способом, албендазол применяют в той же суточной и цикловой дозе, но курс лечения должен состоять не менее чем из девяти-десяти циклов (18 месяцев). Лечение проводится при нормальных лабораторных показателях (общий и биохимический

анализ крови). В процессе лечения каждые 5–7 дней проводится контрольное исследование крови [4, 14].

Прогноз

После радикального оперативного лечения эхинококкоза прогноз благоприятный, при невозможности проведения оперативного лечения, как правило, неблагоприятный [4]. ●

Литература

1. *Сергиев В.П., Кузнецова К.Ю.* Современные проблемы в сфере паразитарных болезней и их терапии // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014. № 1. С. 12–16.
2. *Мочалова А.А., Еришова И.Б.* Взгляд на проблему гельминтозов и паразитозов на современном этапе // Актуальная инфектология. 2014. № 2 (3). С. 61–64.
3. *Поляков Н.В., Ромих В.В., Сафаров Р.В., Поляков В.Е.* Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 1. С. 27–35.
4. *Инфекционные болезни. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
5. *Масленникова Н.А., Тихонова Е.П., Михайлова Л.А.* Клинические аспекты проявления эхинококкоза печени // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. С. 22.
6. *Зангинян А.В., Казарян Г.С., Овсепян Л.М.* Исследование свободнорадикальных процессов и содержание цитокинов при эхинококкозе печени // Инфекция и иммунитет. 2012. Т. 2. № 3. С. 661–664.
7. *Токсанбаев Д.С., Ташев И.А., Медеубеков У.Ш., Сатбаева Э.М.* Клинический протокол диагностики и лечения. Эхинококкоз у взрослых (эхинококкоз органов брюшной полости). Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Протокол № 19 от 10 декабря 2015 г.
8. *Домашенко О.Н., Шаталов А.Д., Паниева Д.С.* Эхинококкоз печени: диагностика, лечебная тактика // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3 (39). С. 35–40.
9. *Головченко Н.В., Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И. и др.* Актуальные аспекты лабораторной диагностики паразитарных болезней // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 5. С. 49–55.
10. *Набиева Ф.С., Ибрагимов Н.С., Умарова С.С.* Инструментальные и лабораторные методы исследования для ранней диагностики эхинококкоза // Вестник науки и образования. 2020. № 24 (78). Ч. 4. С. 47–49.
11. *Юсупова Н., Кудратова З., Умарова Т., Кувандиков Г.* Раннее выявление эхинококкоза и профилактика рецидивов заболевания. Эффективность иммуноферментного анализа // Материалы международной научно-практической интернет-конференции. 2019. № 44. Переяслав-Хмельницкий, Украина. С. 545–547.
12. *Султанова Р.С., Меджидов Р.Т., Меджидов Ш.Р., Хамидов Т.М.* Причины рецидива абдоминального эхинококкоза и его профилактика // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 3. С. 125–130.
13. *Prousalidis J., Kosmidis C., Antimidis G. et al.* Postoperative recurrence of cystic hidatidosis // Surgery. 2011. Vol. 54. № 5. P. 15–20.
14. *Пахнов Д.В., Одишелапшвили Г.Д., Одишелапшвили Л.Г., Сердюков В.Г.* Комбинированный подход к лечению гидатидного эхинококкоза печени // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 14. № 4. С. 13–20.
15. *Tamarozzi F., Nicoletti G.J., Neumayr A., Brunetti E.* Acceptance of standardized ultrasound classification, use of albendazole, and long-term follow-up in clinical management of cystic echinococcosis: a systematic review // Curr. Opin. Infect. Dis. 2014. Vol. 27. № 5. P. 425–431.

Echinococcosis and Other Parasitic Liver Diseases

V.V. Skvortsov, PhD¹, B.N. Levitan, PhD, Prof.², A.N. Gorbach¹

¹ Volgograd State Medical University

² Astrakhan State Medical University

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

This article provides information on the epidemiology and etiopathogenesis of echinococcosis and other parasitic diseases affecting the liver. The modern classification of liver echinococcosis, clinical manifestations of this disease, as well as methods of laboratory and instrumental diagnostics, basic approaches to therapy are presented.

Key words: echinococcosis, echinococcal cyst, complications, CT scan, albendazole

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

панкреатин Мезим® Про

Качественно
и недорого¹



Современная
оболочка²



Удобно принимать²
(меньше таблеток на приём⁴)



Экономически
выгодно¹



10 000 ЕД в одной таблетке

Ваш надёжный выбор

в терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы³

¹По сравнению с препаратом Мезим® форте

²Данные IMS май 2020. ³Инструкция по применению лекарственного препарата Мезим® Про. ⁴Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии № 3, 2009. О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Дизайн исследования: 4-х недельное лечение таблетированной и капсулированной микрогранулированной лекарственной форм панкреатина 60 больных хроническим панкреатитом (ХП) билиарной или алкогольной этиологии в стадии обострения (болевая форма) без выраженных проявлений внешнесекреторной недостаточности органа. Ни у одного из больных не отмечено выраженных клинических симптомов внешнесекреторной недостаточности ПЖ. 4. Инструкция по применению препарат Мезим® форте (П N013391/01-060819).

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕЗИМ® ПРО Показания к применению • заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности функций поджелудочной железы (в т.ч. хронический панкреатит, муковисцидоз); • хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени, желчного пузыря; • состояния после резекции или облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); • расстройство ЖКТ функционального характера (при кишечных инфекционных заболеваниях, синдроме раздраженного кишечника и т.д.); • для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании; • подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованиям органов брюшной полости. Противопоказания • острый панкреатит; • обострение хронического панкреатита; • повышенная чувствительность к панкреатину или другим компонентам препарата; • наследственная непереносимость галактозы, недостаток лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; • детский возраст до 3 лет (неделимая лекарственная форма). Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению Мезим® Про П N014681/01. Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01. <https://www.berlin-chemie.ru/>

RU_MEZ_PRO_09_2020_V01_print. Утверждено 08.2020



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**