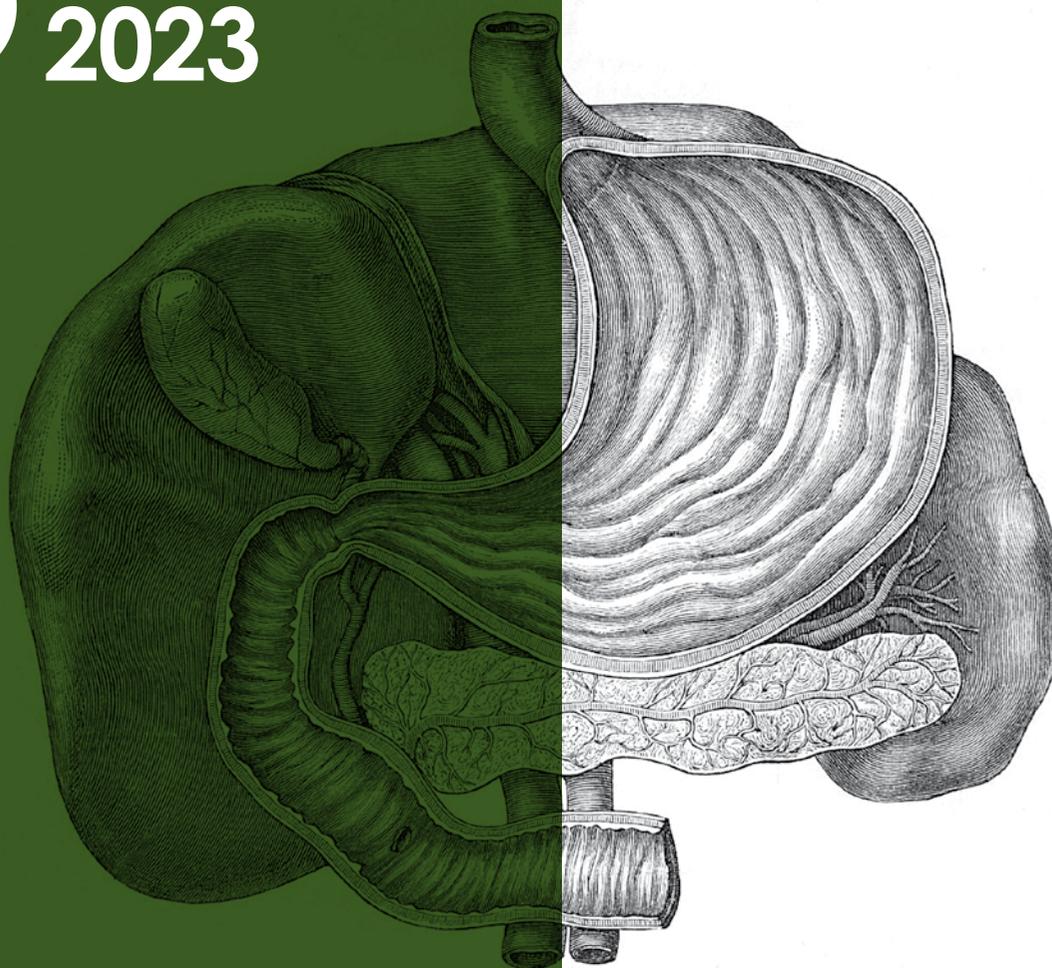


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **8** ТОМ 19
2023



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ № 1

Профессор
Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ:
как состояться
в профессии

6

Стратегия ведения
пациента с диспепсией

16

Риск развития
фиброза печени

84



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Фосфоглив®

Фосфоглив® — оригинальный гепатопротектор¹ с двумя активными компонентами: глицирризиновая кислота (ГК) и эссенциальные фосфолипиды (ЭФ)²

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Действует на причину разрушения клеток печени-воспаление, а также восстанавливает повреждённые клетки¹

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ²:

- жировая дегенерация печени (гепатоз);
- алкогольное поражение печени;
- токсическое (включая лекарственное) поражение печени;
- в комплексной терапии вирусных гепатитов (острых и хронических), цирроза печени и псориаза

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ²:



2 капсулы
3 раза в день



Курс 3-6 месяцев



Более подробную
информацию
о препарате можно
узнать на сайте



Более подробную
информацию
о препарате можно
узнать на сайте

Фосфоглив® УРСО — первая¹ фиксированная комбинация Глицирризиновой кислоты (ГК) и Урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)³

КОМПЛЕКСНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

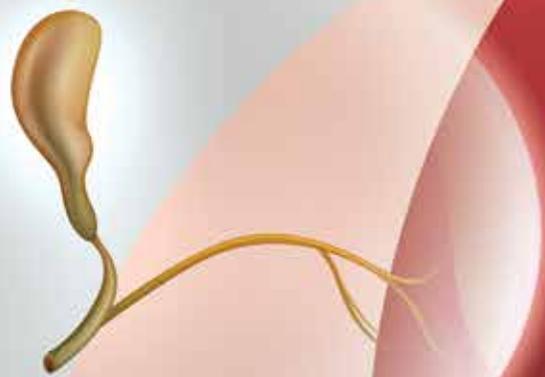
Способствует нормализации реологии желчи и снятию воспаления

ВЕДУЩИЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ³:

- растворение холестериновых камней;
- билиарный рефлюкс-гастрит;
- ДЖВП;
- первичный склерозирующий холангит;
- первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ПРИ ЖКБ³:

Масса тела, кг	<60	61-80	80-100	>100
Кол-во капсул/сут	2	3	4	5
Схема приема	Перед сном 6-24 месяцев			



1. Сайт ГРЛС
<https://grls.rosminzdrav.ru>
2. ИМП Фосфоглив.
3. ИМП Фосфоглив УРСО.

ИНФОРМАЦИЯ
ДЛЯ СОТРУДНИКОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 8. Гастроэнтерология

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 8. Gastroenterology

ISSN 2307-3586

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

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

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

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

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

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

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

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

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

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Профессор Л.А. Звенигородская:
«Врачу необходимо постоянно расширять горизонты познания.
Только так можно состояться в профессии» 6
- Итоги VI Междисциплинарной конференции «Современные
алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» 10
- Итоги Научно-практической конференции «Искусство лечения больного» 12
- Итоги весеннего сезона Московской школы гастроэнтеролога 14

Совет экспертов

- И.В. МАЕВ, Л.Б. ЛАЗЕБНИК, Д.С. БОРДИН, Н.Н. ДЕХНИЧ,
Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, А.А. ТРЯКИН, О.В. ГАУС, М.А. ЛИВЗАН
Резолюция Экспертного совета «Необследованная диспепсия:
краткосрочная и долгосрочная стратегии ведения пациента» 16

Клинические исследования

- О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, И.А. ЛИ, А.А. ЛИШИНСКАЯ,
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Н.А. ФАДЕЕВА, Т.В. ШКУРКО, Б.А. НАНАЕВА,
Т.А. БАРАНОВА, М.Ю. ТИМАНОВСКАЯ, А.И. ПАРФЕНОВ
Эффективность и безопасность ведолизумаба в терапии язвенного
колита в реальной клинической практике: пять лет наблюдения 26
- М.М. ФЕДОРИН, М.А. ЛИВЗАН, О.В. ГАУС
Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом
раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением 34
- С.Р. ДБАР, С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА,
О.В. АХМАДУЛИНА, Н.И. БЕЛОСТОЦКИЙ, А.И. ПАРФЕНОВ
Особенности пищевых intolerантностей у больных с синдромом
раздраженного кишечника 42
- Ю.А. КУЛЫГИНА, М.Ф. ОСИПЕНКО
Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями
кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего? 50

Клиническая практика

- Л.В. ТАРАСОВА, Е.И. БУСАЛАЕВА
Пациент с болезнью Крона и вирусным гепатитом В (клинический случай) 56
- М.М. КУДИШИНА, И.В. КОЗЛОВА, А.П. БЫКОВА
Язвенный колит и патология почек:
внекишечное проявление или лекарственное поражение? 62

Обзор

- Т.Н. КОВАЛЕНКО, Н.Н. ДЕХНИЧ, А.А. ТРЯПЫШКО,
Н.Е. ШАДРИНА, Л.А. ЦАПКОВА, Д.С. БОРДИН
Актуальность основных положений Тайпейского консенсуса 66
- Ю.В. МАКАРОВА, М.Ф. ОСИПЕНКО, Н.В. ЛИТВИНОВА, В.П. ДРОБЫШЕВА
Состояния и заболевания, ассоциированные с холецистэктомией,
проведенной по поводу желчнокаменной болезни. Системный обзор 76
- К.Н. ИВАНОВА, И.Г. БАКУЛИН
Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения
у пациентов с хроническим гепатитом 84
- С.В. ОКОВИТЫЙ, И.Г. НИКИТИН
Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека 92
- А.В. ПЕТРОВСКАЯ, О.В. ГИЛЬВАНОВА,
Д.А. ДЕГТЕРЕВ, Е.С. МАКАШОВА
Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта 104
- Т.Л. ПИЛАТ, О.Н. МИНУШКИН, Л.Б. ЛАЗЕБНИК
Диетологические аспекты развития и лечения дивертикулярной болезни 108

Лекции для врачей

- Л.Д. ФИРСОВА, М.Г. ИВАШКИНА, А.О. САВИНЫХ,
А.С. ЮДИЦКАЯ, С.И. РАДВАН, В.В. ОГАРЕВ, Н.А. БОДУНОВА
К вопросу о взаимодействии гастроэнтеролога и психолога при лечении
пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения 122

Contents

People. Events. Dates

- Professor L.A. Zvenigorodskaya:
"A Doctor Should to Expand the Horizons of Knowledge Constantly.
This is the Only Way to Take Place in the Profession"
The Results of VI Interdisciplinary Conference "Modern Algorithms
and Standards of Treatment in Gastroenterology and Hepatology"
The Results of the Scientific and Practical Conference "The Art of Patient Treatment"
Moscow School of Gastroenterology Spring Season Results

Council of Experts

- I.V. MAEV, L.B. LAZEBNIK, D.S. BORDIN, N.N. DEKHNICH,
Yu.A. KUCHERYAVY, A.A. TRYAKIN, O.V. GAUS, M.A. LIVZAN
Resolution of the Expert Council "Unexplored Dyspepsia:
Short-term and Long-term Patient Management Strategies"

Clinical Studies

- O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, I.A. LI, A.A. LISCHINSKAYA,
E.A. SABELNIKOVA, N.A. FADEEVA, T.V. SHKURKO, B.A. NANAIEVA,
T.A. BARANOVA, M.Yu. TIMANOVSKAYA, A.I. PARFENOV
Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis in Real
Clinical Practice: Five Years of Observation
- M.M. FEDORIN, M.A. LIVZAN, O.V. GAUS
Associations of Leptin and Adiponectin in IBS Patients
with Overweight and Obesity
- S.R. DBAR, S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA,
O.V. AKHMADULINA, N.I. BELOSTOTSKY, A.I. PARFENOV
Features of Food Intolerance in Patients with Irritable
Bowel Syndrome
- Yu.A. KULYGINA, M.F. OSIPENKO
Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Diseases
and Irritable Bowel Syndrome: What Is Common?

Clinical Practice

- L.V. TARASOVA, E.I. BUSALAEVA
The Patient with Crohn's Disease and Viral Hepatitis B (Clinical Case)
- M.M. KUDISHINA, I.V. KOZLOVA, A.P. BYKOVA
Ulcerative Colitis and Kidney Pathology:
Drug Damage or Extra-intestinal Manifestation?

Review

- T.N. KOVALENKO, N.N. DEKHNICH, A.A. TRYAPYSHKO,
N.E. SHADRINA, L.A. TSAPKOVA, D.S. BORDIN
Relevance of the Taipei Consensus Key Provisions
- Yu.V. MAKAROVA, M.F. OSIPENKO, N.V. LITVINOVA, V.P. DROBYSHEVA
Conditions and Associated Diseases with Cholecystectomy Caused
by Cholelithiasis. System Review
- K.N. IVANOVA, I.G. BAKULIN
Risks of Liver Fibrosis and Associated Complications
in Patients with Chronic Hepatitis
- S.V. OKOVITY, I.G. NIKITIN
Analysis of the Safety of the Use of Glycyrrhizic Acid in Humans
- A.V. PETROKOVSKAYA, O.V. GILVANOVA,
D.A. DEGTEREV, E.S. MAKASHOVA
Paraneoplastic Gastrointestinal Pseudo-obstruction
- T.L. PILAT, O.N. MINUSHKIN, L.B. LAZEBNIK
Nutritional Aspects of Diverticular Disease Development and Treatment

Clinical Lectures

- L.D. FIRSOVA, M.G. IVASHKINA, A.O. SAVINYKH,
A.S. YUDITSKYA, S.I. RADVAN, V.V. OGAREV, N.A. BODUNOVA
Problems of Gastroenterologist and Psychologist Interaction
When Treating Patients with Chronic Digestive Diseases



«КРАСНЫЕ ФЛАГИ» ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ГАСТРИТ¹

Не забудьте проверить пациента на наличие «красных флагов» в период до проведения тестирования на *H. pylori*, так как они могут быть признаками тяжелых заболеваний



Онкологические заболевания
в семейном анамнезе



Анемия



Дисфагия (нарушение
прохождения пищи по пищеводу)



Лейкоцитоз



ЖК кровотечения*
(мелена, гематохезия)



Повышение СОЭ



Рвота с кровью/постоянная рвота



Возраст старше 55 лет



Немотивированное похудение



Лихорадка

Назначение ИПП (и комбинированных препаратов, в состав которых входит ИПП) снижает чувствительность диагностических тестов на *H. pylori*, поэтому они не должны назначаться до проведения диагностики.² Для облегчения состояния пациента в период до тестирования эмпирически можно назначить **оригинальный итотрида гидрохлорид**.³ Он улучшает эвакуацию пищи из желудка, устраняя патогенез таких симптомов как **тяжесть, отрыжка, эпигастральные боли, тошнота, изжога** и т.д. Длительность применения не ограничена⁴



Источники:

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос. журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):50-61; 2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>; 3. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и соавт. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочнокишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2019;29(6):7-14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019>; 4. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9abd2328-abcb-411e-919e-6d8ab7c238ea Дата доступа апрель 2023

RUS2275022 (v1.0)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

МАТЕРИАЛ ПОДГОТОВЛЕН
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ООО «ЭББОТ
ЛЭБОРАТОРИЗ»



Профессор Л.А. Звенигородская: «Врачу необходимо постоянно расширять горизонты познания. Только так можно состояться в профессии»

За плечами ведущего научного сотрудника эндокринологического отделения Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Ларисы Арсентьевны ЗВЕНИГОРОДСКОЙ более полувека работы в медицине и тысячи пролеченных больных. Будучи замечательным врачом-клиницистом и видным ученым, она внесла значительный вклад в развитие диагностики и терапии сочетанной патологии. Недавно Лариса Арсентьевна отметила юбилей. В беседе с нашим корреспондентом она рассказала не только об актуальных методах лечения заболеваний органов пищеварения у пациентов с сопутствующими патологиями, но и о своем пути в профессии, о влиянии на свое профессиональное становление врача выдающихся деятелей отечественной медицины.



– Лариса Арсентьевна, медицина стала делом вашей жизни. Выбор профессии был сознательным или случайным? Расскажите о своем пути в профессию.

– Это был осознанный выбор. В определенной степени на него повлияла моя бабушка. Во время Первой мировой войны она, будучи сестрой милосердия, работала в военных госпиталях. Именно эта профессия спасла ее в Александровском центре, куда она попала в 1937 г. как жена врага народа. Почти 25 лет провела она в Сибири, в лагере для репрессированных, работая медсестрой и фельдшером в тюремной больнице. Мы с бабушкой часто вели душевные беседы, в том числе о выборе будущей профессии. Поэтому к моменту окончания школы я уже твердо знала, что хочу быть врачом. Школу я окончила с золотой медалью и поступила в ме-

дицинский институт в Киеве, затем перевелась на лечебный факультет Донецкого медицинского института. Мне очень повезло с педагогами. Достаточно сказать, что среди них был академик Николай Дмитриевич Стражеско – выдающийся представитель киевской терапевтической школы.

С отличием окончив институт, уехала по распределению в Сибирь, где работала в санитарной авиации Иркутской области, участковым врачом, заведующей отделением функциональной диагностики многопрофильной клинической больницы Иркутска. Мне посчастливилось начать научную деятельность на кафедре госпитальной терапии Иркутского медицинского института, которой заведовал академик Константин Рафаилович Седов. Он занимался краевой патологией, изучал эпидемиологию хрониче-

ских заболеваний населения Сибири. В Иркутске я защитила кандидатскую диссертацию, которая была посвящена сократительной функции миокарда и показателям гемодинамики у больных с пороками сердца. В 1974 г. вышла замуж за профессора Вишневого, переехала в Москву и стала работать клиническим ординатором кардиологического отделения 63-й городской клинической больницы.

– Как получилось, что вы связали свою дальнейшую деятельность с гастроэнтерологией? Что подвигло вас на принятие такого решения?

– В клинику поступали тяжелые больные по скорой помощи, которые погибали не от острой сердечной патологии, а от обширных кровотечений, развившихся на фоне приема дезагрегантов, антикоагулянтов. Пришло понимание, что сердечно-сосудистые



Актуальное интервью

заболевания зачастую сочетаются с болезнями органов пищеварения. Захотелось глубже изучить проблему. Однажды я прочла в медицинской газете объявление о наборе сотрудников в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (ЦНИИГ) и решила отправить необходимые документы с просьбой о приеме на работу. Меня пригласили на собеседование. Собеседование проводил директор института, академик Анатолий Сергеевич Логинов. До сих пор помню впечатление от нашей первой встречи. Я сразу попала под обаяние этой масштабной личности. Он поинтересовался у меня, чем я хочу заниматься в институте. Я ответила, что буду лечить язвенную болезнь, желудочные кровотечения у больных с инфарктом миокарда и недостаточностью кровообращения. Видимо, мой ответ его удовлетворил, поскольку я была принята на должность младшего научного сотрудника отделения пограничных состояний, которым заведовала профессор Ирина Евгеньевна Сперанская. Вскоре произошел клинический случай, который подвигнул руководство к созданию отделения сочетанных заболеваний.

– Расскажите об этом случае подробнее...

– В одно из дежурств к нам в больницу в тяжелом состоянии с входящим диагнозом «панкреонекроз» поступила пациентка, которая скорострительно скончалась. Нужно сказать, что в те годы ультразвуковое исследование только зарождалось, поэтому панкреатит диагностировали лишь по определенным признакам. Мы усомнились в правильности диагноза и произвели вскрытие, которое показало, что причиной смерти стал разрыв брюшной аорты с внутренним кровотечением. Когда я доложила Анатолию Сергеевичу Логинову об этом случае, он спросил: «Вот есть ишемическая болезнь сердца, есть атеросклероз артерий, а брюшная аорта что делает у этих больных?» Таким образом, он определил направление, которое мы должны были развивать. Стало разрабатываться учение о хронической ишемической болезни органов пищеварения.

Оглядываясь назад, я отмечаю, насколько с тех пор изменились спектр заболеваний и возможности их диагностики и лечения. Мы в большей степени вынуждены были опираться на свой опыт, интуицию, клинические наблюдения. Я застала то время, когда были известны только гепатиты А и В, а также гепатит не А и не В, ныне известный как гепатит С. Были распространены пороки сердца и так называемые кардиальные циррозы печени. Это заставило более детально изучать морфологию. В нашем институте работал потрясающий ученый – патологоанатом Леонид Иосифович Аруин, заведующий отделением патоморфологии, к которому обращались в трудных случаях. У меня до сих пор хранится архив из 300 биопсий больных с пороками сердца.

– Вы занимались исследованиями в области порока сердца?

– Да, в области порока сердца и кардиального цирроза. Так случилось, что в институте трансплантологии должны были оперировать больную с пороком сердца, но при обследовании у нее были выявлены значительные изменения биохимических показателей крови, желтуха. Было сделано заключение о наличии у больной помимо порока сердца кардиального цирроза. Однако подобное заключение вызвало сомнение у Анатолия Сергеевича Логинова, и он дал добро на проведение пациентке биопсии печени. Такого ранее не делал никто. Каково же было наше удивление, когда с помощью биопсии у пациентки был выявлен первичный билиарный цирроз печени. Именно после этого случая Анатолий Сергеевич и предложил мне заняться изучением этой темы.

С того времени началось наше сотрудничество с академиком Валерием Ивановичем Шумаковым, а НИИ трансплантологии и искусственных органов стал для меня практически вторым домом. Мы с Валерием Ивановичем участвовали в обходах больных, постоянно обсуждали наиболее интересные случаи, сидя в его кабинете за чашкой кофе. Он только с виду казался таким большим, неприступным и грозным, а в общении с кол-

легами был очень открыт и дружелюбен. Для нас всегда были открыты двери кабинета заведующего отделением сердечной хирургии профессора Михаила Львовича Семеновского. В ходе проведения научно-исследовательской работы мне посчастливилось общаться со светилами отечественной медицины – академиками В.С. Савельевым, Р.С. Акчуриным, Е.И. Чазовым, членом-корреспондентом АМН СССР Н.М. Мухарлямовым. Впоследствии Нурмухамед Мухамедович Мухарлямов, которому Анатолий Сергеевич Логинов первым поставил верный диагноз, стал пациентом нашего института, а я – его лечащим врачом.

– Академик А.С. Логинов был научным руководителем вашей докторской диссертации, посвященной функциональному состоянию печени у больных с хронической недостаточностью кровообращения. Каким он вам запомнился?

– Анатолий Сергеевич Логинов был выдающейся личностью. Это был высокообразованный человек, талантливый во всем, блестящий оратор, который буквально притягивал к себе внимание любой аудитории. К его мнению всегда прислушивались, поскольку его интересы были ориентированы на наиболее актуальные и малоизученные проблемы в области гастроэнтерологии. Под его руководством были проведены исследования по целому ряду ключевых направлений, позволившие заострить внимание на лекарственных и вирусных поражениях печени при хронической сердечной недостаточности, метаболических нарушениях печени, аутоиммунных болезнях желудочно-кишечного тракта, показать роль *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни. За научный труд, посвященный изучению ишемической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, мы с коллегами были удостоены премии правительства Москвы. Бесспорно, деятельность института была смыслом жизни А.С. Логинова. Настоящей школой для врачей стали проводимые им еженедельные клинико-научные конференции с разбором



Актуальное интервью

клинических случаев. Врач заранее писал на доске данные больного, на столе у Анатолия Сергеевича лежали история болезни и листок с диагнозом. Во время доклада врача он, листая историю болезни, мог задавать ему самые неожиданные вопросы, например, кто является основоположником перкуссии, кто изобрел стетоскоп, кто открыл инсулин? И мы, боясь в очередной раз оконфузиться, заранее шли в библиотеку, чтобы повысить свой образовательный уровень. Последний такой «разбор» он провел незадолго до своей смерти, будучи уже в тяжелом состоянии по причине болезни. Несмотря на все страдания, которые он испытывал, приезжая в институт, он сразу становился одухотворенным! Он был влюблен в свое дело. Для меня Анатолий Сергеевич Логинов – эталон истинного ученого, клинициста и учителя.

– Какое место занимает институт сегодня в системе гастроэнтерологической помощи? В чем его особенность?

– ЦНИИГ был и остается ведущим научно-практическим центром по изучению проблем заболеваний органов пищеварения. Сегодня он продолжает работу в составе многопрофильного Московского клинического научно-практического центра. В настоящее время институт оснащен самым современным высокотехнологичным оборудованием для диагностики и лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. С учетом новых технологий существенно расширились его терапевтические и хирургические направления работы. На высоком профессиональном уровне наши специалисты проводят фармакоэкономические исследования, изучают возможности использования биотехнологий при лечении болезней ЖКТ, продолжают исследования в области экспериментальной гастроэнтерологии, выполняют сложные высокотехнологичные операции, разрабатывают стандарты лечебно-диагностической помощи больным. Я думаю, что Анатолий Сергеевич Логинов, для которого

институт был смыслом жизни, мог бы им гордиться.

– Вы являетесь автором монографий и методических рекомендаций, которые посвящены заболеваниям желудочно-кишечного тракта у больных с сочетанными заболеваниями. Каковы перспективные направления лечения болезней органов пищеварения у полиморбидных пациентов?

– Разработка наиболее оптимальных схем лечения при сочетанной патологии является одной из актуальнейших задач современного здравоохранения. Редко кто из специалистов не сталкивался с заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом (МС), определение которому дал профессор Г. Риван (G. Reaven), назвав его синдромом инсулинорезистентности. В свое время мне посчастливилось прослушать цикл его лекций. С подачи Анатолия Сергеевича Логинова мы начали изучать метаболические изменения органов пищеварения при МС. Как известно, основной составляющей МС является абдоминальный тип ожирения, причем основные факторы ожирения формируются в раннем детстве и даже внутриутробно. Это показали результаты исследований, проводимых совместно с кафедрой педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, которой руководит профессор Ирина Николаевна Захарова. Сегодня в институте проблеме ожирения и сахарного диабета второго типа (СД 2) уделяется особое внимание. Проводимые совместно с руководителем отделения эндокринных и метаболических нарушений профессором Ашотом Мусаеловичем Мкртумяном исследования продемонстрировали, что больные сахарным диабетом имеют совершенно иное по сравнению с пациентами без диабета клиническое течение заболеваний органов пищеварения: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивного гастрита, язвы желудка, заболеваний печени, микроишемических колитов. Впервые было составлено нозологическое дерево болезней

органов пищеварения при сахарном диабете, был описан так называемый феномен оптически пустых ядер при изменениях печени у больных СД 2. Стало понятно, почему больные диабетом оказались рефрактерны к сахароснижающей терапии.

Следующим перспективным направлением стало определение множественной полилопной рецепторной резистентности, что дало возможность сформулировать новое определение МС. Метаболический синдром – это множественная, полилопная резистентность к действию регуляторных нейропептидов, прежде всего резистентность к лептину, которая является предшественником инсулинорезистентности. Но все начинается с нарушения пищевого поведения. А пищевое поведение – это каннабиноидная система. Мы это можем предвидеть и осуществлять профилактику развития ожирения, определяя функциональную активность рецепторов K1, K2, а также гормон аметаболического синдрома – ретинол-связывающий протеин четвертого типа. Ну а пациентам с высоким индексом массы тела (выше 40 кг/м²) сможет помочь только бариатрическая хирургия. Хирургическое лечение ожирения сегодня применяется в нашем институте. Однако вылечить ожирение лишь усилиями хирургов нельзя, поскольку сохраняется метаболическая память. Поэтому с пациентами, страдающими ожирением и сахарным диабетом, работает междисциплинарная команда.

Безусловно, сахарный диабет – основа полиморбидностей, поэтому такие больные нуждаются в коррекции очень большого спектра метаболических нарушений, и разработка такой терапии – еще одно приоритетное направление нашего института.

– Что бы вы посоветовали молодому врачу, начинающему свой профессиональный путь?

– Необходимо быть мотивированным на изучение малознакомых проблем, не замыкаться в формальном следовании стандартам. Только постоянно расширяя горизонты познания, можно состояться в профессии. ●



20 сентября 2023

VI Междисциплинарная научная конференция

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕНДЫ РАЗВИТИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

umedp.ru/sovr-trends

Участие бесплатное



Москва, ул. Новый Арбат, 36



+7 (495) 234-07-34



i.fuzeinikova@medforum-agency.ru





Итоги VI Междисциплинарной конференции «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии»

13 и 14 февраля 2023 г. в Москве Центральная государственная медицинская академия (ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации провела ставшую уже ежегодной VI Междисциплинарную конференцию «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии».

Мероприятие посетили около 200 врачей гастроэнтерологов, терапевтов, гепатологов, инфекционистов и врачей общей практики Центрального федерального округа. Более 1500 врачей из различных городов России и стран СНГ подключились к онлайн-трансляции. С докладами по наиболее актуальным вопросам в области гастроэнтерологии выступили представители ведущих научных центров страны: Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ЦГМА Управления делами Президента Российской Федерации, Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

За два дня конференции прозвучали более 25 докладов по различным вопросам диагностики и лечения пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Эксперты



проанализировали новые технологии лечения железодефицитной анемии (ЖДА), клиничко-фармакологические аспекты проблемы билиарного сладжа, принципы ведения больных с дивертикулярной болезнью. Спикеры ознакомили участников с вариантами лечения поражения печени с холестазом, особенностями терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), современными возможностями ферментозаместительной терапии, уделили внимание вопросам современной фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника и ведению пациентов с гастритом с позиций современных рекомендаций.

В своем приветственном слове научный руководитель конференции, профессор Олег Николаевич МИНУШКИН подчеркнул важность проведения подобных мероприя-

тий: «Мы проводим конференции, потому что избрали профессию, которая требует постоянного обновления знаний, получения новых данных, новой информации. И это обязывает нас постоянно учиться». В первом докладе профессор О.Н. Минушкин осветил такую важную тему, как лечение ЖДА: «Роль органов желудочно-кишечного тракта в метаболизме железа является определяющей и позволяет обеспечить организм строго необходимым его количеством, адекватно регулируя баланс между его поступлением в кровь и депонированием». Олег Николаевич рассказал о способах диагностики ЖДА, различных подходах к ее лечению и привел результаты собственного исследования.

Профессор Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ в своем выступлении затронула проблемы ведения боль-



Здравоохранение сегодня



ных с девертикулярной болезнью. В настоящее время дивертикулез перестал быть болезнью пожилых людей. У молодых людей болезнь имеет более агрессивное течение и прогноз ее, как правило, неблагоприятен. Примерно в 12% случаев возникают осложнения, с новым эпизодом риск рецидива увеличивается, а каждый рецидив, в свою очередь, связан с более серьезными осложнениями. Цель терапии в таком случае – профилактика появления повторных симптомов и осложнений. Крайне важной проблемой является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Ее распространенность в нашей стране оценивается на уровне 15–20% и остается выше глобальной. Около 30% пациентов поликлиник имеют симптомы ГЭРБ. Поэтому ряд докладов конференции был посвящен этому заболеванию. О проблемах диагностики и подходах к повышению эффективности лечения болезни рассказал профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН. Эксперт осветил патогенез, патофизиологию, фенотипы ГЭРБ, результаты нескольких исследований. Врач гастроэнтеролог-гепатолог высшей категории, к.м.н. Инна Григорьевна ПАХОМОВА рассказала об особенностях ведения пациента с внепищеводными проявлениями ГЭРБ и поделилась собственными клиническими наблюдениями. Доклад профессора О.Н. Минушкина был посвящен длительной ремиссии при ГЭРБ, которая, по его мнению, является основной целью терапии. Большое внимание на мероприятии было уделено болезням печени. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, последние

20 лет во всем мире наблюдается рост заболеваемости болезнями печени. По данным Российской гастроэнтерологической ассоциации, частота выявления НАЖБП за последние 10 лет увеличилась на 10% и достигла 37%. В России НАЖБП вышла на первое место среди всех хронических диффузных заболеваний печени.

Профессор Елена Николаевна ШИРОКОВА рассказала о НАЖБП как о мультисистемном заболевании, подробно остановилась на ее клинической картине и вопросах диагностики. Основными причинами смертности при НАЖБП являются кардиоваскулярные заболевания, онкологические заболевания и цирроз печени. Елена Николаевна отметила, что терапия НАЖБП в первую очередь должна быть направлена на регресс или предотвращение цирроза печени.

Заслуженный врач РФ, д.м.н. Александр Игоревич ПАВЛОВ осветил особенности течения НАЖБП. Александр Игоревич привел результаты исследования эффективности схем терапии, в котором участвовали 258 пациентов с клиническими проявлениями астенического синдрома на фоне диагностированной НАЖБП различных стадий. Второй доклад лектора был посвящен поражению печени токсического генеза при COVID-19.

Врач гастроэнтеролог-гепатолог Игорь Николаевич ТИХОНОВ рассказал о профилактике и лечении энцефалопатии при циррозе печени. Докладчик обратил внимание участников конференции на то, что помимо выраженной энцефалопатии существует еще и латентная форма

заболевания, и указал на важность улучшения диагностики.

С докладом о тактике ведения пациентов с гипераммониемией на доцирротических стадиях заболевания печени выступила профессор Людмила Юрьевна ИЛЬЧЕНКО. Новые парадигмы диагностики и лечения метаболически ассоциированной НАЖБП представил профессор Алексей Олегович БУЕВЕРОВ. О вариантах лечения поражения печени с холестазом рассказал профессор О.Н. Минушкин.

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

В заключительном слове научные руководители поблагодарили докладчиков и организаторов за высокий уровень проведения мероприятия. Конференция «Современные алгоритмы и стандарты лечения в гастроэнтерологии и гепатологии» уже много лет является площадкой для обмена опытом между ведущими экспертами и врачами Московского региона.

Междисциплинарная научная программа и всестороннее обсуждение актуальных проблем гастроэнтерологии позволяют практикующим специалистам обновить свои знания и повысить эффективность лечения пациентов. ☺

Подробности – на официальном сайте конференции gastromedforum.ru.



Итоги Научно-практической конференции «Искусство лечения больного»

5 апреля 2023 г. в онлайн-формате состоялась III Ежегодная научно-практическая конференция «Искусство лечения больного» – совместное заседание Московской и Казанской школ гастроэнтеролога. Научными организаторами выступили ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Департамент здравоохранения г. Москвы и ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. К конференции подключились более 1000 врачей со всей России: гастроэнтерологи, гепатологи, терапевты, педиатры, фармакологи, инфекционисты и врачи общей практики. Участники активно задавали свои вопросы лекторам в чате. Поэтому, несмотря на онлайн-формат, в рамках конференции прошли яркие дискуссии и живые обсуждения сложных клинических случаев.



Открыл конференцию д.м.н., профессор, академик РАН Дмитрий Алексеевич СЫЧЕВ: «Разрешите поприветствовать всех на уже традиционном для нашей академии мероприятии! Врачу необходимо постоянно совершенствовать свои знания и умения, повышать компетенции, потому что медицинская наука не стоит на месте. Чтобы продолжать оказывать качественную помощь пациентам, нужно, конечно, учиться. Программу нашей конференции отличают ее междисциплинарность и практико-ориентированность, поэтому, не

сомневаюсь, все участники смогут сегодня получить новые знания». В рамках научной программы прозвучали 19 докладов по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Лекторы обсудили сложные вопросы профилактики рака желудка, подходы к терапии билиарного рефлюкс-гастрита, актуальные вопросы диагностики и лечения синдрома перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональной диспепсии. Эксперты уделили особое внимание проблемам диагностики

и повышения эффективности лечения ГЭРБ, кислотозависимым заболеваниям, билиарной боли, длительному контролю симптомов дивертикулярной болезни, запорам функционального происхождения.

С приветственным словом к участникам также обратилась д.м.н., профессор Ирина Дмитриевна ЛОРАНСКАЯ: «Стало уже традицией каждую весну московским гастроэнтерологам встречаться со своими коллегами из Татарстана. Наше мероприятие позволяет подвести итоги года, обсудить новости, совместно выработать так-

Здравоохранение сегодня



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин



Профессор, д.м.н. И.Д. Лоранская



Профессор, д.м.н. Р.Г. Сайфутдинов



Профессор, д.м.н. З.М. Галеева

тику ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Я хочу поблагодарить всех ведущих авторитетных специалистов, которые всегда откликаются на приглашение выступить на конференции и поделиться своими уникальными знаниями и опытом».

С докладами на мероприятии выступили ведущие гастроэнтерологи и сотрудники крупнейших в стране научных центров: Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих Минздрава России.

По словам главного внештатного специалиста гастроэнтеролога Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессора Олега Владимировича КНЯЗЕВА, мероприятие третий год демонстриру-

ет необходимость сотрудничества между врачами самых разных специальностей. Ведь только согласованный междисциплинарный подход к пациентам способен повысить эффективность лечения: «Цель нашей работы – это повышение качества жизни наших пациентов. Мы должны принимать тщательно взвешенные решения, поэтому только наша совместная работа позволит достигнуть тех целей, которые мы ставим перед собой как клиницисты. Сегодня клиницист уже должен быть и иммунологом, и патофизиологом, и клиническим фармакологом. И такие встречи позволяют нам обогатить друг друга. Конечно, только на основе сотрудничества можно достигнуть тех результатов, к которым мы стремимся».

Затем профессор Князев передал приветственное слово научным руководителям конференции из Казани.

Главный гастроэнтеролог Республики Татарстан Рафик Галимзянович САЙФУТДИНОВ отметил необходимость профессионального общения и обмена мнениями между коллегами из Москвы и Татарстана. Конференция, которая проходит уже третий год, позволяет врачам углубить свои знания, обсудить интересные клинические случаи. Главный внештатный гастроэнтеролог г. Казани

Цель нашей работы – повышение качества жизни пациентов. Только наша совместная работа позволит достигнуть тех целей, которые мы ставим перед собой как клиницисты. И такие встречи позволяют нам обогатить друг друга

Зарина Мунировна ГАЛЕЕВА подчеркнула, что мероприятие дает возможность поделиться опытом ведения пациентов в разных регионах страны: «Опыт – это то бесценное, что непосредственно служит искусству лечения больных». Тактика ведения пациентов – это всегда искусство, вне зависимости от того, какого профиля эти пациенты. Однако в гастроэнтерологии это особенно актуально, поскольку специалисты проводят дифференциальную диагностику различных состояний, наблюдают коморбидных больных, а эмоциональное состояние пациентов в значительной степени сказывается на картине заболевания.

Опыт – это то бесценное, что непосредственно служит искусству лечения больных

Медицинская наука постоянно развивается, и такие конференции, как «Искусство лечения больного», помогают врачам узнавать новую актуальную информацию и повышать качество лечения своих пациентов. В завершение мероприятия научные модераторы поблагодарили лекторов и технического организатора, пожелали участникам профессиональных успехов, а также выразили надежду на продолжение конференции в следующем году. ☉

Подробная информация и видеозапись докладов – на uMEDp.ru.



Итоги весеннего сезона Московской школы гастроэнтеролога

26–27 апреля 2023 г. в гибридном формате прошел очередной весенний сезон Московской школы гастроэнтеролога – постоянного образовательного проекта для практикующих специалистов столичного региона.



Профессор, д.м.н. Д.С. Бордин



Научными организаторами мероприятия выступили Департамент здравоохранения г. Москвы, Московский государственный медико-стоматологический университет (МГСМУ) им. А.И. Евдокимова, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации (ЦГМА УД Президента РФ) и Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы.

Московскую школу посетили более 230 гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, эндоскопистов и инфекционистов. Еще около 1300 врачей различных специальностей из разных городов России и стран СНГ присоединились к онлайн-трансляции.

Открыл школу ее научный руководитель, академик РАН, д.м.н., профессор Игорь Вениаминович МАЕВ: «Приветствую всех участ-

ников нашего мероприятия, которое проходит в эти замечательные апрельские дни в столице нашей родины! Я хотел бы обратить внимание на то, что программа школы охватывает все основные вопросы современной гастроэнтерологии, рассматривая отдельные из них сквозь призму коморбидности. Мы постарались сделать акцент на достижения в области фармакотерапевтического воздействия на болезни органов пищеварения».

Научная программа школы ориентирована прежде всего на практикующего врача: в ней присутствует достаточное количество клинических наблюдений, разборов затруднительных случаев, интерпретаций клинических симптомов, наиболее часто встречающихся в практике.

Спикеры обсудили новые клинические рекомендации по ведению больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), клинический разбор экзокринной

недостаточности поджелудочной железы, реальную клиническую практику эффективной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), клиническую интерпретацию биохимических маркеров печеночной дисфункции, изменения клинической практики ведения *Helicobacter pylori*.

С приветственным словом к участникам обратился д.м.н., профессор Дмитрий Станиславович БОРДИН: «Мы хотим, чтобы программа была разнообразной и отражала самые последние изменения, которые мы видим в международных рекомендациях. Наука движется семимильными шагами: многие вещи, которые мы год назад обсуждали, уже изменились. Эксперты, которые будут сегодня выступать, в своих лекциях отразят эти изменения и познакомят вас с последними данными клинических рекомендаций». На мероприятии выступили 24 лектора из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Смоленска и Крас-

Здравоохранение сегодня



Профессор, д.м.н. О.В. Князев



ногорска. Ведущие сотрудники МГСМУ им. А.И. Евдокимова, Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, Национального медицинского исследовательского центра высоких медицинских технологий – Центрального военно-клинического госпиталя им. А.А. Вишневского, ЦГМА УД Президента РФ, Национального медицинского исследовательского центра колопроктологии им. А.Н. Рыжих, Новосибирского государственного медицинского университета, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова представили 37 докладов по наиболее актуальным проблемам современной гастроэнтерологии. Мультидисциплинарная программа школы освещает совершенно разные аспекты гастроэнтерологии и охватывает все основные патологии органов пищеварения. По словам д.м.н., профессора Елены Анатольевны САБЕЛЬНИКОВОЙ, «в научной программе мероприятия представлены заболевания пищевода, желудка, печени и кишечни-

ка. Обширная научная программа и высокий уровень лекторов – вот что делает конференцию такой популярной».

Лекторы рассмотрели лекарственные поражения желудка, перекрест синдрома раздраженного кишечника и ГЭРБ, синдром дисбиоза кишечника, принципы ведения больных с дивертикулярной болезнью, сложности лучевой диагностики гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, трудности соблюдения безлютеновой диеты. Выступающие уделили особое внимание лекарственной терапии пациентов с дисфункцией билиарного тракта, современным методам канцеропревенции в гастроэнтерологии, тактике ведения пациентов с саркопенией при НАЖБП, целевому применению различных пробиотиков, пациентам с неисследованной диспепсией, особенностям желчнокаменной болезни у пациента с НАЖБП.

Главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор и научный руководитель Московской школы гастроэнтеролога Олег Владимирович КНЯЗЕВ отметил важность и пользу очных мероприятий: «Очень рад, что мы переходим к формату настоящего живого общения! Ведь столько, не побоюсь этого слова, человеческой радости дарят наши с вами встре-

чи. Безусловно, интереснее задавать вопросы, глядя спикерам в глаза. Хочется пожелать всем нам чаще встречаться именно в очном формате. Как говорит академик Маев, „мы учимся, и мы учим“. Мы делимся опытом с коллегами, узнаем что-то новое для себя, мы помогаем практикующим и начинающим врачам расширить кругозор. И все это в конечном итоге идет во благо нашим пациентам».

Впервые в рамках Московской школы гастроэнтеролога прошел конкурс студенческих научных работ. Памятные призы и дипломы победителям конкурса на мероприятии торжественно вручил председатель оргкомитета Московской школы Д.С. Бордин.

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

Весенняя сессия Московской школы гастроэнтеролога стала одним из наиболее запоминающихся профессиональных событий сезона. Участники отметили насыщенную научную программу, актуальность озвученных вопросов и слаженную работу организаторов. ☺



Резолюция Экспертного совета «Необследованная диспепсия: краткосрочная и долгосрочная стратегии ведения пациента»

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 Смоленский
государственный
медицинский
университет

⁵ Ильинская больница,
Красногорск, Московская
область

⁶ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

⁷ Омский
государственный
медицинский
университет

И.В. Маев, д.м.н., проф., академик РАН¹, Л.Б. Лазебник, д.м.н., проф.¹,
Д.С. Бордин, д.м.н., проф.^{1,2,3}, Н.Н. Дехнич, д.м.н., проф.⁴,
Ю.А. Кучерявый, к.м.н., доцент⁵, А.А. Трякин, д.м.н.⁶,
О.В. Гаус, к.м.н.⁷, М.А. Ливзан*, д.м.н., проф., член-корр. РАН⁷

Адрес для переписки: Мария Анатольевна Ливзан, mlivzan@yandex.ru

Для цитирования: Маев И.В., Лазебник Л.Б., Д.С. Бордин и др. Резолюция Экспертного совета «Необследованная диспепсия: краткосрочная и долгосрочная стратегии ведения пациента». Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-16-24

Цель – представить материалы Экспертного совета, проходившего 22 апреля 2023 г. в Москве и посвященного современным подходам к ведению пациентов с необследованной диспепсией, а также выбору оптимальной схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на территории Российской Федерации.

Основные положения резолюции. Первичный пациент с недавно возникшими симптомами диспепсии, не принимавший лекарственные препараты, способные вызывать поражения желудка, должен быть рассмотрен как пациент с необследованной диспепсией. Первым диагнозом, требующим исключения у пациента с необследованной диспепсией, является хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. С учетом доказанной эффективности и высокого профиля безопасности, что продемонстрировано в исследованиях на оригинальном препарате, для облегчения или устранения симптомов диспепсии в период до проведения тестирования на *H. pylori* рекомендовано назначение прокинетики итоприда гидрохлорида. Наличие у пациента таких объективных признаков, как желудочно-кишечное кровотечение, немотивированная потеря веса, отягощенный семейный анамнез по раку желудка, возраст старше 50 лет, является показанием к проведению эзофагогастродуоденоскопии с биопсией. Первичный положительный тест на *H. pylori* является показанием для проведения эрадикационной терапии, поскольку инфекция является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка и рак желудочно-пищеводного соединения. Четырехкомпонентная терапия с кларитромицином (амоксциллин + кларитромицин + ингибитор протонной помпы + висмута трикалия дицитрат) в течение 14 дней может быть определена как терапия первой линии на территории Российской Федерации. С целью повышения эффективности эрадикации рекомендовано использование оригинальных препаратов.

Ключевые слова: диспепсия, необследованная диспепсия, хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, прокинетики, итоприда гидрохлорид



В Москве 22 апреля 2023 г. под председательством академика РАН, профессора И.В. МАЕВА и д.м.н., профессора Л.Б. ЛАЗЕБНИКА состоялось заседание Экспертного совета, посвященное оптимизации подходов к ведению пациентов с неослеванной диспепсией (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92). В работе Экспертного совета приняли участие ведущие специалисты в области гастроэнтерологии и онкологии.

В своем вступительном слове академик РАН И.В. Маев обозначил актуальность и значимость заявленной проблемы, поставленной перед членами Экспертного совета, ввиду широкой распространенности синдрома диспепсии среди населения, а также необходимость оптимизации тактики ведения первичного пациента с неослеванной диспепсией как с целью повышения эффективности проведения последующей терапии, так и с целью канцеропревенции, в том числе с учетом появившихся новых данных по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*.

Профессор Л.Б. Лазебник подчеркнул высокий уровень авторитета членов Экспертного совета и отметил целесообразность пересмотра и актуализации рекомендованного ранее алгоритма действий врача при неослеванной диспепсии (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92). Данный алгоритм предлагается как развитие утвержденного приказом Министерства здравоохранения РФ № 248 алгоритма по диагнозу «диспепсия неуточненная», что обусловлено не только прошедшим временем, но также проведением большого числа исследований по данной проблеме и выходом в свет целого ряда обновленных международных согласительных документов.

В рамках Экспертного совета, в соответствии с повесткой заседания, были представлены доклады по основным вопросам, касающимся выбора диагностической стратегии и рациональной эмпирической терапии у пациента с неослеванной диспепсией (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92), а также выбора наиболее приоритетной схемы эрадикационной терапии на территории Российской Федерации.

Доклад к.м.н. Ю.А. КУЧЕРЯВОГО был посвящен общим представлениям о синдроме диспепсии, современным подходам к диагностике и возможностям эмпирической терапии при ведении пациента с неослеванной диспепсией (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92). Симптомы диспепсии часто встречаются в популяции, на их долю приходится до 40% от числа всех обращений за медицинской помощью к врачам первичного звена [1, 2].

Диспепсия представляет собой комплекс симптомов со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, которые могут встречаться у пациента в различных сочетаниях: боль и чувство жжения в эпигастральной области вне зависимости от приема пищи (МКБ11: MD81.10); чувство раннего насыщения или переполнения в эпигастральной области после приема пищи. Возможно наличие и таких дополнительных симптомов, как тошнота (МКБ11: MD90) и от-

рыжка воздухом (МКБ11: MD91) [3]. По данным опроса 205 врачей-терапевтов из 33 городов России, осуществляющих амбулаторную практику, каждый второй пациент с жалобами на гастроэнтерологические симптомы испытывает проявления замедленной моторики желудка (тяжесть в эпигастральной области, боль в эпигастрии, тошноту, раннее насыщение), причем врачи в большинстве случаев склонны ставить такому пациенту первичный диагноз «гастрит» (МКБ-10: K29, МКБ-11: MD92) [45]. Хронический гастрит – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием кишечной метаплазии, атрофии и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка [12]. Как следует из дефиниции, хронический гастрит создает условия для прогрессирования изменений слизистой оболочки желудка от воспаления к эпителиальной дисплазии и раку. В настоящее время диагностическая стратегия нацелена не просто на фиксацию наличия воспаления слизистой оболочки желудка, но и на стратификацию риска развития рака желудка у конкретного пациента. Именно стадия гастрита по системе OLGA/OLGIM определяет необходимость, объем и кратность динамического наблюдения больного. Таким образом, возникновение синдрома диспепсии свидетельствует о нарушении функции, а верификация гастрита – о структурных изменениях слизистой оболочки желудка. Среди наиболее распространенных причин гастрита можно выделить инфекцию *H. pylori*, аутоиммунный процесс, дуоденогастральный рефлюкс, гастропатию, вызванную химическими веществами, в первую очередь лекарственными препаратами (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гормональные препараты, цитостатики и др.). На сегодняшний день ведущей причиной хронического гастрита является инфекция *H. pylori*.

Широкий спектр заболеваний, которые могут проявляться синдромом диспепсии, затрудняет проведение дифференциально-диагностического поиска, увеличивает время постановки диагноза и препятствует своевременному началу терапии. В связи с этим разработка алгоритма действий врача, который позволит в короткий срок поставить верный диагноз и выбрать тактику ведения пациента с неослеванной диспепсией, представляется крайне актуальной задачей.

По происхождению диспепсия подразделяется на функциональную (первичную) и органическую (вторичную) у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями.

Диагноз «диспепсия неуточненная» правомочен у неослеванных ранее пациентов при первичном обращении. На первом этапе диагностики пациента с неослеванной диспепсией необходимо исключение причин вторичной диспепсии, прежде всего лекарственной гастропатии, а также диспепсии, связанной с инфекцией *H. pylori*. При купировании симптомов диспепсии после успешной эрадикации речь идет о диспепсии, ассоциированной с *H. pylori* [4]. Пред-



принятые рядом авторов попытки выявить специфический симптом диспепсии, который мог бы сигнализировать врачу о наличии инфекции *H. pylori*, не увенчались успехом [6–8]. При этом важно помнить, что у большей части *H. pylori*-позитивных пациентов жалобы и вовсе отсутствуют, а у *H. pylori*-позитивных пациентов с симптомами диспепсии разрешение клинической симптоматики после эрадикации может быть отсрочено до 12 месяцев [4, 8]. Таким образом, при отсутствии органических заболеваний у пациентов, не инфицированных *H. pylori*, или при сохранении симптомов через 6–12 месяцев после успешной эрадикации у ранее инфицированных *H. pylori* устанавливается диагноз функциональной диспепсии (МКБ-10: К30, МКБ-11: DD90.3) [4, 5].

Симптомокомплекс, развивающийся у пациента с функциональной диспепсией, может быть обусловлен целым рядом патогенетических механизмов, включая воспаление слизистой оболочки низкой степени активности и повышение ее проницаемости, иммунные реакции в ответ на персистенцию бактерии *H. pylori*, раздражающее действие химических агентов, нарушение секреции соляной кислоты, расстройство моторики и изменение висцеральной чувствительности, а также повышение количества эозинофилов и тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В работах последних лет накапливаются данные о роли микробиоты желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе функциональной диспепсии, являясь еще одним перспективным направлением для поиска новых терапевтических мишеней [9].

Стойкие клинические проявления диспепсии со слабым ответом на стандартную терапию укладываются в понятие «рефрактерная диспепсия» и представляют собой сложную задачу для клинициста. Возможно, за диагнозом рефрактерной диспепсии скрываются случаи коморбидного течения функциональной диспепсии с другими функциональными расстройствами пищеварительного тракта, например функциональным расстройством желчного пузыря или сфинктера Одди, а также случаи идиопатического гастропареза, диагностические критерии которого в настоящий момент не разработаны [10].

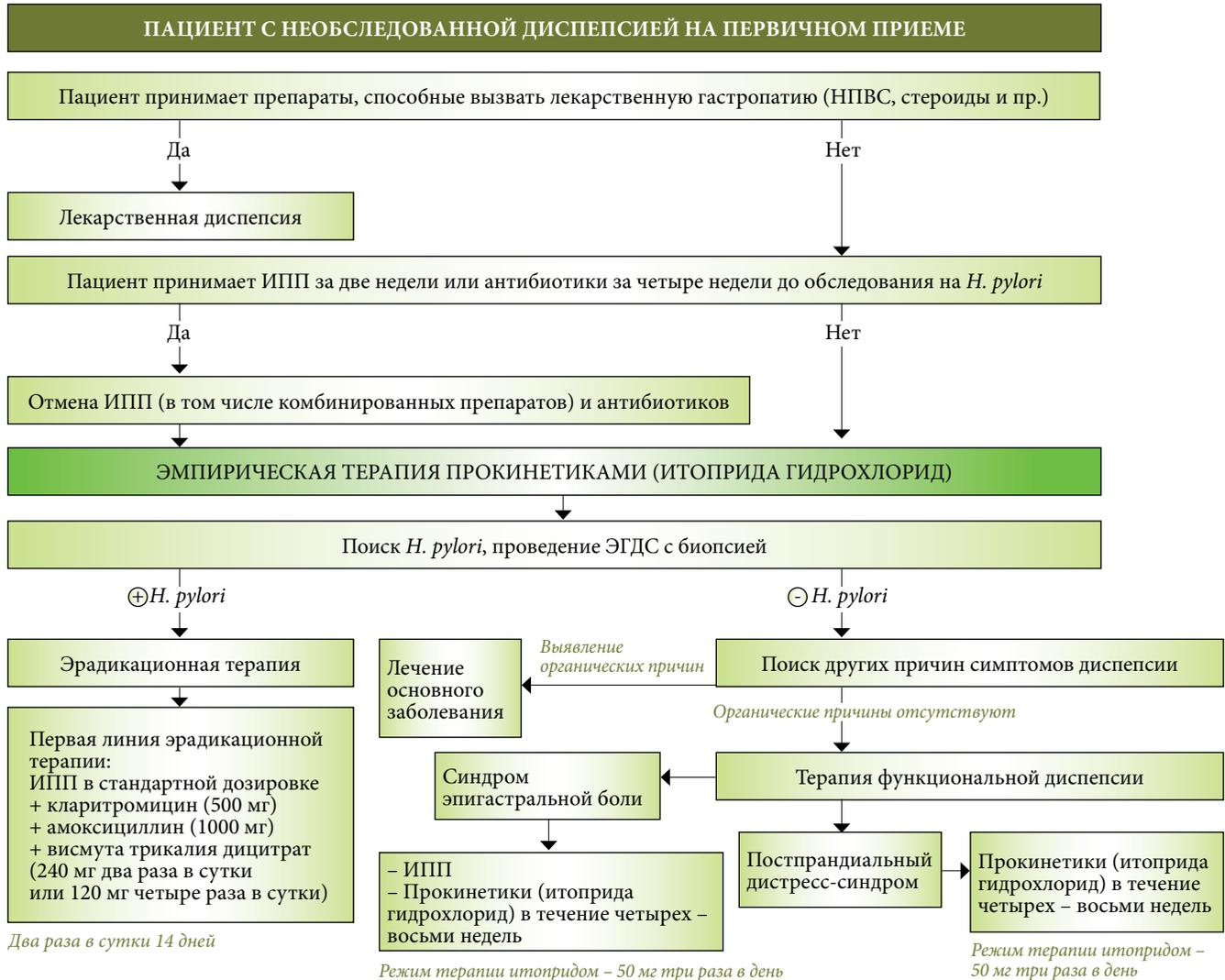
Касаясь вопроса алгоритма обследования пациента с впервые возникшими симптомами диспепсии (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92), Ю.А. Кучерявый отметил, что в большинстве международных консенсусов решение о необходимости первоочередного выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) принимается при наличии у пациента симптомов тревоги, или так называемых красных флагов (объективные признаки желудочно-кишечного кровотечения, немотивированная потеря веса, возраст старше 50 лет, отягощенный семейный анамнез по раку желудка) [11]. Пациентам без симптомов тревоги проводится тестирование на наличие инфекции *H. pylori*, при этом предпочтение отдается неинвазивным методам диагностики (¹³C-уреазный дыхательный тест (УДТ), определение антигена *H. pylori* в кале с моноклональ-

ными антителами) [50], и в случае положительного результата тестирования рекомендовано проведение эрадикационной терапии. Ограничение широкого применения ЭГДС объясняется необходимостью рационального применения инвазивного исследования с высокой стоимостью и попыткой снизить экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

В этом отношении Российская гастроэнтерологическая ассоциация стоит на принципиально иных позициях, предлагая единую стратегию для всех пациентов с симптомами диспепсии. Проведение ЭГДС показано всем пациентам с необследованной диспепсией, в том числе лицам молодого возраста без симптомов тревоги, что, по мнению экспертов, позволяет минимизировать частоту упущенной терапевтической выгоды с помощью своевременного выявления и лечения органической патологии [5, 12].

Вместе с тем важно подчеркнуть, что качество проведения эндоскопической диагностики в России нередко не удовлетворяет соответствующим стандартам (выполнение забора биопсийного материала с последующим гистологическим исследованием по системе OLGA/OLGIM), что снижает диагностическую ценность метода в целом, в том числе в отношении выявления предраковых изменений слизистой оболочки желудка и раннего рака.

Во второй части своего доклада Ю.А. Кучерявый остановился на вопросе эмпирической терапии пациента с необследованной диспепсией на этапе уточнения диагноза, указав на то, что отечественные и зарубежные эксперты схожи во мнении, что итوپрида гидрохлорид является препаратом выбора для контроля симптомов у пациента с неуточненной диспепсией (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92), так как его эффективность доказана не только в отношении купирования симптомов постпрандиального дистресс-синдрома [13], но и в лечении эпигастральной боли и смешанного варианта диспепсии. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что Ганатон (итوپрида гидрохлорид) будет эффективен для лечения диспепсии вне зависимости от механизма ее возникновения. Положительное влияние препарата на симптомы различных клинических вариантов диспепсии подтверждено в ряде метаанализов и систематических обзоров [14, 15]. Так, по данным двух крупных метаанализов [13, 15], терапия препаратом итوپрида гидрохлорид сопровождалась более выраженным купированием симптомов диспепсии по сравнению с другими прокинетики, при этом частота нежелательных явлений при приеме итوپрида гидрохлорида сопоставима с таковой в группе плацебо [16–18]. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование G. Holtmann и соавт. с включением 523 пациентов с функциональной диспепсией продемонстрировало, что прием итوپрида гидрохлорида не был сопряжен с длительностью интервала QT, даже с увеличением дозировок в три раза при приеме в течение восьми недель [17]. Вместе с тем необходимо отметить, что все упомянутые исследования проведены с применением оригинального препарата итوپрида гидрохлорид



Алгоритм ведения пациента с необследованной диспепсией

и экстраполировать их результаты на генерические препараты итоприда гидрохлорида не представляется возможным. При назначении воспроизведенных препаратов и отсутствии надлежащего клинического эффекта недостаточная эффективность может быть обусловлена не только некорректной тактикой терапии, но и, вероятно, низким качеством воспроизведенного препарата, что может помешать объективной оценке врачом корректности своих назначений. При назначении оригинального препарата терапевтический потенциал реализуется в той степени, в которой это было продемонстрировано в клинических исследованиях, таким образом, оценка клинического результата может быть более точной. В сравнительном исследовании растворения препаратов итоприда гидрохлорида разного производства было установлено, что частицы, образующиеся при растворении воспроизведенных препаратов, склонны к слипанию и агрегации. Изменение оригинальной технологии производства приводит к значительным изменениям в характере растворимости таблеток дженериков, существенно

влияя на этап высвобождения действующего компонента. В дальнейшем это может влиять и на распределение действующего вещества в организме, то есть на связанные с ним диффузионные процессы, что может, в свою очередь, отразиться на клиническом эффекте лекарственных средств [46].

Важно, что итоприда гидрохлорид может применяться на этапе диагностического поиска, в то время как от назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) и/или H_2 -гистаминоблокаторов перед проведением диагностического тестирования на наличие инфекции *H. pylori* рекомендовано воздержаться как минимум в течение 14 дней, от препаратов висмута и антибактериальных средств – в течение четырех недель. При сохранении симптома изжоги ее можно купировать препаратами из группы антацидов или альгинатов.

После доклада Ю.А. Кучерявого в ходе дискуссии членами Экспертного совета был принят алгоритм ведения пациентов с необследованной диспепсией (МКБ-10: К30, МКБ-11: MD92) (рисунок).



Д.м.н. А.А. ТРЯКИН в своем докладе поднял крайне важные вопросы относительно онкологических рисков, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, и необходимости широкого внедрения в клиническую практику эффективных мер профилактики рака желудка с учетом высоких показателей заболеваемости и смертности для рака данной локализации в Российской Федерации.

H. pylori вызывает развитие хронического активного гастрита, способного прогрессировать от поверхностного до атрофического с формированием кишечной метаплазии и рака желудка [19, 20]. Исследования типа «случай – контроль» подтвердили, что у лиц, инфицированных *H. pylori*, риск развития рака желудка был в 3–6 раз выше, чем у неинфицированных лиц из контрольной группы [21–23]. Это побудило Всемирную организацию здравоохранения и Международное агентство по исследованию рака (IARC) отнести *H. pylori* к канцерогенам I класса [24].

В соответствии с положениями Маастрихт VI с максимальным уровнем согласия между экспертами (100%) и максимальным уровнем доказанности данных, *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка. Относительно новые данные демонстрируют, что *H. pylori* ассоциирован с раком желудочно-пищеводного перехода, который квалифицирован как отдельная единица в классификации IARC [25], и это положение также нашло свое отражение в согласительном документе Маастрихт VI. Эксперты подчеркивают, что воздействие факторов внешней среды менее значимо по отношению к воздействию инфекции *H. pylori*.

По мере увеличения числа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с длительным периодом наблюдения появились убедительные доказательства того, что эрадикация *H. pylori* способствует снижению риска развития рака желудка [26–28]. В метаанализе 10 РКИ (8323 участника) эрадикация *H. pylori* привела к снижению заболеваемости раком желудка на 46% и смертности от рака желудка на 39% [28]. В предотвращении развития последующего рака желудка эрадикационная терапия *H. pylori* превосходила плацебо или отсутствие лечения: по данным шести исследований (6497 участников), среднее отношение риска развития последующего рака желудка составило 0,66 (95%-ный доверительный интервал 0,46–0,95, доказательства среднего качества) [29].

В работе Y.S. Jung и соавт. с включением около 2 млн участников у пациентов с семейным анамнезом рака желудка и без него молодой возраст при проведении эрадикации *H. pylori* был значительно связан со сниженным риском развития рака желудка в последующем [30]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что раннее

лечение инфекции увеличивает эффективность профилактики рака желудка в старшем возрасте. Сообщения последних лет демонстрируют эффективность эрадикации *H. pylori* в отношении снижения риска развития рака желудка, в том числе у пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка на 52% [31], а также перенесших эндоскопическую резекцию рака желудка на ранней стадии на 50% [32, 33].

Таким образом, в качестве эффективного метода первичной профилактики аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка и рак желудочно-пищеводного соединения, может рассматриваться только эрадикационная терапия инфекции *H. pylori*.

Профессор Д.С. БОРДИН в своем докладе остановился на основных принципах выбора оптимальной схемы эрадикационной терапии в соответствии с положениями консенсусного доклада Маастрихт VI и с учетом накопленных данных Европейского регистра об эффективности различных схем эрадикационной терапии в Российской Федерации.

Докладчик подчеркнул, что в настоящее время особенно остро стоит проблема антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori*, связанная с широким применением в клинической практике, в том числе в период пандемии COVID-19, антибактериальных препаратов, прежде всего из группы макролидов.

Как следует из данных Европейского регистра ведения инфекции *H. pylori* (European Registry on the management of *Helicobacter pylori*, протокол Hp-EuReg) – наблюдательного исследования, которое проводится по инициативе Европейской группы по изучению *H. pylori* и микробиоты (EHMSG) с 2013 г. для оценки реальной клинической практики применения рекомендаций экспертов по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, уже к 2018 г. резистентность *H. pylori* к азитромицину в Европе в среднем составляла 21,6% [34].

Цель эрадикационной терапии заключается в надежном излечении инфекции *H. pylori* у большинства пациентов ($\geq 90\%$), что обуславливает необходимость использования схем терапии, к которым восприимчива инфекция. Это отражено в рекомендациях Маастрихт VI по выбору эмпирического лечения не только на основе информации о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, но и данных мониторинга эффективности схем в регионе [35].

Кроме того, впервые предложена стратегия индивидуализированной терапии на основе определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам перед ее назначением [51]. Информация о резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам может быть получена при бактериологическом исследовании или молекулярно-генетическими методами [35]. Мо-



нитинг эффективности схем эрадикации в регионе и обмен данными между врачебными сообществами реализован Европейским регистром ведения инфекции *H. pylori* [36].

К марту 2023 г. в Европейский регистр внесены данные более 62 тыс. пациентов, при этом Россия занимает второе место по числу набранных пациентов (более 10 тыс.), то есть по сути, подчеркнул Д.С. Бордин, мы уже имеем колоссальную базу, позволяющую оценить, какие схемы эрадикационной терапии эффективно работают на территории Российской Федерации. Согласно данным Европейского регистра на февраль 2022 г., в России доминирует тройная схема эрадикационной терапии с кларитромицином и амоксициллином (56%), однако ее эффективность не превышает 80%. Вместе с тем добавление к 14-дневной тройной терапии препаратов висмута трикалия дицитрата (ВТД) позволяет повысить эффективность эрадикационной терапии до 93% [37–39].

В настоящее время накоплена достаточная доказательная база преимуществ добавления к стандартной тройной терапии с кларитромицином препаратов ВТД с целью преодоления резистентности *H. pylori* к антибиотикам [40–43], а также лучшей переносимости терапии и более низкой частоты антибиотик-ассоциированной диареи [44].

Стоит отметить, что риск повторного инфицирования *H. pylori* у взрослых после успешной эрадикации крайне низкий и не превышает 1% в год. При этом обследование всех членов семьи и проведение эрадикационной терапии при выявлении инфекции значительно снижают этот риск [47].

В заключение Д.С. Бордин подчеркнул, что, несмотря на рост в популяции резистентности *H. pylori* к кларитромицину, сохраняется возможность его использования в схемах эрадикационной терапии на территории Российской Федерации, но при условии добавления адьювантных препаратов, выборе современных ИПП (эзомепразол, рабепразол), продолжительности терапии 14 дней.

По данным исследований, использование дженериков в схемах эрадикации может существенно снизить ее эффективность, подвергая пациента дополнительным рискам, провоцировать рост резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, усложняя терапию для будущих поколений пациентов [48]. При проведении сравнительного анализа растворения различных препаратов кларитромицина было выявлено отличие в кинетике растворения. Исследователи приходят к выводу, что данные различия могут существенно отражаться на эффективности схем эрадикации с использованием воспроизведенных аналогов, а также косвенно способствовать развитию резистентности к кларитромици-

ну из-за создания недостаточных концентраций антибиотика в тканях [49].

После обсуждения представленных докладов членами Экспертного совета была принята резолюция.

Положения резолюции Экспертного совета

1. Первичный пациент с жалобами на эпигастральную боль, тошноту, чувство тяжести или переполнения в эпигастрии, чувство раннего насыщения, не принимавший препараты, способные вызывать лекарственные поражения желудка, должен быть рассмотрен как пациент с необследованной диспепсией.

2. Первым диагнозом, требующим исключения у пациента с необследованной диспепсией, является хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

3. Пациенту с необследованной диспепсией в период до проведения тестирования на *H. pylori* с целью облегчения симптомов следует назначить прокинетики (итоприда гидрохлорид). При подозрении на хронический гастрит итоприда гидрохлорид способен облегчать симптомы диспепсии.

4. Назначение ИПП (и комбинированных средств, в состав которых входит ИПП), а также H₂-гистаминоблокаторов, препаратов висмута, снижает чувствительность диагностических тестов на *H. pylori* (кроме серологического), поэтому они не должны назначаться до проведения диагностики на *H. pylori*.

5. Наличие у пациента «красных флагов» (объективные признаки желудочно-кишечного кровотечения, немотивированная потеря веса, возраст старше 50 лет, отягощенный семейный анамнез по раку желудка) является показанием к проведению ЭГДС с биопсией.

6. После завершения диагностического этапа пациенту с учетом индивидуального клинического ответа, а также высокого профиля безопасности, возможности, при необходимости, продолжать лечение длительным курсом и свободно сочетать с другими лекарственными препаратами, может быть продолжена терапия итоприда гидрохлоридом 50 мг три раза в день.

7. Данные об эффективности итоприда гидрохлорида продемонстрированы в исследованиях оригинального препарата.

8. Положительный результат теста на *H. pylori* является показанием для проведения эрадикационной терапии.

9. Необходимо убедительно донести до пациента важность выявления *H. pylori* и риски для здоровья, которые представляет данная инфекция.

10. Поскольку *H. pylori* является основным этиологическим фактором аденокарциномы желудка, включая проксимальный рак желудка и рак желудочно-пищеводного соединения, своевре-



менное выявление и эрадикация *H. pylori* обеспечивают первичную профилактику этих онкологических заболеваний.

11. Эрадикация *H. pylori* может вызвать регресс атрофии желудка и в некоторой степени кишечной метаплазии, а также у части пациентов остановить прогрессирование хронического атрофического гастрита до рака. Эрадикация *H. pylori* наиболее эффективна для профилактики рака желудка до развития тяжелого хронического атрофического гастрита (стадии III–IV по OLGA).

12. Польза от проводимой эрадикации для здоровья человека значительно превышает потенциальный риск развития нежелательных реакций (в основном аллергические реакции, горечь во рту, диарея).

13. Риск повторного инфицирования *H. pylori* определяется уровнем гигиены и не превышает у взрослых пациентов 1% в год в общей популяции.

14. Для скрининга *H. pylori* следует отдавать предпочтение неинвазивным диагностическим тестам, таким как ¹³C-УДТ, определение антигена в кале с моноклональными антителами, однако могут быть использованы любые рекомендованные методы.

15. Контроль эрадикации должен проводиться не ранее чем через 30 дней после завершения антихеликобактерной терапии, предпочтение также отдается неинвазивным тестам (¹³C-УДТ или определение антигена в кале с моноклональными антителами). Для контроля эрадикации быстрый уреазный и серологический (антитела к *H. pylori*) тесты не рекомендуются.

16. Согласно локальным данным, четырехкомпонентная терапия с кларитромицином (амоксциллин + кларитромицин + ИПП + висмута трикалия дицитрат) в течение 14 дней обеспечивает эффективность эрадикации, превышающую 90%, что позволяет определить ее как терапию первой линии на территории РФ.

17. Передача *H. pylori* происходит главным образом в детстве, внутри семьи. При выявлении *H. pylori* рекомендуется диагностика этой инфекции у всех членов семьи.

18. Использование оригинальных препаратов обеспечивает целевые уровни эрадикации – ≥ 90%

19. Применение некачественных генериков потенциально может негативно сказываться на результатах эрадикационной терапии, способствовать росту резистентности бактерий к антибиотикам. ☉

Литература

1. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (17): 2661–2666.
2. El-Serag H.B., Talley N.J. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (6): 643–654.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1257–1261.
4. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64 (9): 1353–1367.
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27 (1): 50–61.
6. Talley N.J., Janssens J., Lauritsen K., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. *The Optimal Regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. BMJ.* 1999; 318 (7187): 833–837.
7. Koskenpato J., Farkkilä M., Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96 (10): 2866–2872.
8. Werdmuller B.F., van der Putten T.B., Balk T.G., et al. Clinical presentation of *Helicobacter pylori*-positive and -negative functional dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15 (5): 498–502.
9. Tziatzios G., Gkolfakis P., Papanikolaou I.S., et al. Gut microbiota dysbiosis in functional dyspepsia. *Microorganisms.* 2020; 8 (5): 691.
10. Kim B.J., Kuo B. Gastroparesis and functional dyspepsia: a blurring distinction of pathophysiology and treatment. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 25 (1): 27–35.
11. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1380–1392.
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31 (4): 70–99.
13. Huang X., Lv B., Zhang S., et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2016; 150 (6): 1380–1392.



14. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 4: CD001960.
15. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala N.P., et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2019; 114 (2): 233–243.
16. Abid S., Jafri W., Zaman M.U., et al. Itopride for gastric volume, gastric emptying and drinking capacity in functional dyspepsia. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2017; 8 (1): 74–80.
17. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T., et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (8): 832–840.
18. Wong Z., Nadirah Daud U., Naidu J., et al. Randomised, double-blind placebo controlled trial assessing the efficacy of itopride in postprandial distress syndrome (PDS): a pilot study: P-215. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 29: 124–125.
19. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surveys.* 1983; 2: 437–450.
20. Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Aust.* 1985; 142 (8): 436–439.
21. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H., et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (16): 1132–1136.
22. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (16): 1127–1131.
23. Forman D., Newell D.G., Fullerton F., et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ.* 1991; 302 (6788): 1302–1305.
24. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. 1994; 611: 77–241.
25. Bosman F.T., Hruban R.H., Theise N.D. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, WHO Press 2010; 4th Edition.
26. Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H., et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann. Intern. Med.* 2009; 151 (2): 121–128.
27. Ford A.C., Forman D., Hunt R.H., et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014; 348: g3174.
28. Ford A.C., Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020; 69 (12): 2113–2121.
29. Ford A.C., Forman D., Hunt R., et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015 (7): CD005583.
30. Jung Y.S., Tran M.T.X., Song H., et al. Association between age at *Helicobacter pylori* eradication and the risk of gastric cancer stratified by family history of gastric cancer: a nationwide population-based study. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (5): 1604.
31. Li W.Q., Zhang J.Y., Ma J.L., et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ.* 2019; 366: l5016.
32. Choi I.J., Kook M.C., Kim Y.I., et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (12): 1085–1095.
33. Fukase K., Kato M., Kikuchi S., et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372 (9636): 392–397.
34. McNicholl A.G., O'Morain C.A., Megraud F., Gisbert J.P. As scientific committee of the Hp-EuReg on behalf of the national coordinators. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter.* 2019; 24 (5): e12630.
35. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022; 71: 1724–1762.
36. Graham D.Y. Transitioning of *Helicobacter pylori* therapy from trial and error to antimicrobial stewardship. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9 (10): 671.
37. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (2): 35–42.
38. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 16–24.
39. Бордин Д.С., Войнов 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; 92 (2): 12–18.
40. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (9): 1498
41. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7 (10): 538–539.



42. Zhang W., Chen Q., Liang X., et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*. 2015; 64 (11): 1715–1720.
43. Sun Q., Liang X., Zheng Q., et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2010; 15 (3): 233–238.
44. Бордин Д.С., Мареева Д.В., Токмулина Р.А. и др. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2018; 3: 8–12.
45. Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. Медицинский совет. 2021; 15: 30–39.
46. Степанова Э.Ф., Верниковский В.В., Кукес И.В. Сравнительная оценка биофармацевтических характеристик оригинального лекарственного препарата и дженериков на примере итоприда гидрохлорида. Аптечная федерация. 2021; 22–28.
47. Zhao J.B., Yuan L., Yu X.C., et al. Whole family-based *Helicobacter pylori* eradication is a superior strategy to single-infected patient treatment approach: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2021; 26 (3): e12793.
48. Сереброва С.Ю., Карева Е.Н., Кургузова Д.О. и др. Место кларитромицина в современных схемах эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. Медицинский совет. 2023; 8: 68–76.
49. Serebrova S., Kurguzova D., Krasnykh L., et al. Potential factors of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin. *Drug. Metab. Pers. Ther.* 2022; 37 (4): 383–391.
50. Bordin D.S., Voynovan I.N., Andreev D.N., Maev I.V. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (8): 1458.
51. Бордин Д.С., Ливзан М.А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84.

Resolution of the Expert Council «Unexplored Dyspepsia: Short-term and Long-term Patient Management Strategies»

I.V. Maev, PhD, Prof., Academician of the RAS¹, L.B. Lazebnik, PhD, Prof.¹, D.S. Bordin, PhD, Prof.^{1,2,3}, N.N. Dekhnich, PhD, Prof.⁴, Yu.A. Kucheryavy, PhD, Assistant Prof.⁵, A.A. Tryakin, PhD⁶, O.V. Gaus, PhD⁷, M.A. Livzan*, PhD, Prof., Corresponding member of RAS⁷

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 Smolensk State Medical University

⁵ Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk, Moscow region

⁶ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

⁷ Omsk State Medical University

Contact person: Maria A. Livzan, mlivzan@yandex.ru

Purpose. To present the materials of the Expert Council, which was held on April 22, 2023 in Moscow and dedicated to modern approaches to the management of patients with unexplored dyspepsia, as well as the choice of the optimal *Helicobacter pylori* eradication therapy scheme in the Russian Federation.

The main provisions of the resolution. An initial patient with recent dyspeptic symptoms who has not taken drugs that can cause gastric damage should be considered as a patient with undiagnosed dyspepsia. The first diagnosis to be excluded in a patient with unexplored dyspepsia is *H. pylori*-associated chronic gastritis. In order to alleviate or eliminate the symptoms of dyspepsia in the period before testing for *H. pylori*, the appointment of the prokinetic itopride hydrochloride is recommended, given the lack of influence on the results of the examination, proven efficacy and high safety profile, as demonstrated in studies on the original drug. The patient's presence of objective signs of gastrointestinal bleeding, unmotivated weight loss, aggravated family history of gastric cancer, as well as age over 50 years are indications for esophagogastroduodenoscopy with biopsy. An initial positive test for *H. pylori* is an indication for eradication therapy, as infection is a major etiological factor in gastric adenocarcinoma, including proximal gastric cancer and cancer of the gastroesophageal junction. Quadruple therapy with clarithromycin (amoxicillin + clarithromycin + proton pump inhibitor + bismuth tripotassium dicitrate) for 14 days can be defined as first-line therapy in the Russian Federation. In order to increase the effectiveness of eradication, the use of original preparations is recommended.

Key words: dyspepsia, unexplored dyspepsia, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, prokinetics, itopride hydrochloride



ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации

III Научно-практическая конференция

Достижения и перспективы развития гастроэнтерологии. Приближаем будущее

4 ОКТЯБРЯ 2023

МОСКВА, ул. Русаковская, 13, стр. 5
Отель «Альянс Бородино»

сайт трансляции:
umedp.ru





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

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

³ Научно-
исследовательский
институт организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента
Департамента
здравоохранения города
Москвы

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

Эффективность и безопасность ведолизумаба в терапии язвенного колита в реальной клинической практике: пять лет наблюдения

О.В. Князев, д.м.н., проф.^{1,2}, А.В. Каграманова, к.м.н.^{1,3}, И.А. Ли, д.м.н.¹,
А.А. Лищинская, к.м.н.¹, Е.А. Сабельникова, д.м.н., проф.^{1,4},
Н.А. Фадеева, к.м.н.^{1,3}, Т.В. Шкурко, к.м.н.^{2,3}, Б.А. Нанаева, к.м.н.²,
Т.А. Баранова², М.Ю. Тимановская¹, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

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

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Ли И.А. и др. Эффективность и безопасность ведолизумаба в терапии язвенного колита в реальной клинической практике: пять лет наблюдения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-26-33

В реальной клинической практике, в отличие от регистрационных контролируемых исследований, в аналитическую группу включаются все пациенты, которым проводят лечение лекарственным препаратом.

Цель – оценить эффективность и безопасность терапии ведолизумабом (ВДМБ) в реальной клинической практике у больных язвенным колитом (ЯК) в течение пяти лет.

Материал и методы. В исследование были включены 136 пациентов с ЯК (мужчин 53,7%, женщин 46,3%), средний возраст – $33,8 \pm 4,4$ года, длительность заболевания – $3,1 \pm 0,4$ года (52,9% пациентов со средней степенью тяжести, 72,1% с тотальным поражением и 64,4% с хроническим рецидивирующим течением, в 17,6% случаев – внекишечные проявления (ВКП)).

Результаты. Через 12 недель 53 (38,9%) пациента с ЯК достигли клинического ответа, 72 (52,9%) – клинической ремиссии, 13 (9,5%) не ответили или недостаточно ответили на терапию. Через 24 недели клиническая ремиссия наблюдалась у 72,1%, клинический ответ – у 18,4% пациентов.

Из 112 пациентов, которым была проведена колоноскопия, на 24-й неделе клинко-эндоскопическая ремиссия – у 68 (60,7%). Через 52 недели терапии эндоскопическая ремиссия сохранялась у 68 (60,7%) пациентов, эндоскопический ответ – у 40 (36,6%), клиническая ремиссия – у 112 (82,3%) и клинический ответ – у 21 (15,4%). Через пять лет терапии ВДМБ эндоскопическая ремиссия сохранялась у 70 (51,5%) пациентов, эндоскопический ответ – у 36 (26,5%), клиническая ремиссия – у 105 (77,2%) и клинический ответ – у 19 (14,0%). Выживаемость терапии ВДМБ у пациентов с ЯК составила 90,4% через 12 месяцев и сохранялась в течение года, 82,3% через два года, 81,6% через пять лет. Бесстероидная ремиссия составила 91,0%. Регресс ВКП через 24 недели отмечен у 58,3% пациентов с ЯК.

Заключение. Наше клиническое наблюдение 136 больных ЯК продемонстрировало высокую эффективность и безопасность ВДМБ.

Ключевые слова: ведолизумаб, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерные биологические препараты, язвенный колит



Язвенный колит (ЯК) является хроническим воспалительным заболеванием кишечника, которое поражает слизистую оболочку толстой кишки (СОТК) и проходит с чередованием фаз активности и ремиссии [1].

Патогенез ЯК включает генетическую предрасположенность, дефекты муцинозного барьера, нарушения местного и системного иммунного ответа, микробиоту кишечника и факторы окружающей среды [1]. Заболеваемость ЯК растет, достигая от 0,6 до 24,3 на 100 тыс. человек, распространенность – 505 на 100 тыс. человек в развитых странах.

Целями терапии ЯК на первом этапе являются купирование симптомов заболевания, достижение клинического ответа и клинической ремиссии. Целями долгосрочного лечения пациентов с ЯК являются заживление СОТК, нормализация иммунобиологических маркеров заболевания, профилактика рецидивов, улучшение качества жизни больных ЯК и предотвращение инвалидизации пациентов [2].

В последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), благодаря появлению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и синтетических таргетных иммуносупрессоров, в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и блокаторов янус-киназ. Однако сохраняется потребность в новых препаратах для индукции и поддержания ремиссии, так как часть пациентов с ЯК не отвечают на терапию блокаторами ФНО-α или теряют со временем ответ на лечение [3, 4].

Ведолизумаб (ВДМБ) – моноклональное антитело, блокирующее миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника вследствие ингибирования альфа-4-бета-7-интегрина. Эффективность ВДМБ для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ВЗК доказана в клинических исследованиях GEMINI 1, 2 и 3 [5–7]. Кроме того, долгосрочная эффективность и безопасность препарата подтверждены результатами исследований долгосрочной безопасности (GEMINI-LTS), в которые были включены участники исследования GEMINI [8]. По состоянию на 2020 г. продемонстрированы данные по эффективности и безопасности применения ВДМБ в течение восьми лет наблюдения. Через 400 недель лечения 217 (33,0%) из 658 пациентов с ЯК и 197 (28,1%) из 700 пациентов с болезнью Крона находились в клинической ремиссии и 230 (35,0%) из 657 и 232 (33,1%) из 700 соответственно имели клинический ответ. Следует отметить, что показатели частоты как клинического ответа, так и клинической ремиссии были достоверно выше у бионаивных пациентов в сравнении с теми, кто ранее получал терапию ингибиторами ФНО-α [8]. Анализ безопасности выявил отсутствие повышенного риска любых инфекций, в том числе серьезных инфекций, связанных с ВДМБ. Большинство инфекций были легкой или средней степени тяжести и отвечали на стандартное лечение, в то время как пациенты продолжали терапию ВДМБ [8].

Однако в аспекте реальной клинической практики участники рандомизированных контролируемых исследова-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ЯК (n = 136)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	72 (53,7)/64 (46,3)
Возраст, лет (M + m)*	33,8 ± 4,4
Возраст на момент постановки диагноза, лет (M ± m)	29,6 ± 2,4
Длительность заболевания, лет (M ± m)	3,1 ± 0,4
Оценка по общей шкале Мейо, n (%)	
▪ 0–2	0 (0,0)
▪ 3–5	18 (13,2)
▪ 6–10	72 (52,9)
▪ 11–12	46 (33,8)
Характер течения, n (%):	
▪ острое	8 (5,9)
▪ хроническое рецидивирующее	89 (64,4)
▪ хроническое непрерывное	39 (28,7)
Протяженность поражения, n (%)	
Проктит	0 (0)
Левосторонний колит	38 (27,9)
Тотальный колит	98 (72,1)
Наличие кишечных осложнений, n (%)	2 (1,5)
Внекишечные проявления, n (%)	24 (17,6)
Всего	
Скелетно-мышечные поражения	18 (13,2)
Поражение кожи и слизистых	4 (2,9)
Другое	2 (1,5)

* Средняя ± ошибка среднего.

ний (РКИ) не являлись репрезентативными. Из всех пациентов, с которыми врачи сталкиваются в повседневной практике, только около трети могли бы соответствовать критериям включения в исследование GEMINI [9].

ВДМБ зарегистрирован в России в 2016 г. для лечения больных язвенным колитом и болезнью Крона. В настоящее время опыт применения ВДМБ в реальной клинической практике в России описан в многочисленных публикациях, но период наблюдения составлял не более 12 месяцев [10–12].

Строгие критерии включения, применяемые в РКИ, ограничивают популяции пациентов и возможность экстраполировать полученные данные исследований на реальную клиническую практику. Поэтому особенно важным является проведение исследований, оценивающих эффективность и безопасность ВДМБ в реальной клинической практике, что помогает принять оптимальное решение в лечении больных ЯК [7].

Данное исследование представляет собой анализ пятилетнего опыта применения препарата ВДМБ у больных с тяжелым и среднетяжелым ЯК в отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова.

Цель – оценить эффективность и безопасность терапии ВДМБ в реальной клинической практике у больных ЯК средней и тяжелой степени в течение пяти лет наблюдения.



Таблица 2. Характеристика терапии у пациентов с ЯК (n = 136) до включения в исследование

Показатель	Значение
5-АСК, n (%)	127 (93,4)
Иммуномодуляторы, n (%)	62 (45,6)
Кортикостероиды, n (%)	88 (64,7)
Стероидозависимость, n (%)	36 (26,5)
Стероидорезистентность, n (%)	17 (12,5)
Бионаивные, n (%)	74 (54,4)
ГИБП, n (%), в том числе:	62 (45,6)
▪ инфликсимаб	32 (23,5)
▪ адалимумаб	21 (15,4)
▪ голимумаб	9 (6,6)
Количество ГИБП в анамнезе, n (%):	
▪ один	41 (30,1)
▪ два	17 (12,5)
▪ три и более	4 (2,9)

Таблица 3. Средние значения основных показателей активности воспалительного процесса до начала терапии ВДМБ

Показатель	M ± m*
Гемоглобин, г/л,	107,1 ± 2,1
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л,	11,9 ± 0,6
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л,	427,8 ± 14,5
СОЭ, мм/ч	28,3 ± 0,9
СРБ, мг/л	19,5 ± 1,1
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,9 ± 0,8
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1667,8 ± 55,6
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический) до начала терапии, баллы	10,1 ± 0,2

* Средняя ± ошибка среднего.

Материал и методы

В отделении лечения воспалительных заболеваний кишечника МКНЦ им. А.С. Логинова наблюдали 136 больных язвенным колитом, которые получали ВДМБ в период с июня 2017 г. по сентябрь 2022 г. Период наблюдения за пациентами, включенными в аналитическую группу, составил от 156 до 260 недель.

Были проанализированы пол, возраст пациента на момент начала терапии ВДМБ, возраст на момент постановки диагноза, длительность заболевания, характер течения заболевания, тяжесть и протяженность ЯК, наличие кишечных осложнений, наличие и локализация внекишечных проявлений (ВКП) (табл. 1), предшествующее лечение: терапия препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммуносупрессорами, глюкокортикостероидами (ГКС), ГИБП, а также их количество перед назначением ВДМБ (табл. 2), показатели активности воспалительного процесса перед началом терапии ВДМБ (табл. 3).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели среднетяжелое (52,9%) и тяжелое (33,8%) течение заболевания, у 72,1% диагностировано тотальное поражение толстого кишечника, у 17,6% пациентов имелись внекишечные проявления, преимущественно с поражением суставов (13,2%).

Показанием для назначения ВДМБ послужил непрерывный характер течения заболевания у 39 (28,7%) пациентов с ЯК, стероидорезистентность – у 17 (12,5%) пациентов, стероидозависимость – у 36 (26,5%), первичная неэффективность или потеря ответа на ГИБП – у 62 (45,6%) больных ЯК.

До начала исследования большинство больных получали препараты 5-АСК (98,2%), иммуносупрессоры (57,1%) и глюкокортикостероиды (73,2%). ГИБП получали более половины пациентов – 37 (66,1%), в том числе 18 (32,1%) – два или более ГИБП. В 23,5% случаев назначали инфликсимаб, другие ингибиторы ФНО-α применяли несколько реже (6,6–15,4%), преимущественно во второй и третьей линиях биологической терапии. Адалимумаб получал 21 (15,4%) пациент, голимумаб – 9 (6,6%) пациентов с ЯК. Таким образом, при ЯК ВДМБ преимущественно использовали в качестве препарата первой и второй линии терапии.

ВДМБ назначали по стандартной схеме согласно инструкции по медицинскому применению, рекомендуемый режим дозирования препарата: 300 мг вводят в виде в/в инфузии на нулевой, второй и шестой неделях, далее каждые восемь недель. В случае отсутствия терапевтического эффекта к 10-й неделе у пациентов с ЯК необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности дальнейшей терапии ВДМБ.

Оценка эффективности (динамика клинических проявлений, лабораторных показателей активности воспалительного процесса и эндоскопической картины) была проведена через 3, 6, 12 и 60 месяцев от начала терапии ВДМБ.

Критерии оценки лечения:

- 1) обострение (рецидив, атака) ЯК – появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. На практике признаками клинического обострения являются увеличение частоты дефекаций с выделением крови и/или характерные изменения, обнаруживаемые при эндоскопическом исследовании толстой кишки [13];
- 2) ремиссия ЯК – исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки (глубокая ремиссия) [13];
- 3) ранний клинический ответ – уменьшение или исчезновение клинических симптомов заболевания: снижение частичного индекса Мейо без эндоскопической оценки на 30% и более от исходного на восьмой неделе лечения;
- 4) клиническая ремиссия – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более трех раз в сутки [13] (частичный индекс Мейо без эндоскопической оценки от 0 до 3, при этом значение параметра кишечного кровотечения – 0);
- 5) эндоскопический ответ – уменьшение эндоскопических признаков воспаления (только на шестом и 12-м месяцах): как минимум на 1 балл по шкале Мейо;
- 6) эндоскопическая ремиссия – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки [13];



Таблица 4. Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индексу Мейо)

Оцениваемый параметр	Значение индекса			
	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1–2 в день больше обычной	На 3–4 в день больше обычной	На 5 в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Легкая ранимость (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная ранимость (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная ранимость (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Примечание. ≤ 2 баллов – ремиссия, 3–5 баллов – легкое течение (низкая активность), 6–10 баллов – средней тяжести (умеренная активность), 11–12 баллов – тяжелое течение.

7) бесстероидная ремиссия – отсутствие симптомов заболевания и признаков воспаления без повторного применения ГКС в течение 12 месяцев после их отмены;

8) выживаемость терапии – время от начала биологической терапии до ее прекращения по медицинским показаниям.

Ответ на лечение оценивали при уменьшении индекса по шкале Мейо не менее чем на 30% от исходного, а ремиссия была определена как оценка по шкале Мейо 0–3 балла (табл. 4) [13]. Состояние СОТК оценивали по шкале Schroeder [14].

Отсутствие значительного улучшения симптомов, прекращение лечения ВДМБ или перевод на ГИБП с другим механизмом действия считали неудачей терапии. Оценивали также необходимость оптимизации терапии ВДМБ у пациентов с недостаточным клиническим ответом через 24 недели терапии (снижение частичного индекса Мейо менее 30%) и отсутствием нормализации лабораторных показателей (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), гемоглобин, фекальный кальпротектин (ФКП)).

Для оценки динамики состояния пациента с возможностью продолжения терапии ВДМБ проводили клинико-лабораторный и инструментальный контроль на специализированном лицензированном оборудовании, проходящем регулярную плановую поверку в соответствующих структурных подразделениях МКНЦ им. А.С. Логинова.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Office Excel 2003 (Microsoft, США) и Stastica 7,0 (StatSoft Inc, США). В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартную ошибку. Качественные показатели оценивали в процентах и с помощью 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для определения значимости различий между средними величинами при нормальном распределении совокупностей применяли t-критерий Стьюдента. Относительные риски (ОР) рассчитывали как события в одной группе к рискам события в другой группе, с 95% ДИ рассчитывали по четырехпольным таблицам сопряженности.

Результаты

Клинический ответ (первичная конечная точка – 12 недель) Больным ЯК назначен ВДМБ внутривенно капельно 300 мг по индукционной схеме 0–2–6 недели. Ранний

ответ на терапию ВДМБ оценивали на 12-й неделе. Быстрый клинический ответ, характеризующийся уменьшением интенсивности абдоминальных болей, урежением ложных позывов и частоты стула, уменьшением крови и слизи в стуле, улучшением общего самочувствия, на восьмой неделе зафиксирован у 71 (52,2%) из 136 пациентов, включенных в исследование.

Через 12 недель после окончания индукционного курса терапии оценивали клиническую активность по индексу Мейо, динамику показателей иммунобиологических маркеров, а также переносимость препарата ВДМБ.

У 72 (52,9%) пациентов на 12-й неделе терапии была достигнута клиническая ремиссия по индексу Мейо, 53 (23,2%) пациента достигли показателей клинического ответа, у 13 (9,5%) не было отмечено положительной динамики (рис. 1). После проведенного индукционного курса у подавляющего большинства пациентов отмечена значительная положительная динамика лабораторных показателей воспаления в толстой кишке: концентрация ФКП снизилась в четыре раза, концентрация СРБ в сыворотке крови – в три раза, уровень гемоглобина поднялся на 25%. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 5.

В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию за весь период наблюдения (260 недель) и сохраняющейся или незначительно уменьшившейся кровавой диареей, тенезмами, анемией, лейкоцитозом, сохраняющимся высоким уровнем СРБ, СОЭ, прокальцитонина и ФКП 6 (4,4%) пациентам, не ответившим на терапию ВДМБ, были назначены ГИБП с другим механизмом действия, 6 (4,4%) пациентам – ГКС по схемам в соответствии с клиническими рекомендациями [13]. Один (0,8%) пациент с ЯК не завершил индукционный курс, так как был прооперирован до его окончания в связи со сверхтяжелой атакой ЯК.

Таким образом, через 12 недель от начала проводимой терапии из 136 (100,0%) пациентов, включенных в аналитическую группу, 53 (38,9%) пациента с ЯК достигли клинического ответа, 72 (52,9%) больных ЯК – клинической ремиссии, 13 (9,5%) совсем не ответили или недостаточно ответили на индукционный курс терапии ВДМБ. Нежелательных явлений (НЯ) на фоне индукционного курса препарата ВДМБ, которые потребовали бы его отмены, ни в одном случае клинического наблюдения отмечено не было.

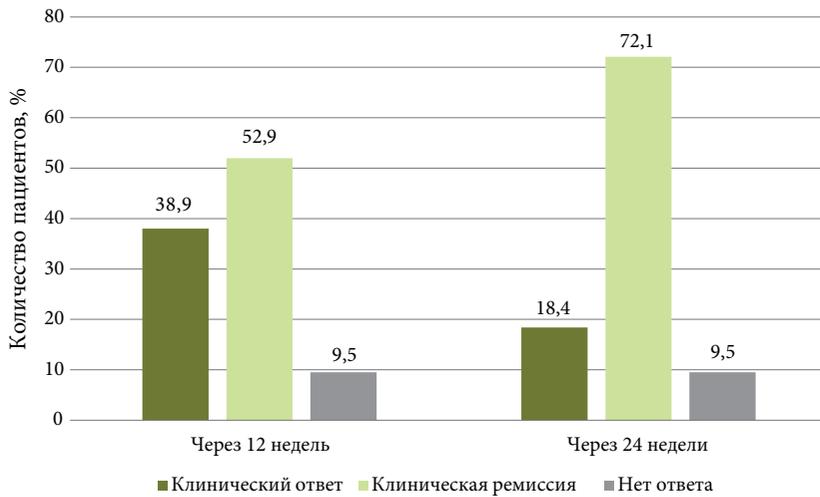


Рис. 1. Клинические результаты терапии ВДМБ через 12 и 24 недели

Таблица 5. Динамика клинико-лабораторных показателей через 12 недель от начала терапии ведолизумабом

Показатель	До начала терапии	Через 12 недель от начала терапии	p*
Индекс Мейо (клинико-эндоскопический), баллы	10,1 ± 0,2	2,4 ± 0,2	< 0,001
Гемоглобин, г/л	97,1 ± 2,1	122,2 ± 1,4	< 0,05
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	11,9 ± 0,6	8,1 ± 0,2	< 0,001
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	427,8 ± 14,5	286,1 ± 6,6	< 0,001
СОЭ, мм/ч	28,3 ± 0,9	14,8 ± 0,9	< 0,001
СРБ, мг/л	19,5 ± 1,1	6,4 ± 0,3	< 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,9 ± 0,8	12,1 ± 0,3	< 0,001
Фекальный кальпротектин, мкг/г	1667,8 ± 55,6	420,1 ± 32,2	< 0,001

* Средняя ± стандартная ошибка.



Рис. 2. Клинические результаты в зависимости от линии терапии ВДМБ через 24 недели

Клиническая и клинико-эндоскопическая ремиссия (вторичная конечная точка – через 24 и 52 недели)

Поддерживающая терапия. После проведенного индукционного курса ВДМБ через 24 недели среди пациентов с ЯК клинической ремиссии достигли 72,1%, клинического ответа – 18,4% пациентов.

Заживление СОТК. У большинства пациентов, достигших клинической ремиссии на 12-й неделе, отмечено заживление СОТК на 24-й неделе. На 24-й неделе эндоскопическое исследование было проведено 88 пациентам, из данной группы у 41 (46,6%) была достигнута эндоскопическая ремиссия. Через 24 недели у всех пациентов (n = 123), ответивших на терапию ВДМБ, индекс Мейо в группе снизился в среднем с 10,1 ± 0,2 до 1,9 ± 0,2 балла.

На 52-й неделе обследовано 112 пациента на предмет заживления СОТК (колоноскопия 24 пациентам выполняли повторно) и у 68 (60,7%) пациентов из 112 зафиксировано заживление СОТК. Таким образом, из 112 пациентов, которым была проведена колоноскопия, клинико-эндоскопическая ремиссия достигнута у 68 (60,7%) больных ЯК. Среди 44 пациентов, у которых не удалось достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии, 32 (28,6%) ранее получали ГИБП.

Таким образом, через 24 недели терапии среди пациентов с ЯК, которым выполнена колоноскопия, эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 41 (46,6%) пациента, эндоскопический ответ – у 40 (36,6%), клиническая ремиссия – у 95 (72,1%) и клинический ответ – у 25 (18,4%) пациентов.

Через 52 недели терапии эндоскопическая ремиссия наблюдалась у 68 (60,7%) пациентов, эндоскопический ответ сохранялся у 40 (36,6%), клиническая ремиссия – у 112 (82,3%) и клинический ответ – у 21 (15,4%) пациента с ЯК.

Мы проанализировали эффективность терапии в зависимости от проводимой ранее биологической терапии: у бионаивных пациентов и в качестве второй и третьей линии терапии, после блокаторов ФНО-α и ингибиторов янус-киназ. Результаты эффективности терапии ВДМБ представлены на рис. 2 и 3, что сопоставимо с ранее проведенными исследованиями [10].

В течение пятилетнего периода наблюдения вторичная потеря ответа развилась у 11 (8,1%) пациентов и у одного (0,7%) пациента отмечалось развитие НЯ.

Оптимизация терапии (введение препарата каждые четыре недели) в связи с развитием «ускользания» эффекта от проводимой терапии потребовалась 18 (13,2%) пациентам с ЯК, все они имели предшествующую терапию ГИБП. Среди больных ЯК, не получавших ранее анти-ФНО-α-препараты, оптимизация терапии ВДМБ потребовалась 2 (1,5%) пациентам (χ^2 13,734; отношение шансов (ОШ) 0,08; 95% ДИ 0,018–0,364; p < 0,05). Таким образом, потребность в оптимизации терапии ВДМБ статистически выше у пациентов, получавших ранее один или несколько ГИБП.

Через пять лет терапии ВДМБ эндоскопическая ремиссия сохранялась у 70 (51,5%) пациентов, эндоскопический ответ – у 36 (26,5%), клиническая ремиссия – у 105 (77,2%) и клинический ответ – у 19 (14,0%) пациентов с ЯК.



Выживаемость терапии – это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, безопасность и длительность получения препарата до момента отмены по медицинским показаниям. Выживаемость терапии ВДМБ у пациентов с ЯК составила 90,4% через 12 месяцев и сохранялась в течение года, 82,3% – через два года, 81,6% – через пять лет. Основной причиной отмены ВДМБ у пациентов с ЯК явилась потеря ответа на терапию и в одном случае – НЯ в виде появления артралгий *de novo*.

Бесстероидная ремиссия

Из 136 (100%) больных ЯК, получавших ВДМБ, не ответили или недостаточно ответили на терапию 13 (9,5%) пациентов. После завершения индукционного курса ведолизумаба ГКС были отменены у 99 (72,8%) пациентов, ответивших на лечение. Повторное назначение ГКС по поводу «ускользания» ответа на ВДМБ или обострения ЯК потребовалось у 11 (8,1%) из 136 пациентов. Таким образом, бесстероидная ремиссия у больных ЯК, ответивших на терапию ВДМБ (n = 123) в течение 12 месяцев, в реальной клинической практике составляет 91,0%.

Внекишечные проявления

До начала терапии ВДМБ внекишечные проявления зафиксированы у 24 (17,6%) из 136 пациентов с ЯК. У большинства пациентов, имеющих ВКП, у 18 (13,2%) имелись скелетно-мышечные проявления (артралгии, периферические артриты), у 4 (2,9%) – поражения кожи и слизистых, у 2 (1,5%) пациентов – заболевание печени (первичный склерозирующий холангит). На 12-й неделе терапии уменьшение интенсивности артралгий отмечено у 10 (55,5%) из 18 пациентов, регресс признаков поражения кожи и слизистых – у 2 (50,0%) из четырех пациентов, отсутствие динамики – у 8 (54,5%) и 2 (50,0%) пациентов соответственно. Таким образом, регресс внекишечных проявлений зафиксирован у 12 (50,0%) пациентов с ЯК из 24, имеющих ВКП.

К 24-й неделе положительная динамика, характеризующаяся уменьшением болевого суставного синдрома и кожных проявлений, наблюдалась уже у 66,7% пациентов (12 из 18) и 50,0% пациентов (двое из четырех) соответственно (рис. 4). Регресс внекишечных проявлений через 24 недели отмечен у 14 (58,3%) пациентов с ЯК из 24, имеющих ВКП.

Утяжеления симптомов внекишечных проявлений любой локализации не наблюдалось ни у одного пациента.

Обсуждение

Регистрационные РКИ, являющиеся золотым стандартом, дают убедительные доказательства эффективности и безопасности лекарственного препарата, однако их результаты невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. В РКИ, регламентированных протоколом, в анализ включаются пациенты, которым выполняются все лабораторные и инструментальные исследования, предусмотренные протоколом. В реальной клинической практике в аналитическую

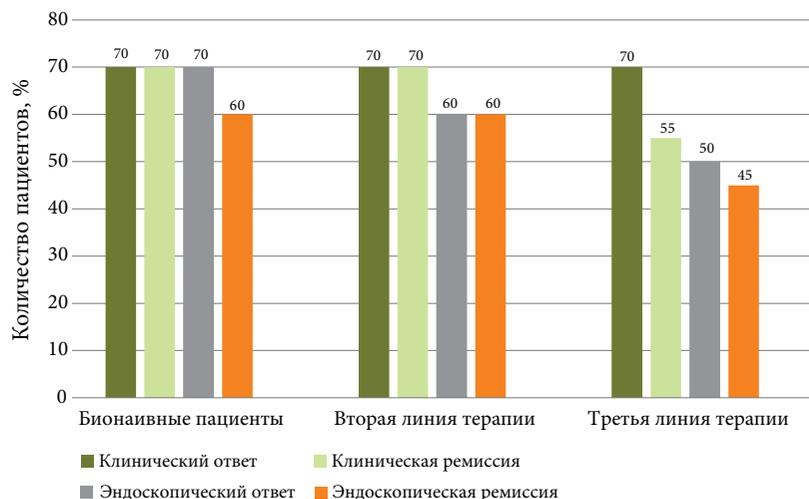


Рис. 3. Клинические результаты в зависимости от линии терапии ВДМБ через 52 недели

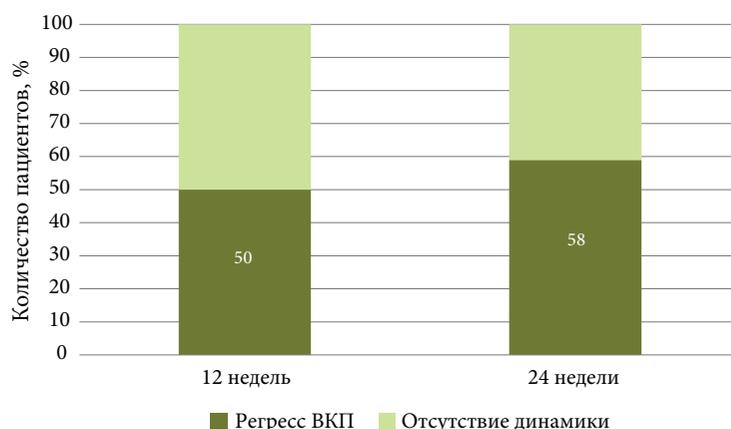


Рис. 4. Динамика внекишечных проявлений на 12-й и 24-й неделе

группу включаются все пациенты, которым проводят лечение лекарственным препаратом, что позволяет оценить не только эффективность и безопасность, но и приверженность к лекарственной терапии, качество жизни пациентов.

Проведение дополнительных постмаркетинговых исследований необходимо для определения длительности применения, долгосрочной эффективности и безопасности препарата в условиях реальной клинической практики.

Наше исследование показало, что применение ВДМБ у пациентов с ЯК имеет хорошую эффективность. В данном исследовании, как и в других исследованиях ВДМБ в реальной практике, эффективность препарата по некоторым показателям оказалась выше, чем по результатам клинических исследований [10, 15]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании большинство составляли пациенты, которые получали многокомпонентную противовоспалительную терапию, включавшую препараты 5-АСК и ГКС. Кроме того,



больные ЯК в 45,6% случаев имели в анамнезе неэффективность одного препарата из группы блокаторов ФНО- α . Исследования подобной группы пациентов позволяют выявить ряд существенных закономерностей, которые могут повлиять на применение ВДМБ в реальной клинической практике [10]. В клинических исследованиях показано, что ВДМБ более эффективен у бионаивных пациентов [16]. Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что при лечении больных ЯК эффективность ВДМБ при применении в качестве биологического препарата первой и второй линии была сопоставима. Через 12 месяцев терапии ВДМБ у подавляющего большинства пациентов (91%) была достигнута бестероидная ремиссия, то есть больные ЯК, которые достигли клинической ремиссии, отменили прием ГКС, согласно клиническим рекомендациям, в течение первых 12 недель.

В данной работе мы проанализировали влияние ВДМБ на внекишечные проявления при ЯК. Согласно международному многоцентровому исследованию GETECCU ENEIDA, среди 77 пациентов с активными ВКП на исходном уровне ответ на ВДМБ через три месяца был отмечен у 23 (29,9%), ухудшение – у 13 (16,9%) и отсутствие изменений – у 41 (53,2%) пациента. Частота ответа составила 35,4% для периферического артрита, 11,8% для аксиального артрита, 35,7% для кожных ВКП и 33,3% для глазных ВКП. Таким образом, ВДМБ обеспечил достижение клинического ответа со стороны активных ВКП почти у трети пациентов после трех месяцев терапии. Ухудшение неактивных ВКП или развитие первичных ВКП во время терапии ВДМБ составило 4,5% [17]. В нашем исследовании 50,0% пациентов отметили регресс внекишечных проявлений через 12 недель, а через 24 недели уже у 58,3% пациентов отмечена положительная динамика со стороны ВКП. Только в одном случае (0,7%) появились артралгии *de novo*, которые потребовали отмены препарата.

Эффективность селективного препарата для купирования ВКП может быть объяснена с позиций эктопической экспрессии MAdCAM-1 и CCL 25 в сосудистом эндотелии портальных трактов [18]. Также лейкоци-

ты СОТК у пациентов ВЗК способны фиксироваться к синовиальной мембране благодаря молекулам адгезии, связывая активированные лимфоциты, главным образом путем взаимодействия с белком адгезии сосудистого эндотелия VAP-1 [19]. Вышеописанный патофизиологический процесс позволяет объяснить эффективность селективного препарата ВДМБ при наличии у пациентов с ЯК ВКП.

С учетом растущего количества методов лечения, доступных для лечения ЯК, важно понимать влияние последовательности лечения на исходы. Данные клинических испытаний свидетельствуют о том, что пациенты с ЯК могут иметь лучшие результаты при использовании ВДМБ до терапии анти-ФНО- α [20]. Это наблюдение согласуется с результатами анализа данных реальной клинической практики у пациентов с ЯК, получавших лечение в различной последовательности.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что препарат имел удовлетворительную переносимость.

Заключение

Ведолизумаб – единственный биологический препарат для лечения ВЗК, селективно блокирующий воспаление в кишечнике. Терапия ВДМБ обеспечивает индукцию и длительное поддержание клинико-эндоскопической ремиссии при ЯК. Наибольший терапевтический эффект при терапии ВДМБ наблюдается у бионаивных пациентов при назначении в раннем периоде заболевания. Кроме того, применение ВДМБ в первой линии не снижает эффективность при применении биотерапии в последующих линиях терапии. При терапии ЖКТ-селективным препаратом отсутствует повышенный риск развития НЯ.

По мере того как появляется все больше генно-инженерных биологических препаратов с различными механизмами действия, выбор лечения должен зависеть от портрета пациента, его анамнеза, коморбидности, фенотипического варианта заболевания, планирования беременности, приверженности к лекарственной терапии и даже финансовых возможностей. ●

Литература

1. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
2. Turner D., Ricciuto A., Lewis A., et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021; 160 (5): 1570–1583.
3. Gisbert J.P., Marin 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; 41 (7): 613–623.
4. 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; 27 (7): 804–812.
5. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (8): 699–710.
6. Loftus E.V.Jr., Colombel J.F., Feagan B.G., et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis*. 2017; 11 (4): 400–411.



7. Vermeire S., Loftus E.V.Jr., Colombel J.F., et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J. Crohns Colitis*. 2017; 11 (4): 412–424.
8. Loftus E.V.Jr., Feagan B.G., Panaccione R., et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52 (8): 1353–1365.
9. Shelton E., Allegretti J.R., Stevens B., et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21 (12): 2879–2885.
10. Шапина М.В., Нанаева Б.А. Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 67–73.
11. Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И., Цыганова Ю.В. и др. Опыт применения ведолизумаба при язвенном колите (клинический случай). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020; 9 (3): 77–82.
12. Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А. и др. Эффективность ведолизумаба у пациента с предшествующей терапией тремя препаратами анти-ФНО-альфа. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15 (2): 28–34.
13. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А. и др. Язвенный колит. *Колопроктология*. 2023; 22 (1): 10–44.
14. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (26): 1625–1629.
15. Schreiber S., Dignass A., Peyrin-Biroulet L., et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 2018; 53: 1048–1064.
16. Lam M.C., Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014; 6 (9): 963–971.
17. Pérez Galindo P. et al. *J. Crohn's Colitis*. 2021; 15 (1): 308–309.
18. Eksteen B., Grant A.J., Miles A., et al. Hepatic endothelial CCL25 mediates the recruitment of CCR9+ gut-homing lymphocytes to the liver in primary sclerosing cholangitis. *J. Exp. Med.* 2004; 200: 1511.
19. Salmi M., Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J. Immunol.* 2001; 166: 4650.
20. Singh S., Murad M.H., Fumery M., et al. First- and secondline pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (10): 2179–2191.

Efficacy and Safety of Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis in Real Clinical Practice: Five Years of Observation

O.V. Knyazev, PhD, Prof.^{1,2}, A.V. Kagramanova, PhD^{1,3}, I.A. Li, PhD¹, A.A. Lischinskaya, PhD¹, E.A. Sabelnikova, PhD, Prof.^{1,4}, N.A. Fadeeva, PhD^{1,3}, T.V. Shkurko, PhD^{2,3}, B.A. Nanaeva, PhD², T.A. Baranova², M.Yu. Timanovskaya¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Rzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology

³ Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management of the Moscow City Health Department, Moscow

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

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

In real clinical practice, unlike in the registered controlled trials, the analytical group includes all patients who are being treated with a drug.

The aim is to evaluate the efficacy and safety of vedolizumab (VDMB) therapy in real clinical practice in patients with ulcerative colitis (UC) for five years.

Material and methods. The study included 136 patients with UC (men 53.7%, women 46.3%), average age – 33.8 ± 4.4 years, duration of the disease – 3.1 ± 0.4 years (52.9% of patients with moderate severity, 72.1% with total lesion and 64.4% with chronic recurrent course, in 17.6% of cases – extra-intestinal manifestations).

Results. After 12 weeks, 53 (38.9%) patients with UC achieved a clinical response, 72 (52.9%) achieved clinical remission, 13 (9.5%) did not respond or did not respond sufficiently to therapy. After 24 weeks, clinical remission reached 72.1%, clinical response – 18.4% of patients. Of 112 patients who underwent colonoscopy (CS), 68 (60.7%) had clinical and endoscopic remission at week 24. After 52 weeks of therapy, endoscopic remission persisted in 68 (60.7%) patients, endoscopic response – in 40 (36.6%), clinical remission – in 112 (82.3%) and clinical response – in 21 (15.4%). After five years of VDMB therapy, endoscopic remission persisted in 70 (51.5%) patients, endoscopic response in 36 (26.5%), clinical remission in 105 (77.2%) and clinical response in 19 (14.0%). The survival rate of VDMB therapy in patients with UC was 90.4% after 12 months and persisted for a year, 82.3% after two years, 81.6% after five years. Steroidal remission was 91.0%. The regression of extra-intestinal manifestations after 24 weeks was noted in 58.3% of patients with UC.

Conclusion. Our clinical observation of 136 patients with UC demonstrated the high efficacy and safety of VDMB.

Key words: vedolizumab, inflammatory bowel diseases, genetically engineered biological drugs, ulcerative colitis



Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением

М.М. Федорин, М.А. Ливзан, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН,
О.В. Гаус, к.м.н.

Адрес для переписки: Максим Михайлович Федорин, mail.maxim.f@gmail.com

Для цитирования: Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Ассоциации лептина и адипонектина у больных синдромом раздраженного кишечника с избыточной массой тела и ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 34–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-34-41

Синдром раздраженного кишечника (СРК) у лиц с избыточной массой тела и ожирением характеризуется более тяжелым течением, чем у пациентов с нормальным весом.

Цель исследования – оценка уровня адипокинов (лептина и адипонектина) сыворотки крови, корреляции указанных лабораторных маркеров с клиническими проявлениями СРК, качеством жизни, пищевыми привычками и признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника у больных СРК.

Материал и методы. Проведено открытое когортное исследование методом поперечного среза с включением 175 участников в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст – $30,06 \pm 6,15$ года). В первую группу были включены 100 пациентов с СРК, страдающих ожирением или избыточной массой тела, в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст – $30,63 \pm 6,37$ года, индекс массы тела (ИМТ) – $25,88 \pm 6,28$ кг/м²). В первой группе в подгруппу 1А были включены 50 человек с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением; в подгруппу 1Б – 50 человек, страдающих СРК, с нормальным весом. Во вторую группу были включены 75 человек, не страдающих СРК, в возрасте от 19 до 43 лет (средний возраст – $29,31 \pm 5,81$ года, ИМТ – $27,80 \pm 6,20$ кг/м²). В подгруппу 2А были включены 50 участников, не страдающих СРК, с избыточной массой тела или ожирением; в подгруппу 2Б вошли 25 условно здоровых участников. Симптомы СРК оценивали с использованием 10-балльной шкалы. При помощи верифицированных опросников оценивали выраженность гастроинтестинальных симптомов, наличие тревоги и депрессии, уровень специфической тревоги, качество жизни и пищевые привычки.

Результаты. Больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризуются более высоким уровнем лептина и низким уровнем адипонектина, чем пациенты с нормальным весом (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Уровень адипокинов коррелирует с высокой тягой к сладкому, жирному, мучному и соленому. Более высокая концентрация лептина характерна для больных, страдающих СРК с преобладанием запоров (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением коррелируют с более выраженными симптомами абдоминальной боли, метеоризма, низким качеством жизни и более частыми признаками тревоги и депрессии (критерий Спирмена, $p < 0,05$; критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о весомой роли адипокинов в формировании более тяжелых симптомов у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с пациентами, имеющими нормальный вес.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, ожирение, лептин, адипонектин, клинические особенности, пищевые привычки



Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных заболеваний пищеварительного тракта и встречается у 10–20% взрослого населения развитых стран [1, 2]. Несмотря на отсутствие осложнений и дополнительных рисков смерти, заболевание значительно снижает качество жизни и трудоспособность пациентов. В арсенале клинициста имеется широкий перечень лекарственных средств, доступных для лечения СРК, однако предлагаемая сегодня посимптомная терапия далеко не всегда позволяет успешно купировать и профилактировать рецидивы заболевания [3]. Перспективным представляется изучение ведущих механизмов формирования СРК с целью воздействия на факторы патогенеза заболевания. Ключевыми компонентами патофизиологии формирования СРК сегодня считаются изменения, определяющие расстройство взаимодействия связей по оси «мозг – кишечник», висцеральную гиперчувствительность, нарушения функционирования энтеральной нервной системы, изменение состава кишечной микробиоты и повышенную кишечную проницаемость [2, 4, 5]. К факторам-триггерам, провоцирующим рецидив заболевания, относят стрессы и пищевые привычки [4, 5]. Значимое влияние на течение СРК могут оказывать и сопутствующие патологические состояния. В условиях высокой распространенности в популяции взрослого населения избыточной массы тела и ожирения пациенты с СРК, имеющие индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², представляют особую группу больных с необходимостью проведения дополнительного исследования. В литературе описано более тяжелое течение заболевания у данной когорты пациентов, что позволяет предположить наличие ассоциаций между уровнем выделяемых жировой тканью адипокинов и пищевыми привычками, психическим статусом, кишечной проницаемостью, моторной функцией толстой кишки и уровнем висцеральной гиперчувствительности [6–8].

Цель исследования – оценка уровня адипокинов (лептина и адипонектина) сыворотки крови, корреляции указанных лабораторных маркеров с клиническими проявлениями СРК, качеством жизни, пищевыми привычками и признаками наличия тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника у больных СРК.

Материал и методы

Проведено открытое исследование методом поперечного среза с участием 175 человек. Всеми участниками исследования было подписано информированное согласие на участие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (ОмГМУ) № 11 от 16 сентября 2022 г.

Критерии включения в первую группу:

- возраст старше 18 лет;
- установленный диагноз СРК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во вторую группу:

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие установленного диагноза СРК;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ИМТ менее 18,5 кг/м²;
- заболевания пищеварительного тракта, сопровождающиеся симптомами СРК;
- прием лекарственных препаратов, действие которых может сопровождаться симптомами СРК;
- наличие пищевой аллергии;
- беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у женщин репродуктивного возраста;
- оперативные вмешательства на кишечнике или полостные операции на желудочно-кишечном тракте в анамнезе (за исключением аппендэктомии);
- наличие злокачественных новообразований любой локализации;
- наличие в анамнезе онкологических заболеваний, туберкулеза или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, гепатит В и С, сифилис;
- тяжелое течение сопутствующих заболеваний (неконтролируемая артериальная гипертензия, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая болезнь почек, тяжелое течение бронхиальной астмы и проч.);
- наличие любых сопутствующих заболеваний, которые могут исказить результаты исследования (системные заболевания соединительной ткани и системные аутоиммунные заболевания, наличие эндокринных расстройств, врожденных дефектов, ведущих к нарушению нормальной жизнедеятельности и требующих коррекции);
- занятия видами спорта, ассоциированными с набором мышечной массы;
- неподписанное информированное согласие.

В каждой из групп были выделены две подгруппы в зависимости от значения ИМТ. Подгруппы А имели ИМТ равный или больше 25 кг/м², подгруппы Б имели ИМТ меньше 25 кг/м², но больше 18,5 кг/м². Таким образом, подгруппа 1А включала пациентов с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 1Б – пациентов с СРК и нормальным весом, подгруппа 2А – лиц без СРК с избыточной массой тела или ожирением, подгруппа 2Б – лиц без СРК с нормальным весом.

Симптомы СРК оценивали по 10-балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 10 – наибольшая вы-



раженность симптома. Выраженность гастроэнтерологических симптомов оценивали с использованием шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) [9]. Встречаемость и выраженность тревоги и депрессии оценивали с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), разработанной для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [10]. Уровень висцеральной гиперчувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index) оценивали при помощи соответствующей анкеты [11]. Для оценки качества жизни был использован специфический опросник оценки качества жизни пациентов с СРК IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life), состоящий из 34 утверждений, касающихся проявлений заболевания и степени их влияния на жизнь самого пациента за прошедший месяц, а также с помощью неспецифического опросника оценки качества жизни SF-36 [12, 13]. Для оценки характера питания и пищевых пристрастий использовали опросник WHO CINDI program questionnaire и опросник, разработанный на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО ОмГМУ [14]. У всех участников исследования были определены уровни лептина, адипонектина в сыворотке крови с использованием коммерческих тест-систем LEPTIN ELISA KIT (DBC, Канада) и Adiponectin ELISA (MEDIAGNOST GmbH, Германия) для проведения твердофазного иммуноферментного анализа на планшетном фотометре iMark (BIORAD, США). Исследование материала выполняли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМУ.

Статистический анализ выполнен в программном пакете Statistica (StatSoft Inc, США) с использованием возможностей Microsoft Excel (Microsoft, США). Проверку нормальности распределения производили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Распределение в обеих выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа, в связи с чем для статистической обработки данных применяли непараметрические методы (критерий χ^2 Пирсона, U-тест Манна – Уитни для независимых выборок). Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена (r). Силу связи между признаками при значениях коэффициентов корреляции от 0,0 до -0,25 и до +0,25 оценивали как «отсутствие» или «слабая»; от 0,26 до 0,5 (от -0,26 до -0,5) – как «умеренная»; от 0,51 до 0,75 (от -0,5 до -0,75) – как «средняя»; более 0,75 (-0,75) – как «сильная». Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах использовали среднее выборочное (M) и стандартное отклонение (SE) в виде $M \pm SE$.

Средний возраст участников исследования составил $30,06 \pm 6,15$ года, средний ИМТ – $26,70 \pm 6,30$ кг/м².

В первую группу были включены 100 пациентов с СРК (средний возраст – $30,63 \pm 6,37$ года, ИМТ – $25,88 \pm 6,28$ кг/м²). В первой группе в подгруппу 1А были включены 50 человек с СРК, ассоциированным с избыточной массой тела или ожирением (средний возраст – $29,32 \pm 6,38$ года, ИМТ – $31,31 \pm 4,16$ кг/м²); в подгруппу 1Б – 50 человек, страдающих СРК, с нормальным весом (средний возраст – $31,94 \pm 6,15$ года, ИМТ – $20,45 \pm 1,54$ кг/м²). Во вторую группу были включены 75 человек, не страдающих СРК (средний возраст – $29,31 \pm 5,81$ года, ИМТ – $27,80 \pm 6,20$ кг/м²). Во второй группе в подгруппу 2А были включены 50 участников, не страдающих СРК (средний возраст – $29,78 \pm 5,98$ года), с ИМТ больше или равным 25 кг/м² (средний ИМТ – $31,42 \pm 4,07$ кг/м²); в подгруппу 2Б – 25 человек, не страдающих СРК (средний возраст – $28,36 \pm 5,45$ года) с ИМТ менее 25 кг/м² (средний ИМТ – $20,51 \pm 1,58$ кг/м²).

Подгруппы статистически значимо не различались по возрасту и половому составу.

Результаты

При оценке уровня адипонектина в сыворотке крови участников средний уровень составил $10,72 \pm 5,42$ мкг/мл, в том числе в первой группе концентрация адипонектина составила $11,24 \pm 5,54$ мкг/мл, во второй – $10,03 \pm 5,22$ мкг/мл (критерий Манна – Уитни, $p = 0,59$). При этом лица с СРК, страдающие избыточной массой тела или ожирением, характеризовались существенно более низким уровнем адипонектина, чем больные с нормальным весом (критерий Манна – Уитни, $p < 0,01$). Среди лиц, не страдающих СРК, уровень адипонектина также оказался статистически значимо ниже в подгруппе участников, имеющих ИМТ равный или выше 25 кг/м² (критерий Манна – Уитни, $p < 0,01$). Интересно, что среди участников, страдающих избыточной массой тела и ожирением, уровень адипонектина значимо не отличался у пациентов с СРК и лиц без СРК (критерий Манна – Уитни, $p = 0,56$). Среди участников с нормальным весом уровень адипонектина сыворотки крови также значимо не отличался (критерий Манна – Уитни, $p = 0,53$).

Концентрация адипонектина в подгруппах представлена на диаграмме (рис. 1).

В исследуемой выборке концентрация лептина в сыворотке крови составила $15,35 \pm 12,42$ нг/мл, в том числе в первой группе – $15,03 \pm 12,67$ нг/мл, во второй группе – $15,77 \pm 12,16$ нг/мл (критерий Манна – Уитни, $p = 0,34$). Среди больных СРК уровень лептина в подгруппе больных с избыточной массой тела и ожирением оказался статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с нормальным весом (критерий Манна – Уитни, $p = 0,01$). Среди пациентов, не страдающих СРК, уровень

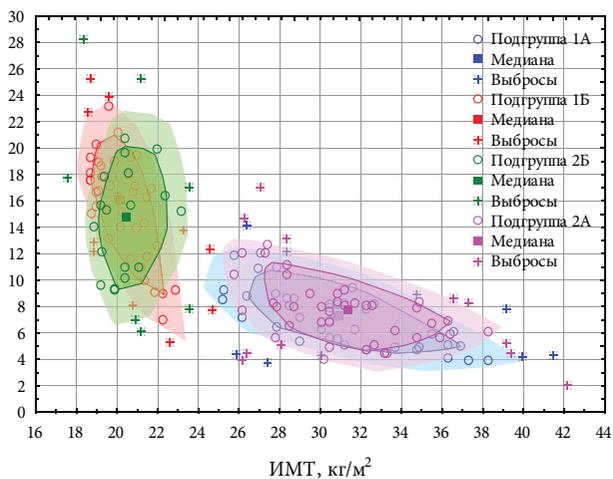


Рис. 1. Концентрация адипонектина в подгруппах, мкг/мл

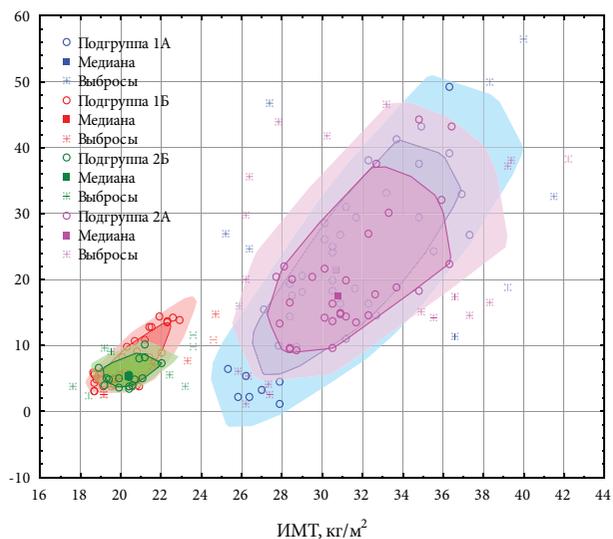


Рис. 2. Концентрация лептина в подгруппах, нг/мл

лептина также был статистически значимо выше в подгруппе участников, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м² (критерий Манна – Уитни, $p < 0,01$). Концентрация лептина сыворотки крови в подгруппе 1А существенно превышала уровень лептина в подгруппе 2А (критерий Манна – Уитни, $p = 0,01$). Среди лиц, не страдающих избыточной массой тела и ожирением, уровень лептина существенно не отличался у больных СРК и лиц без СРК (критерий Манна – Уитни, $p = 0,01$).

Концентрация лептина в подгруппах представлена на диаграмме (рис. 2).

Уровни адипокинов в сыворотке крови в подгруппах представлены в табл. 1.

Различия уровней адипонектина в сыворотке крови между подтипами СРК в зависимости от преобладающего типа нарушения стула не выявлены (во всех случаях критерий Манна – Уитни, $p > 0,05$).

Таблица 1. Уровни адипокинов в сыворотке крови в подгруппах

Лабораторный маркер	Первая группа (больные СРК)		Вторая группа (лица без СРК)	
	подгруппа 1А	подгруппа 1Б	подгруппа 2А	подгруппа 2Б
Адипонектин, мкг/мл	7,08 ± 2,52	15,21 ± 4,52	7,66 ± 2,96	14,98 ± 5,57
Лептин, нг/мл	23,01 ± 13,46	6,85 ± 3,61	20,66 ± 12,41	6,61 ± 2,51

Таблица 2. Уровень лептина сыворотки в подтипах по преобладающему нарушению стула у больных СРК

Подгруппа	Подтип СРК		
	СРК-Д	СРК-З	СРК-М, СРК-Н
1А (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	16,55 ± 12,28*	28,35 ± 12,98*	20,50 ± 12,98
1Б (ИМТ < 25 кг/м ²)	6,44 ± 2,82	7,05 ± 3,85	7,83 ± 4,30

* Статистически значимые различия.

Примечание. СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи; СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора; СРК-М – синдром раздраженного кишечника, смешанный субтип; СРК-Н – синдром раздраженного кишечника неклассифицируемый.

При оценке уровня лептина в подтипах СРК по преобладающему нарушению стула выявлено наличие статистически значимых различий между СРК с преобладанием диареи и СРК с преобладанием запоров у лиц с избыточной массой тела и ожирением (критерий Манна – Уитни, $p = 0,02$, табл. 2).

В подгруппе 1А установлена обратная корреляция средней силы уровня адипонектина в сыворотке с выраженностью абдоминальной боли (критерий Спирмена, $r_s = -0,74$; $p < 0,05$) и умеренной силы с выраженностью метеоризма (критерий Спирмена, $r_s = -0,49$; $p < 0,05$). Статистически значимая положительная связь в подгруппе 1А была выявлена между уровнем лептина в сыворотке крови и выраженностью абдоминальной боли (критерий Спирмена, $r_s = 0,57$; $p < 0,05$), запоров (критерий Спирмена, $r_s = 0,39$; $p < 0,05$) и метеоризма (критерий Спирмена, $r_s = 0,34$; $p < 0,05$).

Корреляции уровня лептина и симптомов СРК в подгруппе 1А представлены на диаграммах рассеяния на рис. 3.

Зависимость выраженности абдоминальной боли в подгруппе 1А от уровня лептина и адипонектина сыворотки представлена на рис. 4.

В подгруппе 1Б установлена обратная корреляция умеренной силы уровня адипонектина с выраженностью абдоминальной боли (критерий Спирмена, $r_s = -0,43$; $p < 0,05$). Ассоциаций между концентрацией лептина в сыворотке крови и выраженностью симптома не выявлено.

При анализе влияния гормональной активности жировой ткани на качество жизни установлено, что в подгруппе больных СРК, имеющих избыточную массу тела и ожирение, имелась положительная связь уровня адипонектина со всеми шкалами качества жизни (критерий Спирмена, $p < 0,05$).

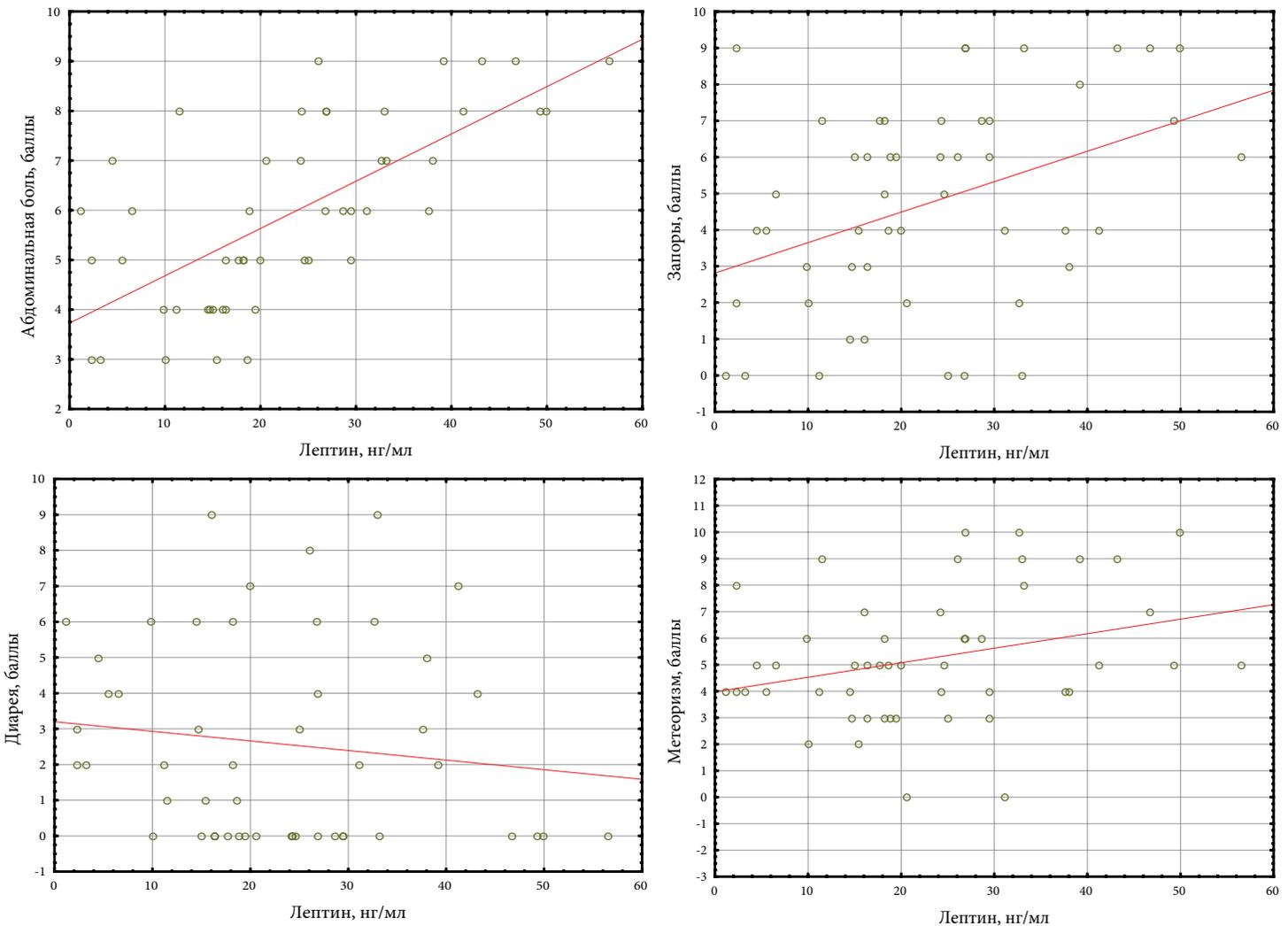


Рис. 3. Корреляции уровня лептина и симптомов СРК в подгруппе 1А на диаграммах рассеяния

Повышение концентрации лептина было связано со снижением показателей по шкалам: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; психическое здоровье; физический компонент здоровья (критерий Спирмена, $p < 0,05$). В подгруппе больных СРК с избыточной массой тела и ожирением также установлена связь между качеством жизни согласно опроснику IBS-QoL и уровнем адипонектина сыворотки крови (критерий Спирмена, $r_s = 0,52$; $p < 0,05$), лептина сыворотки крови (критерий Спирмена, $r_s = -0,47$; $p < 0,05$).

В подгруппе 1Б статистически значимых связей между уровнем адипонектина и качеством жизни больных не выявлено. Более высокий уровень лептина был связан со снижением качества жизни по шкалам: физическое функционирование; интенсивность боли (критерий Спирмена, $p < 0,05$). Статистически значимая обратная связь качества

жизни согласно опроснику IBS-QoL с уровнем адипонектина (критерий Спирмена, $r_s = -0,24$; $p > 0,05$) и лептина (критерий Спирмена, $r_s = -0,09$; $p > 0,05$) не установлена.

В подгруппе лиц с избыточной массой тела и ожирением, не страдающих СРК, установлена связь между уровнем лептина и показателями качества жизни по шкалам: жизненная активность; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; психическое здоровье; психологический компонент здоровья (критерий Спирмена, $p < 0,05$). Уровень адипонектина в подгруппе 2А ассоциировался с показателями качества жизни по шкалам: интенсивность боли; общее состояние здоровья; жизненная активность; социальное функционирование; психическое здоровье; физический компонент здоровья (критерий Спирмена, $p < 0,05$).

В подгруппе 2Б качество жизни не было ассоциировано с уровнем адипонектина и лептина сыворотки крови (критерий Спирмена, $p > 0,05$).



Среди больных СРК с избыточной массой тела и ожирением с более высоким уровнем лептина было ассоциировано наличие тяги к сладкому, жирному, мучному, соленому (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). С более низким уровнем адипонектина в подгруппе 1А ассоциировалось наличие пристрастий к жирному и мучному (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

В подгруппе больных СРК с нормальным весом с более высокой концентрацией лептина и более низкой концентрацией адипонектина было ассоциировано наличие тяги к мучным продуктам (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

Среди участников исследования с избыточной массой тела и ожирением, не страдающих СРК, более высокий уровень лептина наблюдался у пациентов, отмечающих пристрастие к сладким, жирным, мучным и соленым продуктам (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). С более низким уровнем адипонектина в подгруппе 2А ассоциировалось наличие пристрастий к жирному и соленому (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$).

В подгруппе участников, не страдающих СРК, с нормальным весом наличие тяги к сладкому не ассоциировалось с уровнем лептина или адипонектина сыворотки (критерий Манна – Уитни, $p > 0,05$). О наличии тяги к жирной и соленой пище заявили по одному участнику в подгруппе 2Б. О наличии тяги к мучной пище заявили трое участников, пристрастие к мясной пище отметили четыре участника, не страдавших СРК, с нормальным весом. Таким образом, ассоциации пристрастий к жирной, соленой и мучной пище с уровнем адипокинов в данной подгруппе не были установлены. При оценке выраженности висцеральной гиперчувствительности установлено, что в подгруппе 1А была выявлена статистически значимая корреляция индекса VSI с уровнем лептина (критерий Спирмена, $r_s = 0,39$; $p < 0,05$) и адипонектина (критерий Спирмена, $r_s = -0,57$; $p < 0,05$).

Корреляция уровня висцеральной гиперчувствительности с концентрацией лептина и адипонектина в подгруппе 1А представлена на рис. 5.

В подгруппе 1Б индекс VSI с уровнем адипонектина и лептина сыворотки статистически значимо не ассоциировался (критерий Спирмена, $p > 0,05$).

При оценке уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS в подгруппе 1А установлена значимая ассоциация наличия клинически выраженной и субклинической тревоги и депрессии с уровнем лептина и адипонектина (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). В подгруппе 1Б наличие клинически выраженной и субклинической тревоги или депрессии не зависело от уровня адипокинов (критерий Манна – Уитни, $p > 0,05$). В подгруппе 2А участников с клинически выраженной тревогой или депрессией не выявлено, субклиническая тревога и депрессия ассоциировались с более высоким уровнем лептина и более низким уровнем адипонектина сыворотки крови (критерий Манна – Уитни,

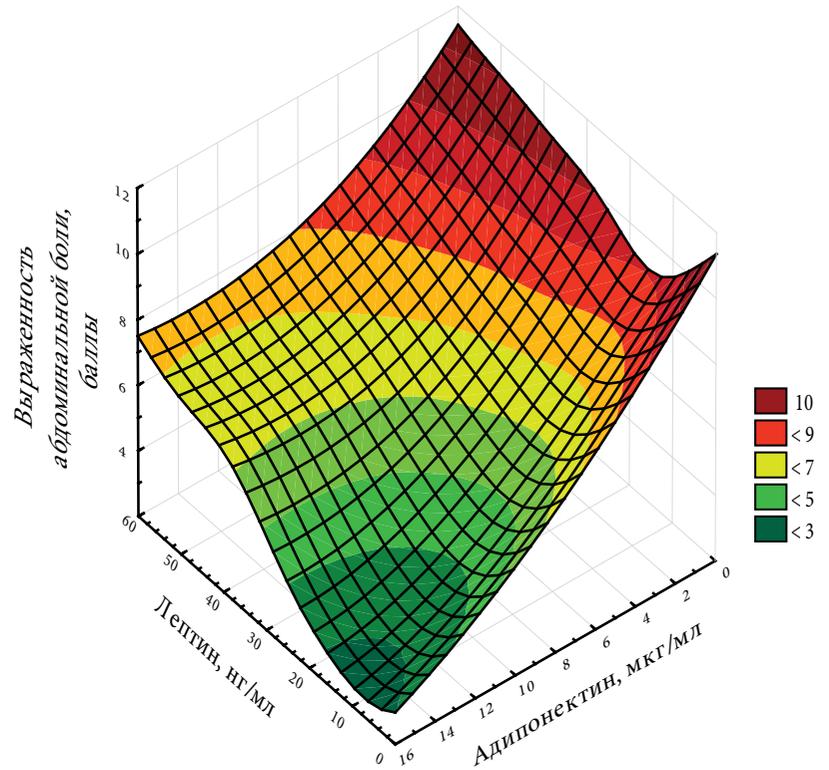


Рис. 4. Зависимость выраженности абдоминальной боли от уровня лептина и адипонектина сыворотки в подгруппе 1А

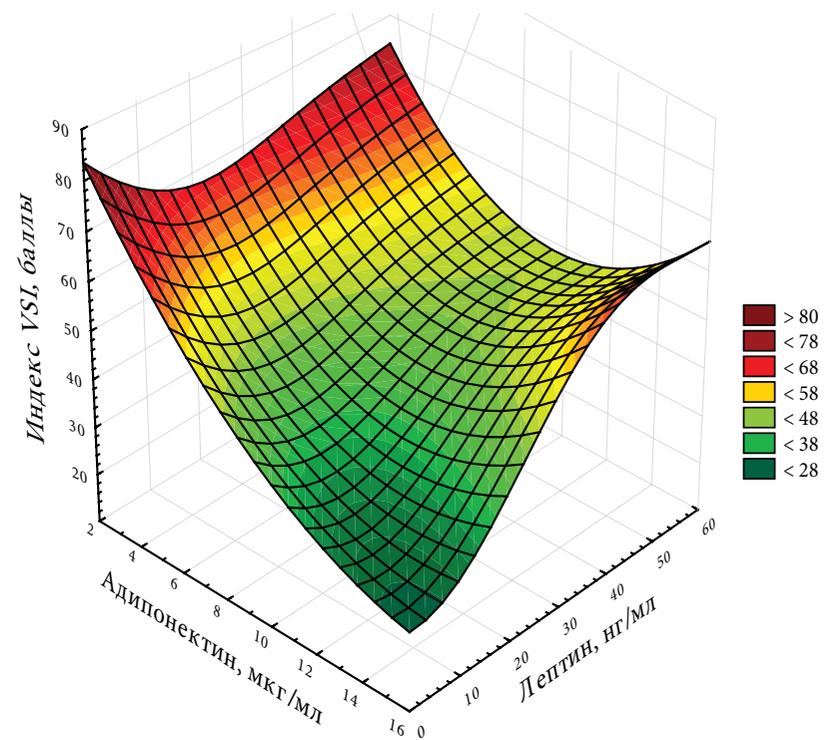


Рис. 5. Зависимость уровня висцеральной гиперчувствительности от концентрации лептина и адипонектина в подгруппе 1А



$p < 0,05$). Среди лиц без СРК с нормальным весом лишь один человек имел субклиническую тревогу и один участник имел субклиническую депрессию, в связи с чем анализ ассоциаций с уровнем гормонов жировой ткани был затруднен.

Обсуждение

Представленные результаты демонстрируют существенно более низкий уровень адипонектина и более высокий уровень лептина у участников с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с участниками, имеющими нормальный вес. В то же время уровень лептина и адипонектина статистически значимо не отличался между больными СРК и лицами без СРК, имеющими сопоставимый ИМТ. Известно, что адипонектин оказывает противовоспалительное (снижение высвобождения интерлейкинов 6 и 8, тканевых ингибиторов металлопротеиназ) действие, в связи с чем низкие показатели данного гормона можно рассматривать как фактор формирования более высокого уровня системного воспаления [15]. Действительно, установлена обратная корреляция выраженности абдоминальной боли и метеоризма с уровнем адипонектина сыворотки крови у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением. Снижение концентрации адипонектина также коррелировало с более высоким индексом висцеральной гиперчувствительности, снижением качества жизни и наличием признаков тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника у данной когорты больных. В подгруппе СРК с нормальным весом указанные закономерности, ассоциированные с уровнем адипонектина, не установлены.

Более высокий уровень лептина в сыворотке крови коррелировал с более выраженными симптомами абдоминальной боли, запорами и метеоризмом, более высоким индексом висцеральной гиперчувствительности, снижением качества жизни и наличием признаков тревоги и депрессии по результатам использования специального опросника в подгруппе больных СРК с избыточной массой

тела и ожирением. Связь высокого уровня лептина с большей выраженностью запоров свидетельствует о наличии отдельных механизмов влияния данного адипокина на моторную функцию толстой кишки [16].

Установлена ассоциация уровня адипокинов сыворотки крови с наличием тяги к потреблению сладких, мучных, жирных и соленых продуктов у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Указанные пищевые привычки способствуют модуляции состава кишечной микробиоты, что является причиной нарушения резистентности мукозального барьера и повышения проницаемости эпителия толстой кишки с нарушением ее моторной функции [17, 18].

Заключение

Больные СРК с избыточной массой тела и ожирением характеризуются более высоким уровнем лептина и низким уровнем адипонектина, чем пациенты с нормальным весом. Указанный уровень адипокинов коррелирует с высокой тягой к сладкому, жирному, мучному и соленому. Более высокая концентрация лептина характерна для больных, страдающих СРК с преобладанием запоров. Высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением коррелирует с более выраженными симптомами абдоминальной боли, метеоризма, низким качеством жизни и более частыми признаками тревоги и депрессии. Изложенное позволяет говорить о весомой роли адипокинов в формировании более тяжелых симптомов у больных СРК с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с пациентами, имеющими нормальный вес.

Полученные результаты диктуют потребность модификации схем ведения больных СРК с избыточной массой тела и ожирением.

Влияние особых пищевых предпочтений у больных СРК на состояние мукозального барьера толстой кишки и вклад кишечной проницаемости в формирование симптомов СРК требуют отдельного рассмотрения. ●

Литература

1. Sherwin L.B., Leary E., Henderson W.A. Effect of illness representations and catastrophizing on quality of life in adults with irritable bowel syndrome. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Servs.* 2016; 54 (9): 44–53.
2. Chey W.D., Kurlander J., Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA.* 2015; 313 (9): 949–958.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31 (5): 74–95.
4. Larauche M., Mulak A., Taché Y. Stress-related alterations of visceral sensation: animal models for irritable bowel syndrome study. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 17 (3): 213–234.
5. Buscail C., Sabate J.M., Bouchoucha M., et al. Western dietary pattern is associated with irritable bowel syndrome in the french nutrinet cohort. *Nutrients.* 2017; 9 (9): 986.
6. Aasbrenn M., Hogestol I., Eribe I., et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC Obes.* 2017; 4: 22.



7. Pugliese G., Muscogiuri G., Barrea L., et al. Irritable bowel syndrome: a new therapeutic target when treating obesity? *Hormones (Athens)*. 2019; 18 (4): 395–399.
8. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Синдром раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением: новый фенотип заболевания? *Доказательная гастроэнтерология*. 2021; 10 (2): 52–60.
9. Svedlund J., Sjödin I., Dotevall G. GSRS – a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.* 1988; 33 (2): 129–134.
10. Cho H.S., Park J.M., Lim C.H., et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2011; 5 (1): 29–36.
11. Labus J.S., Mayer E.A., Chang L., et al. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom. Med.* 2007; 69 (1): 89–98.
12. Ware J.E. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000; 25 (24): 3130–3139.
13. Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E., et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95 (4): 999–1007.
14. Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: методические рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004.
15. Baram M.A., Abbasnezhad A., Ghanadi K., et al. Serum levels of chemerin, apelin, and adiponectin in relation to clinical symptoms, quality of life, and psychological factors in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020; 54 (5): 40–49.
16. Miron I., Dumitrascu D.L. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2019; 15 (4): 497–504.
17. Mushref M.A., Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann. Transl. Med.* 2013; 1 (2): 14.
18. Федорин М.М., Гаус О.В., Ливзан М.А., Суханова С.А. Лица с избыточной массой тела и СРК имеют характерные пищевые привычки и повышенный уровень кишечной проницаемости. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 190 (6): 50–56.

Associations of Leptin and Adiponectin in Irritable Bowel Syndrome Patients with Overweight and Obesity

M.M. Fedorin, M.A. Livzan, PhD, Prof., Corresponding Member of the RAS, O.V. Gaus, PhD

Omsk State Medical University

Contact person: Maksim M. Fedorin, mail.maxim.f@gmail.com

Irritable bowel syndrome (IBS) in overweight and obese individuals is characterized by a more severe course than in patients with normal weight.

The purpose. To assess the level of adipokines (leptin and adiponectin) in blood serum, the correlation of these laboratory markers with the clinical manifestations of IBS, quality of life, eating habits, and signs of anxiety and depression based on the results of using a special questionnaire in patients with IBS.

Material and methods. An open cohort cross-sectional study was conducted with the inclusion of 175 participants aged 18 to 44 years (mean age 30.06 ± 6.15 years). Group 1 included 100 obese or overweight IBS patients aged 18 to 44 years (mean age 30.63 ± 6.37 years, BMI 25.88 ± 6.28 kg/m²). In group 1, subgroup 1A included 50 people with IBS associated with overweight or obesity. In subgroup 1B – 50 people suffering from IBS, with normal weight. Group 2 included 75 people without IBS, aged 19 to 43 years (mean age 29.31 ± 5.81 years, BMI 27.80 ± 6.20 kg/m²). Subgroup 2A included 50 non-IBS participants who were overweight or obese. Subgroup 2B included 25 apparently healthy participants. IBS symptoms were assessed using a 10-point scale. Using verified questionnaires, the severity of gastrointestinal symptoms, the presence of anxiety and depression, the level of specific anxiety, quality of life and eating habits were assessed.

Results. IBS patients with overweight and obesity are characterized by higher levels of leptin and low levels of adiponectin than patients with normal weight (Mann – Whitney test, $p < 0.05$). Adipokine levels correlate with high cravings for sweet, fatty, starchy, and salty foods. A higher concentration of leptin is characteristic of patients suffering from IBS with a predominance of constipation (Mann – Whitney test, $p < 0.05$). High levels of leptin and low levels of adiponectin in overweight and obese IBS patients correlate with more severe symptoms of abdominal pain, flatulence, poor quality of life, and more frequent signs of anxiety and depression (Spirmen test $p < 0.05$, Mann – Whitney test, $p < 0.05$).

Conclusion. The results obtained suggest a significant role of adipokines in the formation of more severe symptoms in IBS patients with overweight and obesity compared to patients with normal weight.

Key words: irritable bowel syndrome, obesity, leptin, adiponectin, clinical features, eating habits



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

² Национальный медико-
хирургический центр
им. Н.И. Пирогова,
Москва

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

Особенности пищевых интолерантностей у больных с синдромом раздраженного кишечника

С.Р. Дбар^{1,2}, С.В. Быкова, д.м.н.¹, Е.А. Сабельникова, д.м.н.^{1,3},
О.В. Ахмадулина¹, Н.И. Белостоцкий, д.м.н.¹, А.И. Парфенов, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Сариа Романовна Дбар, saradbar@yandex.ru

Для цитирования: Дбар С.Р., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Особенности пищевых интолерантностей у больных с синдромом раздраженного кишечника Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 42–48.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-42-48

Цель – оценить активность кишечных карбогидраз у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК), имеющих симптомы непереносимости пищевых продуктов.

Материал и методы. Обследовано 126 больных СРК (83 женщины и 43 мужчины, медиана возраста – 32,0 года (Q1–Q3: 27–38 лет)). Диагноз СРК установлен на основании Римских критериев IV. Всем пациентам проведено анкетирование с целью выявления пищевых интолерантностей, по результатам которого пациенты разделены на три группы: первая – пациенты с изолированной непереносимостью продуктов с высоким содержанием FODMAP; вторая – пациенты с изолированной непереносимостью молока и молочных продуктов; третья – пациенты с сочетанной непереносимостью. Для определения активности кишечных карбогидраз: лактазы, сахаразы, мальтазы и глюкоамилазы – всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов из двенадцатиперстной кишки.

Активность карбогидраз определяли по методу Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого.

Контрольную группу составили 30 условно здоровых человек (10 мужчин и 20 женщин, медиана возраста – 33,9 года (Q1–Q3: 24–35)), сопоставимых по возрасту и полу с больными СРК. Активность кишечных ферментов в данной группе была в пределах референсных значений. Статистическую обработку данных проводили с применением компьютерной программы Statistica 8.0.

Результаты. По результатам проведенного анкетирования обнаружено, что из 126 пациентов с СРК 52 (41,3%) больных считали, что у них имеется пищевая непереносимость тех или иных продуктов. Изолированную непереносимость продуктов с высоким содержанием FODMAP отмечали 13 (10,3%) пациентов, 16 (12,7%) пациентов считали, что у них имеется изолированная непереносимость молока и молочных продуктов, и 23 (18,3%) пациента указывали на сочетанную непереносимость.

У пациентов с СРК и изолированной непереносимостью продуктов с высоким содержанием FODMAP медиана активности глюкоамилазы составила 120,0 (68,5–209,2) нг/мг глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг/мг × мин), мальтазы – 630,5 (480,7–951,0) нг/мг × мин, сахаразы – 50,0 (32,8–68,8) нг/мг × мин, лактазы – 10,5 (5,5–40,5) нг/мг × мин. При сопоставлении активности карбогидраз с контрольной группой выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) по каждому исследованному ферменту.

В группе пациентов с СРК и изолированной непереносимостью молока и молочных продуктов медиана активности всех исследованных кишечных ферментов также была ниже таковой в контрольной группе: активность глюкоамилазы составила 107,0 (64,0–174,0) нг/мг × мин, мальтазы – 622,0 (481,5–887,0) нг/мг × мин, сахаразы – 48,0 (35,5–60,0) нг/мг × мин, лактазы – 8,0 (3,0–22,5) нг/мг × мин.

Среди пациентов с СРК и наличием сочетанной непереносимости продуктов (с высоким содержанием FODMAP и молочных продуктов) медиана активности всех ферментов достоверно отличалась от группы



контроля ($p < 0,05$). Активность глюкоамилазы составила 107,5 (57,5–194,2) нг/мг × мин, мальтазы – 627,0 (480,7–911,7) нг/мг × мин, сахаразы – 47,5 (34,8–61,5) нг/мг × мин, лактазы – 9,0 (4,0–28,8) нг/мг × мин.

Заключение. Пищевую непереносимость отмечали у себя 52 (41,3%) пациента с СРК. Среди пациентов, отмечающих у себя наличие всех исследованных пищевых интолерантностей (изолированную или сочетанную непереносимость молока и молочных продуктов, а также продуктов с высоким содержанием FODMAP), установлено достоверное снижение активности кишечных ферментов (глюкоамилазы, лактазы, сахаразы и мальтазы) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что может указывать на наличие у них дисахаридазной недостаточности.

Ключевые слова: СРК, кишечные карбогидразы, пищевая непереносимость

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, характеризующееся повторяющимися симптомами, такими как боль в животе, изменение консистенции и частоты стула, вздутие и дискомфорт. При СРК механизмы возникновения клинической картины не полностью ясны, но значимую роль играют диетические привычки и чувствительность к определенным продуктам питания, которые могут усиливать имеющиеся симптомы.

Желудочно-кишечные симптомы, предположительно вызванные пищевой непереносимостью, часто встречаются среди населения в целом [1]. Среди пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта доля таких больных может достигать 80% [2]. Наиболее изученным при СРК видом непереносимости является лактазная недостаточность, связанная с дефицитом фермента лактазы. При недостатке лактазы у больных могут возникать такие симптомы, как вздутие, метеоризм, диарея и боль после употребления молочных продуктов. Подобные симптомы у больных СРК могут наблюдаться и после употребления продуктов, содержащих ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols – FODMAP).

В клинической практике диагностические инструменты для выявления пищевых компонентов, вызывающих желудочно-кишечные симптомы, неспецифичны. Однако, как показали двойные слепые плацебо-контролируемые исследования [3, 4], существует значительная разница между самооценкой и объективно доказанной пищевой непереносимостью.

Цель исследования – оценка активности кишечных карбогидраз у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, имеющих симптомы непереносимости пищевых продуктов.

Материал и методы

Проведено обследование 126 больных СРК в возрасте от 18 до 50 лет. Медиана возраста обследованных больных составила 32,0 года (Q1–Q3: 27–38 лет), из них мужчин было 43 (34,1%), медиана возраста – 29 лет (Q1–Q3: 25–35 лет) лет, женщин – 83 (65,9%), медиана возраста – 32 года (Q1–Q3: 28–39 лет).

Диагноз СРК устанавливали на основании Римских критериев IV [5].

Проводили опрос пациентов с СРК, направленный на выявление взаимосвязи симптомов с употреблением определенных пищевых продуктов (молока и молочных продуктов, а также продуктов, содержащих FODMAP). Жалобы пациентов при употреблении данных продуктов заносились в специально разработанную анкету (рисунок). В качестве анкеты использовали валидизированный опросник для выяснения пищевых непереносимостей, созданный группой корейских ученых, с поправкой на пищевые особенности россиян [6].

Из продуктов, содержащих FODMAP, отдельно оценивали наиболее часто употребляемые в пищу продукты с высоким содержанием FODMAP, непереносимость которых позволила определить их в отдельную группу с непереносимостью продуктов с высоким содержанием FODMAP. Также отдельно выделены молоко и молочные продукты, непереносимость которых определяли у больных, отнесенных ко второй группе. В третью группу пациентов входили больные, отмечающие у себя как непереносимость молочных продуктов, так и непереносимость продуктов с высоким содержанием FODMAP.

В таблице 1 конкретизированы продукты питания каждой из групп.

Всем больным была выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки с целью определения активности кишечных карбогидраз: лактазы, сахаразы, мальтазы

Таблица 1. Группы пищевых продуктов, внесенные в анкету

Группа пищевых продуктов	Продукт
Продукты с высоким содержанием FODMAP	Фасоль, картофель, рис, соевые бобы, соевое молоко, цветная капуста, чеснок, лук, грибы, банан, яблоко, груша, хурма, арбуз, слива, персики, консервированные фрукты, мед, сладкие газированные напитки, фруктовый сок, орехи, хлеб, сладкая выпечка, макаронные изделия, шоколад, варенье, пиво, вино
Молоко и молочные продукты	Молоко любой жирности, йогурт, кефир, ряженка, творог, мороженое, сливки, сыр, маргарин, сметана



АНКЕТА ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ПИЩЕВОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ У БОЛЬНЫХ СРК

1. Дата исследования: _____ 20__ г.

2. ФИО (полностью): _____

3. Возраст (полных лет): _____ Пол (мужской/женский): _____

В таблице укажите, отмечаете ли вы усиление/появление симптомов в связи с употреблением указанных продуктов.

Необходимо поставить знак «+» в случае усиления/появления симптомов или «-» в случае отсутствия жалоб при употреблении продукта.

Симптомы Продукт	Боль в животе	Вздутие живота	Урчание в животе	Тошнота	Диарея
Фасоль					
Картофель					
Рис					
Соевые бобы					
Соевое молоко					
Цветная капуста					
Чеснок					
Лук					
Грибы					
Банан					
Яблоко					
Груша					
Хурма					
Арбуз					
Слива					
Персики					
Консервированные фрукты					
Мед					
Сладкие газированные напитки					
Фруктовый сок					
Орехи					
Хлеб					
Сладкая выпечка					
Макаронные изделия					
Шоколад					
Варенье					
Пиво					
Вино					
Молоко любой жирности					
Йогурт					
Кефир					
Ряженка					
Творог					
Мороженное					
Сливки					
Сыр					
Маргарин					
Сметана					



и глюкоамилазы по методу Далквиста в модификации Н.И. Белостоцкого [7].

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек (10 мужчин и 20 женщин, средний возраст – 33,9 года (Q1–Q3: 24–35 лет)), активность ферментов у пациентов контрольной группы находилась в пределах ранее определенных референсных значений (для глюкоамилазы – 158–1486 нг глюкозы на 1 мг ткани в минуту (нг/мг×мин), мальтазы – 844–4028 нг/мг×мин, сахаразы – 73–876 нг/мг×мин, для лактазы – 16–360 нг/мг×мин) [7].

Статистическую обработку данных проводили с применением компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США). Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, США). При статистической обработке пользовались методами параметрического и непараметрического анализа. Совокупности количественных показателей, отличающихся от нормального распределения, описывали при помощи значений медианы (Med) и межквартильного интервала (25-й; 75-й перцентили), качественные признаки обозначали в виде абсолютного значения и процента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовали U-критерий Манна – Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента корреляции Кенделла. Различия между группами считали статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ($p < 0,05$).

Результаты

По результатам анкетирования среди общей группы больных СРК ($n = 126$) пищевая непереносимость определена у 52 (41,3%) пациентов (табл. 2).

Изолированную непереносимость молока отмечали у себя 16 (12,7%) пациентов с СРК, 13 (10,3%) пациентов – только непереносимость продуктов с высоким содержанием FODMAP. Сочетанную непереносимость (молока и продуктов с высоким содержанием FODMAP) отметили при опросе 23 (18,3%) пациента. Большая часть (58,7%) пациентов с СРК не имели каких-либо пищевых интолерантностей.

Согласно полученным в ходе анкетирования данным пациенты разделены на три группы: первая – пациенты, отметившие у себя изолированную непереносимость продуктов с высоким содержанием FODMAP (13 больных: трое мужчин и 10 женщин, средний возраст – 33,0 года (Q1–Q3: 29–37 лет)); вторая группа – пациенты, которые считали, что у них имеется изолированная непереносимость молочных продуктов (16 больных: пятеро мужчин и 11 женщин, средний возраст –

Таблица 2. Частота пищевых интолерантностей, выявленных на основании анкетирования, у пациентов с СРК ($n = 126$), абс. (%)

Вид пищевой непереносимости	Количество больных СРК
Только продукты с высоким содержанием FODMAP	13 (10,3)
Только молоко и молочная продукция	16 (12,7)
Молоко и молочная продукция + продукты с высоким содержанием FODMAP	23 (18,3)
Всего	52 (41,3)

Таблица 3. Частота выявления клинических симптомов у пациентов с СРК, отмечающих у себя пищевую непереносимость ($n = 52$), абс. (%)

Клинические симптомы	Пациенты с различной пищевой непереносимостью		
	Непереносимость продуктов с высоким содержанием FODMAP (первая группа), $n = 13$	Непереносимость молока и молочной продукции (вторая группа), $n = 16$	Сочетанная непереносимость (молочная продукция + продукты с высоким содержанием FODMAP) (третья группа), $n = 23$
Боль	13 (100,0)	16 (100,0)	23 (100,0)
Вздутие	11 (84,6)	15 (93,6)	19 (82,6)
Урчание	7 (53,8)	14 (87,5)	14 (60,7)
Тошнота	2 (15,4)	1 (6,3)	1 (4,3)
Диарея	8 (61,5)	12 (75,0)	15 (65,2)

Таблица 4. Средние значения активности карбогидраз (Med (V1–V3)) у пациентов с СРК первой группы, нг/мг×мин

Фермент	Первая группа ($n = 13$)	Контрольная группа ($n = 30$)	p
Глюкоамилаза	120,0 (68,5–209,2)	489,5 (231,5–699,3)	< 0,01
Мальтаза	630,5 (480,7–951,0)	886,5 (754,5–1146,0)	< 0,05
Сахараза	50,0 (32,8–68,8)	124,0 (94,0–210,0)	< 0,01
Лактаза	10,5 (5,5–40,5)	55,5 (43,0–77,3)	< 0,01

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

32,0 года (Q1–Q3: 27–37 лет)); третья группа – пациенты, отметившие у себя сочетанную непереносимость молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP (23 больных: пятеро мужчин и 18 женщин, средний возраст – 33,0 года (Q1–Q3: 27–38 лет)).

При анализе клинических симптомов (табл. 3) у всех пациентов с пищевой непереносимостью в 100% случаев отмечалась боль в животе, вторым по частоте симптомом во всех группах было вздутие живота.

При сравнении клинических симптомов между группами статистически значимых различий по частоте встречаемости выявлено не было ($p < 0,05$).

Для уточнения возможной взаимосвязи между клиническими симптомами и пищевыми интолерантностями у пациентов с СРК определена активность кишечных карбогидраз.

В группе пациентов с СРК, отмечающих у себя признаки изолированной непереносимости продуктов с высоким содержанием FODMAP (первая группа), установлено статистически значимое снижение всех исследованных ферментов по сравнению с группой контроля (табл. 4). С учетом выявленного снижения карбогидраз у пациентов первой группы проведен корреляционный ана-



Таблица 5. Данные корреляционного анализа связи клинических симптомов с активностью карбогидраз у пациентов с СРК первой группы (n = 13)

Клинические симптомы	Коэффициент корреляции Кенделла, r-value			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
Боль	-0,03; 0,801	0,054; 0,697	0,119; 0,397	0,068; 0,630
Вздутие	-0,303; 0,030	-0,02; 0,848	0,080; 0,566	-0,06; 0,624
Урчание	-0,359; 0,010	0,103; 0,460	0,038; 0,784	-0,05; 0,723
Тошнота	-0,24; 0,080	-0,16; 0,229	-0,02; 0,863	0,040; 0,774
Диарея	-0,21; 0,129	-0,14; 0,299	-0,10; 0,468	-0,18; 0,203

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Таблица 6. Средние значения активности карбогидраз (Med (V1-V3)) у пациентов с СРК второй группы, нг/мг × мин

Фермент	Вторая группа (n = 16)	Контрольная группа (n = 30)	p
Глюкоамилаза	107,0 (64,0–174,0)	489,5 (231,5–699,3)	< 0,01
Мальтаза	622,0 (481,5–887,0)	886,5 (754,5–1146,0)	< 0,01
Сахараза	48,0 (35,5–60,0)	124,0 (94,0–210,0)	< 0,01
Лактаза	(3,0–22,5)	55,5 (43,0–77,3)	< 0,01

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Таблица 7. Данные корреляционного анализа связи клинических симптомов с активностью карбогидраз у пациентов с СРК второй группы (n = 16)

Клинические симптомы	Коэффициент корреляции Кенделла, r-value			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
Боль	0,056; 0,673	0,117; 0,379	0,207; 0,124	0,014; 0,912
Вздутие	0,248; 0,064	-0,02; 0,850	-0,11; 0,377	-0,274; 0,049
Урчание	-0,272; 0,042	0,027; 0,839	-0,14; 0,295	-0,06; 0,638
Тошнота	-0,22; 0,097	-0,01; 0,923	0,146; 0,278	0,060; 0,655
Диарея	-0,19; 0,152	-0,14; 0,286	-0,21; 0,106	-0,13; 0,329

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Таблица 8. Средние значения активности карбогидраз (Med (V1-V3)) у пациентов с СРК третьей группы, нг/мг × мин

Фермент	Третья группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 30)	p
Глюкоамилаза	107,5 (57,5–194,2)	489,5 (231,5–699,3)	< 0,01
Мальтаза	627,0 (480,7–911,7)	886,5 (754,5–1146,0)	< 0,01
Сахараза	47,5 (34,8–61,5)	124,0 (94,0–210,0)	< 0,01
Лактаза	9,0 (4,0–28,8)	55,5 (43,0–77,3)	< 0,01

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

Таблица 9. Данные корреляционного анализа связи клинических симптомов с активностью карбогидраз у больных с СРК третьей группы (n = 23)

Клинические симптомы	Коэффициент корреляции Кенделла, r-value			
	Глюкоамилаза	Мальтаза	Сахараза	Лактаза
Боль	0,040; 0,727	0,097; 0,398	0,163; 0,159	0,048; 0,677
Вздутие	-0,258; 0,025	0,0; 1,0	0,017; 0,882	-0,12; 0,301
Урчание	-0,298; <0,01	0,128; 0,266	-0,00; 0,976	-0,10; 0,363
Тошнота	-0,20; 0,074	-0,11; 0,327	-0,01; 0,863	0,022; 0,849
Диарея	-0,21; 0,059	-0,21; 0,065	-0,16; 0,157	-0,15; 0,177

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически достоверные различия.

лиз связи между уровнем активности ферментов и клиническими симптомами (табл. 5).

Установлено, что снижение активности глюкоамилазы может быть связано ($p < 0,01$) с появлением таких симптомов, как вздутие и урчание в животе, у пациентов

с СРК и признаками изолированной непереносимости продуктов с высоким содержанием FODMAP.

При анализе активности кишечных карбогидраз у пациентов с СРК с непереносимостью молока и молочных продуктов (вторая группа) также обнаружено снижение медианы активности ферментов относительно группы контроля (табл. 6).

При выполнении корреляционного анализа по обнаружению связи между клиническими симптомами, возникающими в результате употребления молочных продуктов, и активностью кишечных карбогидраз у пациентов с СРК второй группы выявлена связь слабой силы между активностью глюкоамилазы и урчанием в животе ($p < 0,05$), а также уровнем лактазы и вздутием живота ($p < 0,05$), по другим симптомам связи выявлено не было (табл. 7).

При анализе активности кишечных карбогидраз у пациентов с СРК, зафиксировавших у себя признаки сочетанной непереносимости (молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP), аналогично предыдущим двум группам, выявлено достоверно значимое различие активности каждой из карбогидраз при сравнении с контрольной группой (табл. 8).

Корреляционный анализ связи между клиническими симптомами и активностью кишечных карбогидраз у пациентов с СРК третьей группы показал, что вздутие и урчание в животе могут быть связаны с пониженной активностью глюкоамилазы (табл. 9).

Связи боли в животе, тошноты и диареи с активностью карбогидраз во всех трех группах выявлено не было.

Обсуждение

Значительное количество пациентов с СРК связывают свои симптомы с употреблением в пищу определенных продуктов. Чаще всего ими являются молоко и молочные продукты, продукты с высоким содержанием FODMAP, глютенсодержащие продукты и сладости. Исключение данных продуктов из пищи оказывает позитивное влияние на клинические симптомы, но значительно ограничивает рацион больных [8]. Нами установлено, что 52 (41,3%) пациента с СРК отмечали у себя признаки пищевой непереносимости, при этом наиболее часто больные жаловались на сочетанную непереносимость молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP (18,3%). Диета с низким содержанием продуктов, в состав которой входят FODMAP, рекомендуется в качестве терапии первой линии у пациентов с СРК, поскольку имеются данные о ее положительном влиянии на клинические симптомы примерно у 70% больных [9]. Пациенты с СРК, соблюдающие диету с низким содержанием FODMAP в течение шести недель, отмечали уменьшение интенсивности боли в животе, вздутия, нормализацию стула и улучшение качества жизни [10, 11].

На сегодняшний день почти все исследования, изучающие связь между СРК и пищевыми продуктами, основаны на анкетировании пациентов [6]. По данным ранее проведенных работ, наиболее частыми



симптомами, связываемыми больными с пищевой непереносимостью, являются газообразование, вздутие живота, диарея и боль в животе [12], что сопоставимо с полученными нами данными. Пищевая непереносимость, независимо от вида продукта, у 100% пациентов с СРК проявлялась болью в животе, вторым по частоте симптомом во всех трех группах было вздутие живота (84,6; 93,6 и 82,6% соответственно). Наиболее часто вздутие встречалось у пациентов с непереносимостью молока и молочной продукции (93,6%), в этой же группе чаще, чем в других, наблюдалась диарея (75,0%).

Как известно, продукты с высоким содержанием FODMAP и лактозы могут являться основными пищевыми триггерами обострения симптомов СРК [13], прежде всего вследствие способности данных продуктов увеличивать осмотическое давление и выработку газов в просвете толстой кишки при стимуляции бактериального брожения и усилении перистальтики кишечника в условиях дефицита кишечных ферментов. Для выявления возможной взаимосвязи клинических симптомов и пищевых интолерантностей в нашей работе изучена активность основных кишечных карбогидраз (лактазы, сахаразы, глюкоамилазы и мальтазы) – ферментов, участвующих в переваривании FODMAP и молочных продуктов. Установлено, что у пациентов, отмечающих у себя как изолированную, так и сочетанную непереносимость молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP, наблюдается достоверное снижение активности всех изученных карбогидраз по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако при проведении корреляционного анализа связи активности карбогидраз с клиническими симптомами выявлена достоверная взаимосвязь лишь между вздутием и урчанием в животе и уровнем активности отдельных ферментов (у больных с изолированной непереносимостью продуктов с высоким содержанием FODMAP и пациентов с сочетанной непереносимостью выявлена связь

активности глюкоамилазы со вздутием и урчанием в животе ($p < 0,05$), а у пациентов с изолированной непереносимостью молочных продуктов обнаружена связь между уровнем активности глюкоамилазы и урчанием в животе ($p < 0,05$), а также между уровнем лактазы и вздутием живота ($p < 0,05$)).

С учетом многофакторности и сложности патогенеза синдрома раздраженного кишечника, вероятнее всего, клинические проявления пищевой непереносимости в данном случае обусловлены не только изменением активности кишечных карбогидраз, но и нарушением моторной функции кишечника, изменениями баланса микрофлоры, воспалением низкой степени активности, а также другими механизмами.

Тем не менее выявленное нами снижение активности кишечных ферментов у больных СРК, имеющих симптомы пищевых интолерантностей, позволяют предположить наличие у них дисахаридазной недостаточности, усугубляющей симптомы основного заболевания [14].

Заключение

Установлено, что пищевую непереносимость отметили у себя 52 (41,3%) пациента с СРК, наиболее часто встречалась сочетанная непереносимость молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP (18,3%).

Среди пациентов, отмечающих у себя наличие всех исследованных пищевых интолерантностей (изолированную или сочетанную непереносимость молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием FODMAP), установлено достоверное снижение активности кишечных ферментов (глюкоамилазы, лактазы, сахаразы и мальтазы) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что может указывать на наличие у них дисахаридазной недостаточности. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Turnbull J.L., Adams H.N., Gorard D.A. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41 (1): 3–25.
2. Soares R.L.S. Irritable bowel syndrome, food intolerance and non-celiac gluten sensitivity: a new clinical challenge. *Arq. Gastroenterol.* 2018; 55 (4): 417–422.
3. Zuberbier T., Edenharter G., Worm M., et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy.* 2004; 59 (3): 338–345.
4. Lozoya-Ibáñez C., Morgado-Nunes S., Rodrigues A., et al. Prevalence and clinical features of adverse food reactions in Portuguese adults. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016; 12: 36.
5. Schmulson M.J., Drossman D.A. What is new in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23 (2): 151–163.
6. Hyo J.L., Hyun J.K., Eun H.K., et al. Self-reported food intolerance in Korean patients with irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019; 25 (2): 222–232.
7. Белостоцкий Н.И., Новиков А.А., Парфенов А.И. Модификация метода исследования активности карбогидраз в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки. *Справочник заведующего КДЛ.* 2021; 3: 72–79.
8. Morariu I.D., Avasilcai L., Vieriu M., et al. Effects of a low-FODMAP diet on irritable bowel syndrome in both children and adults – a narrative review. *Nutrients.* 2023; 15 (10): 2295.
9. Gibson P.R. The evidence base for efficacy of the low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: is it ready for prime time as a first-line therapy? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32 (1): 32–35.



10. Zahedi M.J., Behrouz V., Azimi M. Low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33 (6): 1192–1199.
11. Ankersen D.V., Weimers P., Bennedsen M., et al. Long-term effects of a web-based Low-FODMAP diet versus probiotic treatment for irritable bowel syndrome, including shotgun analyses of microbiota: randomized, double-crossover clinical trial. *J. Med. Internet. Res.* 2021; 23 (12): e30291.
12. Litleskare S., Wensaas K.-A., Eide G.E., et al. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis-outbreak: a historical cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 164.
13. El Sharawy S.M., Amer I.F., Elkadeem M.Z. Irritable bowel syndrome in Egyptian medical students, prevalence and associated factors: a cross-sectional study. *Pan. Afr. Med. J.* 2022; 41: 311.
14. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022.

Features of Food Intolerance in Patients with Irritable Bowel Syndrome

S.R. Dbar^{1,2}, S.V. Bykova, PhD¹, E.A. Sabelnikova, PhD^{1,3}, O.V. Akhmadulina¹, N.I. Belostotsky, PhD¹, A.I. Parfenov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

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

Contact person: Saria R. Dbar, saradbar@yandex.ru

The aim was to evaluate the activity of intestinal carbohydrases in patients with irritable bowel syndrome (IBS) with symptoms of food intolerance.

Material and methods. 126 patients with IBS (83 women and 43 men, median age – 32.0 years (Q1–Q3: 27–38 years)) were examined. The diagnosis of IBS was established on the basis of Roman Criteria IV. A questionnaire was conducted for all patients to identify food intolerances, according to the results of which the patients were divided into three groups: the first – patients with isolated intolerance to foods with a high content of FODMAP; the second – patients with isolated intolerance to milk and dairy products; the third – patients with combined intolerance.

To determine the activity of intestinal carbohydrases: lactase, sucrose, maltase and glucoamylase, all patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy samples from the duodenum. The activity of carbohydrases was determined by the Dahlquist method in the modification of N.I. Belostotsky. The control group consisted of 30 conditionally healthy people (10 men and 20 women, median age – 33.9 years (Q1–Q3: 24–35)), comparable in age and gender with patients with IBS. The activity of intestinal enzymes in this group was within the reference values. Statistical data processing was carried out using the computer program Statistica 8.0.

Results. According to the results of the survey, it was found that out of 126 patients with IBS, 52 (41.3%) patients believed that they had food intolerance to certain foods. Isolated intolerance to foods with a high content of FODMAP was noted by 13 (10.3%) patients, 16 (12.7%) patients believed that they had isolated intolerance to milk and dairy products, and 23 (18.3%) patients indicated combined intolerance.

In patients with IBS and isolated intolerance to foods high in FODMAP, the median activity of glucoamylase was 120.0 (68.5–209.2) ng/mg of glucose per 1 mg of tissue per minute (ng/mg × min), maltase – 630.5 (480.7–951.0) ng/mg × min, sucrose – 50.0 (32.8–68.8) ng/mg × min, lactase – 10.5 (5.5–40.5) ng/mg × min. Comparing the activity of carbohydrases with the control group revealed the statistically significant difference ($p < 0.05$) for each enzyme studied.

In the group of patients with IBS and isolated intolerance to milk and dairy products, the median activity of all the intestinal enzymes studied was also lower than that in the control group: the activity of glucoamylase was 107.0 (64.0–174.0) ng/mg × min, maltase – 622.0 (481.5–887.0) ng/mg × min, sucrose – 48.0 (35.5–60.0) ng/mg × min, lactase – 8.0 (3.0–22.5) ng/mg × min.

Among patients with IBS and the presence of combined intolerance to foods (with a high content of FODMAP and dairy products), the median activity of all enzymes significantly differed from the control group ($p < 0.05$). The activity of glucoamylase was 107.5 (57.5–194.2) ng/mg × min, maltase – 627.0 (480.7–911.7) ng/mg × min, sucrose – 47.5 (34.8–61.5) ng/mg × min, lactase – 9.0 (4.0–28.8) ng/mg × min.

Conclusion. Food intolerance was noted in 52 (41.3%) patients with IBS. Among the patients who noted the presence of all the studied food intolerances (isolated or combined intolerance to milk and dairy products, as well as products with a high content of FODMAP), a significant decrease in the activity of intestinal enzymes (glucoamylase, lactase, sucrose and maltase) was found compared with the control ($p < 0.05$), which may indicate the presence of they have disaccharidase deficiency.

Key words: IBS, intestinal carbohydrases, food intolerance



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

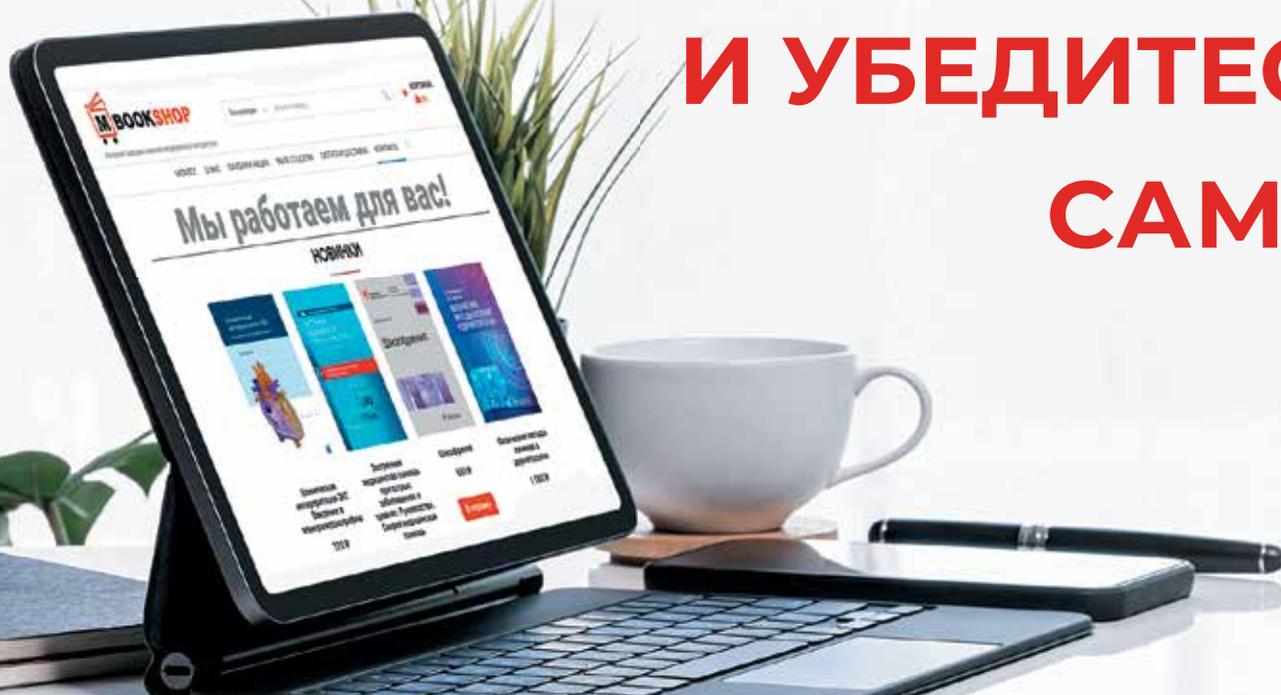
- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл.почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего?

Ю.А. Кулыгина, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Юлия Александровна Кулыгина, yu_blinova@mail.ru

Для цитирования: Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Качество жизни больных с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженного кишечника: что общего? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-50-54

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и синдром раздраженного кишечника (СРК) являются хроническими заболеваниями кишечника, поражающими лиц молодого возраста, приводящими к снижению трудоспособности и оказывающими негативное влияние на качество жизни (КЖ). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) часто сочетается с органическими и функциональными заболеваниями кишечника, ухудшая клиническую картину и показатели КЖ. В последнее время наблюдается увеличение числа диагностированных случаев СИБР, что в первую очередь связано с доступностью водородных дыхательных тестов (ВДТ), которые облегчают процесс диагностики.

Цель – анализ КЖ больных ВЗК и СРК в зависимости от наличия или отсутствия СИБР.

Материал и методы. В исследование вошли 152 больных с ВЗК и 100 больных с СРК. Всем больным был проведен ВДТ для верификации СИБР на аппарате «Gastro+» с использованием лактулозы. Для оценки КЖ использовали общий опросник для обеих групп больных (SF-36) и специализированные опросники IBDQ (ВЗК) и IBS-QOL (СРК).

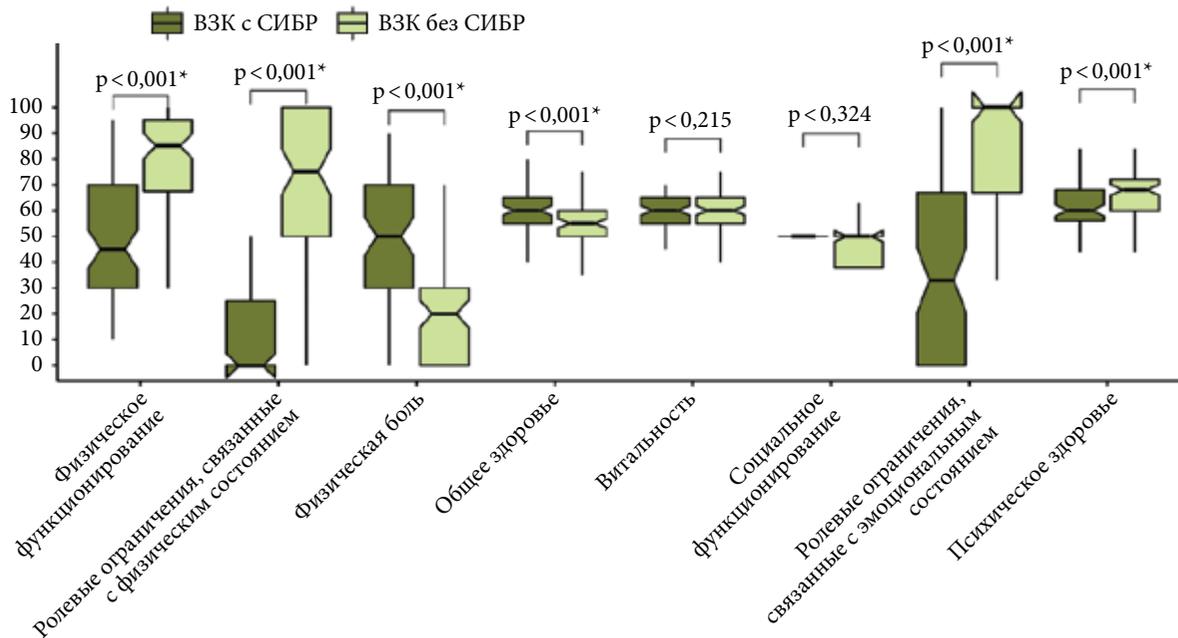
Заключение. Наличие СИБР и у больных ВЗК, и у больных СРК ассоциировано со снижением показателей качества жизни, отражающим как физическое, так и психическое здоровье. Соответствующие изменения по всем шкалам были выявлены при использовании специфических опросников (IBDQ и IBS-QOL) и большинства шкал опросника SF-36, кроме шкал «витальность» и «социальное функционирование» у больных ВЗК и шкалы «общее здоровье» у больных СРК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, качество жизни, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Сохранение гастроинтестинальных симптомов у больных органическими (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)) и функциональными (синдром раздраженного кишечника (СРК)) заболеваниями кишечника в стадии ремиссии вызывает растущий интерес. Патофизиологические основы такого феномена, которые могли бы объяснить клинические особенности у данных групп больных, полностью не выяснены. Тем не менее изменение оси «кишечник – мозг», связанное с увеличением проницаемости кишечника, нейроиммунной активацией и дисбиозом, является общим для этих состояний [1–3]. Одним из проявлений нарушения микробиоты у больных ВЗК и СРК может быть синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Распространенность СИБР в тонкой кишке составляет в популяции от 5 до 25% и увеличивается с возрастом и среди

лиц с сопутствующими заболеваниями. СИБР встречается у трети больных ВЗК и СРК в стадии ремиссии и способствует ухудшению психического здоровья и качества жизни (КЖ) [1–7]. Частота СИБР у больных СРК в среднем составляет 31,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 29,4–32,6) [8, 9]. Частота СИБР у больных ВЗК широко варьирует и составляет от 4 до 88% [9, 11–17]. В ряде исследований указано, что частота СИБР составляет в среднем 18–30% для болезни Крона (БК) и 14–18% для язвенного колита (ЯК) [10, 13–15, 18–20].

ВЗК представляют собой хронические состояния с ремиттирующим рецидивирующим течением, которые поражают в основном молодых больных. Существует два варианта ВЗК: болезнь Крона и язвенный колит [21, 22]. Из-за хронического характера и непредсказуемого течения ВЗК такие симптомы, как боль в животе, хроническая диарея



* Статистически значимо различающиеся показатели.

Примечание. МЕД – дескриптивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) для числовых данных.

Рис. 1. Показатели КЖ у больных ВЗК ($n = 152$) в зависимости от наличия или отсутствия СИБР по шкалам опросника SF-36 (баллы, МЕД)

и потеря веса, могут играть значительную роль в снижении КЖ больных, затрагивая многие аспекты их повседневной жизни [23–24].

СРК является распространенным функциональным расстройством кишечника, характеризующимся симптомами повторяющихся болей в животе, связанных с изменением стула и дефекацией [23].

Больные ВЗК и СРК имеют более низкие показатели КЖ по сравнению со здоровыми людьми или населением в целом, с более низкими показателями КЖ как в умственной, так и в физической сферах. Среди больных ВЗК и СРК у больных с активным заболеванием КЖ значительно ниже по сравнению с больными в стадии ремиссии [16, 23, 24].

Цель исследования – анализ КЖ больных ВЗК и СРК в зависимости от наличия СИБР.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 152 больных с ВЗК и 100 больных с СРК. Группу ВЗК составили 80 женщин (52,6%) и 72 мужчины (47,4%), группу СРК – 61 женщина (61,0%) и 39 мужчин (39,0%). Средний возраст больных ВЗК составил 38,5 (29,75; 52,25) лет, средний возраст больных СРК был на пять лет меньше ($p = 0,017$) и составил 33,5 (26; 46,25) лет.

Всем больным был проведен водородный дыхательный тест (ВДТ) для верификации СИБР на аппарате «Gastro+» с использованием лактулозы. Североамериканский консенсус определяет рост $H_2 \geq 20$ частей на миллион (ppm) от исходного уровня в течение 90 минут после приема субстрата как положительный для H_2 дыхательный тест [26]. Обязательными условиями проведения ВДТ были отсутствие лечения антибиотиками или проведение колоноскопии по крайней мере за месяц до исследования;

диета, исключая за 24 часа молоко и молочные продукты, газированные напитки, фруктовые соки, избыток пищевых волокон, слабительные; исключение голодания и воздержание от курения по крайней мере за 12 часов до проведения теста. Перед проведением ВДТ больных также просили воздерживаться от физических упражнений. Для оценки КЖ использовали общий опросник для обеих групп больных (SF-36) и специализированные опросники IBDQ (ВЗК) и IBS-QOL (СРК).

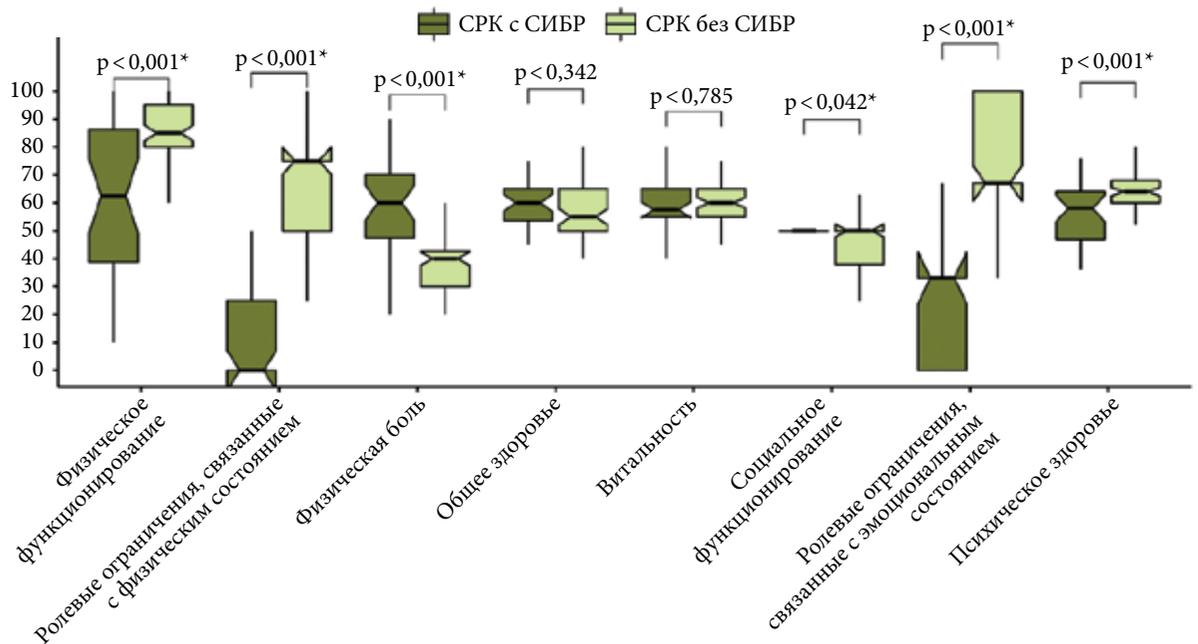
Все статистические расчеты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., США).

Результаты и обсуждение

СИБР был выявлен у 73 больных ВЗК, что составило 48%, и у 32 больных СРК, что составило 32%.

При определении параметров КЖ у больных ВЗК при использовании общего опросника (SF-36) было выявлено, что снижение показателей ассоциировано с наличием СИБР: «физическое функционирование» – 45 (30; 70) в сравнении с 85 (67,5; 95) ($p < 0,001$); «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» – 0 (0; 25) в сравнении с 75 (50; 100) ($p < 0,001$), «физическая боль» – 50 (30; 70) в сравнении с 20 (0; 30) ($p < 0,001$), «общее здоровье» – 60 (55; 65) в сравнении с 55 (50; 60) ($p < 0,001$), «психическое здоровье» – 60 (56; 68) в сравнении с 68 (60; 72) ($p < 0,001$) и «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием» – 33 (0; 67) в сравнении с 100 (67; 100) ($p < 0,001$). По шкалам «витальность» и «социальное функционирование» различий между группами выявлено не было (рис. 1).

Существуют разногласия относительно влияния фенотипа ВЗК на определение КЖ. Некоторые исследователи сообщают, что больные в стадии ремиссии ВЗК, как правило, имеют более низкое КЖ по сравнению с больными ЯК.



* Статистически значимо различающиеся показатели.

Примечание. МЕД – дескриптивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) для числовых данных.

Рис. 2. Показатели КЖ у больных CRK в зависимости от наличия или отсутствия СИБР по шкалам опросника SF-36 (баллы, МЕД)

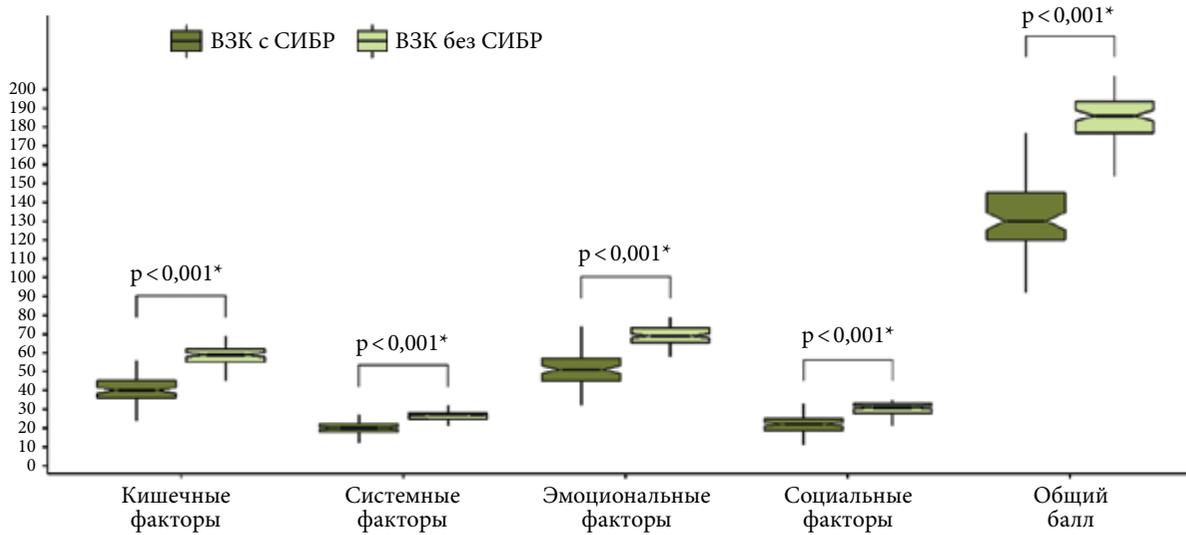
Однако при комплексном метаанализе было выявлено, что у больных с активным заболеванием одинаковая степень нарушения КЖ, независимо от фенотипа заболевания [21–23].

При определении параметров КЖ у больных CRK при использовании общего опросника (SF-36) было выявлено, что снижение показателей ассоциировано с наличием СИБР: «физическое функционирование» – 62,5 (38,75; 86,25) в сравнении с 85 (80; 95) ($p < 0,001$); «ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием» – 0 (0; 25) в сравнении с 75 (50; 75) ($p < 0,001$), «физическая боль» – 60 (47,5; 70) в сравнении с 40 (30; 42,5) ($p < 0,001$), «психическое здоровье» – 58 (47; 64) в сравнении с 64 (60; 68) ($p < 0,001$), «ролевые ограничения, связанные с эмоциональным состоянием» – 33 (0; 33) в сравнении с 67 (67; 100) ($p < 0,001$) и «социальное функционирование» – 50 (50; 50) в сравнении с 50 (38; 50) ($p = 0,042$). По шкалам «витальность» и «общее здоровье» различий между группами выявлено не было (рис. 2).

При оценке динамики показателей КЖ у больных ВЗК в зависимости от наличия СИБР при помощи русифицированной версии опросника IBDQ выявлено значимое снижение по всем основным шкалам: кишечные факторы – 40 (36; 45) в сравнении с 59 (55; 62) ($p < 0,001$), системные факторы – 20 (18; 22) в сравнении с 27 (25; 28) ($p < 0,001$), эмоциональные факторы – 51 (45; 57) в сравнении с 69 (65,5; 73) ($p < 0,001$), социальные факторы – 22 (19; 25) в сравнении с 31 (28; 33) ($p < 0,001$) (рис. 3). Данные нашего исследования показывают, что средний балл у больных ВЗК с СИБР статистически значимо ниже, чем у больных ВЗК без СИБР, и составляет 186 (77; 193,5) и 130 (120; 145) соответственно ($p < 0,001$).

При оценке динамики показателей КЖ у больных CRK в зависимости от наличия СИБР при помощи русифицированной версии опросника IBS-QOL выявлено значимое снижение общего балла – 102 в сравнении с 86 ($p < 0,001$). Больные с CRK часто испытывают ухудшение КЖ, и их симптомы могут оказывать значительное негативное влияние на работу и повседневную жизнь [26]. В одном из исследований 76,5% больных с CRK ($n = 179$) сообщили об ухудшении качества примерно пяти из десяти областей повседневной жизни (социальная активность (80%), прием пищи в одиночку (80%), успеваемость на работе/в школе (72%), физическая активность (68%), питание в группах (65%), досуг (63%), домашние дела (54%), сексуальная активность (54%), внешний вид (53%) и путешествия (50%)) [21, 22]. Более того, большая доля пациентов с CRK ($n = 48$), включенных в одноцентровое исследование, указали на плохое качество сна по сравнению со здоровыми людьми (72 против 39% соответственно) [21]. Данные опроса также показали, что CRK может негативно влиять на трудоспособность: больные с CRK с преобладанием диареи чаще сообщали о невыходах на работу по сравнению с контрольной группой (5,1 против 2,9% соответственно, $p = 0,004$) и имели значительно большую потерю общей производительности труда (20,7 против 13,2% соответственно, $p < 0,001$) [21].

Большая доля больных с ВЗК (до 35,1%) страдают от тревоги и депрессии, что способствует еще большему ухудшению их КЖ. Депрессия чаще встречается у больных с БК, чем у больных с ЯК (25,3 против 16,7%), однако существенных различий между фенотипами заболевания в отношении тревоги не выявлено. Следует отметить, что тревога (75,6 в сравнении с 31,4%) и депрессия (40,7 в сравнении



* Статистически значимо различающиеся показатели.

Примечание. МЕД – дескриптивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) для числовых данных.

Рис. 3. Показатели КЖ у больных ВЗК ($n = 152$) в зависимости от наличия или отсутствия СИБР по шкалам опросника IBDQ (баллы, МЕД)

с 16,5%) чаще встречаются у больных с активным заболеванием (в стадии обострения), чем у больных в стадии ремиссии [19, 21, 23].

Заключение

Наличие СИБР и у больных ВЗК, и у больных СРК ассоциировано со снижением показателей качества жизни, отражающих как физическое, так и психическое здоровье. Соответствующие изменения по всем шкалам были вы-

явлены при использовании специфических опросников (IBDQ и IBS-QOL) и со стороны большинства шкал при использовании опросника SF-36, кроме шкал «витальность» и «социальное функционирование» у больных ВЗК и шкал «общее здоровье» и «витальность» у больных СРК. Разумно предположить, что проведение своевременной диагностики и коррекции СИБР у больных с органическими (ВЗК) и функциональными (СРК) заболеваниями кишечника отразится на их КЖ. ●

Литература

1. Pérez de Arce E., Quera R., Beltrán C.J., et al. Irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease. Synergy in alterations of the gut-brain axis? *Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 45 (1): 66–76.
2. Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф. Особенности течения синдрома раздраженного кишечника при присоединении синдрома избыточного бактериального роста. *РМЖ.* 2022; 6 (5): 232–236.
3. Кулыгина Ю.А., Осипенко М.Ф., Лукинов В.Л. и др. Синдром избыточного бактериального роста и гастроинтестинальные симптомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 11: 68–74.
4. Lane E.P., Zisman T.L., Suskind D.L. Microbiota in inflammatory bowel diseases: modern and therapeutic findings. *J. Inflamm. Res.* 2017; 10: 63–73.
5. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Кулыгина Ю.А. и др. Что мы знаем о синдроме избыточного бактериального роста. *Медицинский совет.* 2016; 9: 70–74.
6. Quigley E.M.M. The spectrum of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019; 21 (1): 3.
7. Thah A., Talley N.J., Jones M., et al. Intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115: 190–201.
8. Takakura W., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. *Front. Psychiatry.* 2020; 11: 664.
9. Bertges E.R., Chebli J.M.F. Prevalence and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease: a retrospective study at a referral center. *Arq. Gastroenterol.* 2020; 57 (3): 283–288.
10. Shah A., Morrison M., Burger D., et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 49 (6): 624–635.
11. Cohen-Mekelburg S., Tafesh Z., Coburn E., et al. Testing and treating small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63 (9): 2439–2444.
12. Greco A., Caviglia G.P., Brignolo P., et al. Glucose breath test and Crohn's disease: diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth and evaluation of therapeutic response. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015; 50 (11): 1376–1381.



13. Ghoshal U.C., Yadav A., Fatima B., et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Indian J. Gastroenterol.* 2022; 41 (1): 96–103.
14. Ricci J.E.R. Jr., Chebli L.A., Ribeiro T.C.D.R., et al. Small-intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018; 52 (6): 530–536.
15. Gu P., Patel D., Lakhoo K., et al. Breath test gas patterns in inflammatory bowel disease with concomitant irritable bowel syndrome-like symptoms: a controlled large-scale database linkage analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65 (8): 2388–2396.
16. Wei J., Feng J., Chen L., et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with clinical relapse in patients with quiescent Crohn's disease: a retrospective cohort study. *Ann. Transl. Med.* 2022; 10 (14): 784.
17. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 3 (139): 4–12.
18. Guyatt G., Mitchell A., Irvine E.J., et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989; 96: 804–810.
19. Bisgaard T.H., Allin K.H., Keefer L., et al. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 19 (11): 717–726.
20. Ballou S., Keefer L. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: characterizing and understanding daily consequences of IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 29 (4): 10.1111/nmo.12982.
21. Stroie T., Preda C., Meianu C., et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: what should we look for? *Medicina (Kaunas).* 2022; 58 (4): 486.
22. Guan Q.A. Comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 7247238.
23. Knowles S.R., Graff L., Wilding H., et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: what should we look for? *Medicina (Kaunas).* 2022; 58 (4): 486.
24. Hewitt C., Keefer L., Mikocka-Walus A. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses – Part I. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018; 24: 742–751.
25. Pimentel M., Saad R.J., Long M.D., Rao S.S.C. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115: 165–178.
26. Aziz I., Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6 (2): 139–148.
27. Cangemi D.J., Lacy B.E. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2019; 12: 1756284819878950.
28. Ballou S., Alhassan E., Hon E., et al. Sleep disturbances are commonly reported among patients presenting to a gastroenterology clinic. *Dig. Dis. Sci.* 2018; 63: 2983–2991.

Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome: What Is Common?

Y.A. Kulygina, M.F. Osipenko, PhD, Prof.

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yulia A. Kulygina, yu_blinova@mail.ru

Inflammatory bowel diseases (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS) are chronic bowel diseases affecting young people, leading to a decrease in working capacity and having a negative impact on the quality of life (QOL). The syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine (SIBO) is often combined with organic and functional intestinal diseases, worsening the clinical picture and worsening the quality of life of patients. Recently, there has been an increase in the number of diagnosed cases of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine, which is primarily due to the availability of hydrogen breathing tests (VDT), which facilitate the diagnostic process.

Objective. QOL analysis of patients with IBD and IBS, depending on the presence or absence of SIBO.

Material and methods. The study included 152 patients with IBD and 100 patients with IBS. All patients underwent VDT for the verification of Iron the "Gastro+" device using lactulose. To access QOL a general questionnaire for both groups of patients (SF-36) and were used specialized questionnaires IBD (IBD) and IBS-QOL (IBS).

Results. The presence of SIBO in both IBD and IBS patients is associated with a decrease in quality of life indicators reflecting both physical and mental health. Corresponding changes on all scales were detected when using specific questionnaires (IBDQ and IBS-QOL) and on the part of most scales when using the SF-36 questionnaire, except for the "vitality" scale, the "social functioning" scale – in patients with IBD and the "general health" scale – in patients with IBS.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, quality of life, small intestinal bacterial overgrowth

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





¹ Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары

² Институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары

³ Республиканская больница, г. Чебоксары

Пациент с болезнью Крона и вирусным гепатитом В (клинический случай)

Л.В. Тарасова, д.м.н.^{1, 2, 3}, Е.И. Бусалаева, к.м.н.^{1, 2}

Адрес для переписки: Лариса Владимировна Тарасова, tlarisagast18@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Л.В., Бусалаева Е.И. Пациент с болезнью Крона и вирусным гепатитом В. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 56–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-56-60

Цель представления данного клинического наблюдения – показать, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в сочетании с хронической вирусной патологией могут и должны применяться. Необходим тщательный отбор пациентов на биологическую терапию и постоянный мониторинг эффективности и безопасности их применения.

Основные положения. Показан опыт применения ГИБП у молодого человека с сочетанной патологией – болезнью Крона и вирусным гепатитом В. Стартовая терапия топическими стероидами в сочетании с азатиоприном ввиду недостаточной эффективности была заменена на системные глюкокортикоиды + азатиоприн, что по-прежнему не обеспечивало достижения стойкой клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии. Терапия ГИБП ведолизумабом способствовала улучшению состояния, однако развилась аллергическая реакция при очередном его введении. Для дальнейшей терапии выбран устекинумаб – хорошо изученный препарат с подтвержденным благоприятным профилем безопасности.

Заключение. Устекинумаб показал хорошую эффективность и безопасность при лечении пациента с болезнью Крона в сочетании с вирусным гепатитом В.

Ключевые слова: болезнь Крона, вирусный гепатит В, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), устекинумаб, клинический случай

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

В настоящее время достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении пациентов с БК. К таковым, безусловно, стоит отнести генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые прочно вошли в схемы лечения [1]. Однако возникают новые вопросы, в том числе оценка прогноза эффективности и безопасности использования ГИБП у пациентов с БК [2]. Известно, что пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе БК, имеют повышенный риск инфекционных осложнений, включая грипп, пневмонию, опоясывающий лишай, инфекцию *Clostridium difficile*, туберкулез и др. Применение ГИБП ассоциировано с повышением риска развития коморбидных,

а также реактивации имеющихся хронических инфекций [3].

Поэтому перед началом терапии ГИБП необходимо проводить скрининг на наличие туберкулезной инфекции, который включает в себя тщательный сбор анамнеза, рентгенографию (не флюорографию!) грудной клетки в двух проекциях, туберкулиновые пробы [1, 4]. Также рекомендуется проводить определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В, определение в крови антител к вирусу гепатита С, *Treponema pallidum* и вирусу иммунодефицита человека [1].

Особого внимания заслуживает проблема вирусных гепатитов как коморбидной инфекции. У пациентов с БК выше риск гепатита В (HBV) и гепатита С (HVC), что обусловлено хирургическими и/или эндоскопическими процедурами. Тем не менее относительно высокая доля пациентов с БК и сопутствующим гепатитом В/С не должна влиять на стратегию терапии заболевания [5]. На фоне применения ГИБП возможен переход инфекционного процесса в фазу реактивации, кото-



рая характеризуется повышением уровня ДНК HBV в сыворотке с последующим нарастанием уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающим острое печеночно-клеточное повреждение. Оценка вирусной нагрузки и активности АЛТ в динамике является ключевым звеном в диагностике и мониторинге реактивации HBV-инфекции [6].

Известно, что применение ингибиторов факторов некроза опухоли альфа (ФНО- α), ритуксимаба сопряжено с риском реактивации HBV-инфекции [6]. К настоящему моменту устекинумаб является хорошо изученным препаратом с подтвержденным благоприятным профилем безопасности [7]. Тем не менее дополнительное внимание требует анализ его применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями. По данным ретроспективного анализа, на терапии устекинумабом повышения риска реактивации гепатита В (на фоне проведения анти-вирусной профилактики) не отмечалось [8]. Также изучение данных реальной клинической практики по применению устекинумаба у пациентов с псориазом и поражениями печени позволяет сделать вывод о том, что с точки зрения гепатотоксичности препарат может оказаться безопасным даже у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени [9].

Группой исследователей под руководством А. Abuchar был описан случай назначения устекинумаба пациенту с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом С. Подкожное введение препарата по 45 мг каждые 12 недель позволило достичь клинического улучшения, при этом по гепатиту С пациент находился в ремиссии (бессимптомное течение с отрицательными результатами анализов на антитела к HVC) [10]. Н.У. Chiu и соавт. [8] представили данные 18 пациентов с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом В (14 пациентов) или вирусным гепатитом С (четыре пациента), получивших как минимум две инъекции устекинумаба. Ни у одного из пациентов не отмечено значительного увеличения активности аминотрансфераз. Авторы делают вывод о том, что противовирусная профилактика, по-видимому, сводит к минимуму риск вирусной реактивации у пациентов с псориазом и сопутствующим вирусным гепатитом В.

В исследовании R. Gish и соавт. был проведен анализ данных по безопасности препарата устекинумаб в рандомизированных клинических исследованиях второй и третьей фаз. В рамках исследований сравнивали показатели распространенности активных случаев вирусного гепатита В/С у пациентов с ревматоидным и псориазическим артритом, псориазом, БК, язвенным колитом, анкилозирующим спондилитом, получавших терапию устекинумабом или плацебо (6581 пациент). Результаты анализа продемонстрировали, что при обследовании до лечения пациентов на HBV и HCV терапия устекинумабом по всем показателям ассоциировалась с низким риском или отсутствием риска активации инфекций гепатита В и С [12].

Полученные данные позволяют использовать устекинумаб у пациентов с воспалительными заболе-

ваниями кишечника, коморбидных по вирусным гепатитам.

В качестве иллюстрации приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Я., 35 лет. В 2018 г. в возрасте 31 года верифицирован вирусный гепатит В с фиброзом печени F2 по METAVIR, противовирусную терапию не получал. Курит более 10 лет в среднем по пачке сигарет в день. В январе 2020 г. в возрасте 33 лет стала беспокоить боль в нижних отделах живота различной интенсивности и продолжительности, без связи с приемом пищи и актом дефекации, которая проходила самостоятельно. Периодически отмечал повышение температуры тела до 38 °С, которое купировал приемом аспирина. В октябре 2020 г. боль и чувство тяжести в правой подвздошной области приобрели постоянный характер, появился неустойчивый стул с примесью крови и слизи. Обратился за медицинской помощью к участковому терапевту. В ходе обследования на амбулаторном этапе выявлены лейкоцитоз до $11 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы (палочкоядерных нейтрофилов 8%), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Панченкову до 30 мм/ч. При колоноскопии – отечность слизистой терминального отдела подвздошной и слепой кишки с единичными продольными язвами и умеренной контактной кровоточивостью. Морфологически – активный воспалительный процесс (трансмуральные лимфоидные скопления) и разрастание грануляционной ткани в области терминального отдела подвздошной кишки.

Гастроэнтерологом выставлен диагноз: болезнь Крона (терминальный илеит), распространенная неструктурирующая форма, острое течение, средней тяжести степень.

В соответствии с клиническими рекомендациями [1], пациенту назначен топический глюкокортикостероидный препарат (будесонид), что привело к положительному клиническому и лабораторному эффекту. Через три месяца симптомы активности иммунного процесса возобновились и проводимая терапия была усилена азатиоприном в дозе 100 мг в сутки. Применение азатиоприна в дозе ниже рекомендуемой было обусловлено наличием у пациента хронической вирусной инфекции (гепатит В). Лечение осуществлялось под строгим лабораторным контролем, согласно инструкции к препарату: в течение первых восьми недель приема – еженедельный, затем – один раз в две-три недели мониторинг картины периферической крови, периодический (ежемесячно) контроль активности печеночных трансаминаз (АЛТ, аспаратаминотрансферазы), щелочной фосфатазы и уровня билирубина. В феврале 2021 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию, которая усугубила активность БК. В ходе стационарного обследования констатировано повышение С-реактивного белка (СРБ) до 12 мг/л, фекального кальпротектина до 667 мкг/г, фибриногена до 5,7 г/л, СОЭ по Панченкову до 29 мм/ч. Уровни маркеров цитолиза и холестаза не превышали референсных значений. Эндоскопическая картина



соответствовала БК с множественными язвами терминального отдела подвздошной и слепой кишки. Морфологически документировано трансмуральное воспаление интерстициального типа неравномерно-характера с выраженной лимфоцитарно-плазматической инфильтрацией собственной пластинки, эпителиоидные гранулемы.

Курс системных глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 60 мг в сутки) привел к некоторому снижению активности БК (в динамике показатели СРБ – 9 мг/л, фекального кальпротектина – 480 мкг/г), но после отмены препарата активность процесса вернулась (диарея до четырех раз в сутки с примесью крови, уровень СРБ – 14 мг/л, фекального кальпротектина – 724 мкг/г), что свидетельствует о формировании гормонозависимости.

С учетом молодого возраста пациента (до 40 лет), распространенного (> 100 см) поражения кишки, ранней потребности в назначении системных стероидов, развития гормональной зависимости, статуса курильщика, наличия эпителиоидных гранулем, в результате мультидисциплинарного консилиума было принято решение начать терапию ГИБП [1].

У пациента исключены туберкулез (диагностическая рентгенография грудной клетки, микроскопия кала на микобактерию туберкулеза), иерсиниоз, псевдомембранозный колит (токсины А и В *Clostridium difficile*), получены отрицательные результаты обследований на инфицирование *Treponema pallidum*, вирусом иммунодефицита человека [1, 4].

В качестве препарата первой линии выбран ведолизумаб (гуманизированное моноклональное антитело, антагонист интергиновых рецепторов с селективным воздействием на кишечник, не обладающий установленной системной иммуносупрессивной активностью). Этот аспект был крайне важен в связи с наличием у пациента вирусного гепатита В (положительные HbsAg, anti-HBc (IgG), умеренная вирусемия (ДНК HBV $7,9 \times 10^3$ МЕ/мл), степень фиброза печени F2 по METAVIR).

Индукционную терапию ведолизумабом проводили 8 июня, 22 июня, 20 июля 2022 г. В августе 2022 г. пациент обратился к врачу с жалобами на тяжесть в правом подреберье, слабость. В ходе осмотра пальпаторно – размеры печени не увеличены. На коже спины и груди визуализировалась мелкоочечная сыпь бледно-розового цвета без кожного зуда. Лабораторно обнаружено повышение уровня печеночных трансаминаз в шесть раз без признаков активации вирусного гепатита В. Через семь дней после введения инфузионного гепатопротектора «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота» показатели трансаминазной активности вернулись к референсным значениям, а высыпания на коже исчезли.

Очередное введение ведолизумаба (15 сентября 2022 г.) в условиях гастроэнтерологического отделения регионального центра по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника пациент перенес удовлетворительно, однако через четыре часа на

коже груди и плеч появились папуловидные высыпания диаметром 2–3 мм с умеренным кожным зудом. Повышения трансаминазной активности и маркеров холестаза выявлено не было. Пациент был осмотрен клиническим фармакологом и аллергологом медицинской организации, состояние расценено как аллергическая реакция на препарат. Согласно приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора», статьям 64 и 65 Федерального закона от 12.04.2010 № 61 «Об обращении лекарственных средств» и поручению Росздравнадзора от 12.04.2017 № 01И-870/17 «О новых законодательных требованиях в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов», было оформлено извещение о нежелательной реакции лекарственного средства.

В связи с сохраняющейся высокой активностью воспалительного процесса в кишечнике решено произвести замену биологической терапии. При принятии решения о выборе биологического препарата в качестве второй линии терапии специалисты мультидисциплинарного консилиума (гастроэнтеролог, клинический фармаколог, инфекционист) руководствовались принципами персонализированного подхода и управления рисками для достижения долгосрочных и безопасных результатов терапии у пациента с высоким риском инфекционных осложнений и активации вирусной инфекции. Одним из препаратов, обладающих максимально благоприятным профилем безопасности, в настоящее время является устекинумаб. Препарат ингибирует интерлейкины (ИЛ) 12 и 23, регулирующие дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов по патологическим воспалительным путям, в результате чего происходит блокада воспалительного процесса в стенке кишки. При этом устекинумаб не блокирует физиологическую защитную роль ФНО- α , благодаря чему не увеличивается риск инфекций, малигнизации и локальных инфекций, отсутствует влияние на местный иммунитет в ЖКТ [13]. Кроме того, в реальной клинической практике эффективность устекинумаба остается высокой у пациентов с БК при переключении с ведолизумаба.

Успешная инициация терапии устекинумабом в дозе 390 мг внутривенно капельно проведена в сентябре 2022 г., второе введение 90 мг препарата осуществлено через восемь недель в условиях кабинета антицитокиновой терапии Республиканского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника. Необходимо отметить хорошую переносимость препарата и положительную клиническую (купирование абдоминального болевого синдрома, стул один-два раза в сутки без патологических примесей), лабораторную (нормализация уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, СРБ – 4,2 мг/л, фекальный кальпротектин – 360 мкг/г) и эндоскопическую динамику (уменьшение отечности слизистой, эпителизация язв в терминальном отделе подвздошной и в слепой кишке). Признаков активации хронического вирусного гепатита В не наблюдается.



СТЕЛАРА® – баланс эффективности системного биологического препарата и безопасности как у селективного

Скорость наступления эффекта

Уменьшение боли в животе и частоты дефекаций уже на 1-й неделе терапии препаратом Стелара® у пациентов с болезнью Крона¹ и уменьшение частоты дефекаций на 1-й неделе терапии при язвенном колите^{2,3}

Долгосрочная клиническая ремиссия

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

Благоприятный профиль безопасности

Профиль безопасности устекинумаба в отношении риска возникновения инфекций, в том числе туберкулёза, и малигнизации сопоставим с плацебо и препаратами селективного механизма действия^{6,8}

Самая высокая выживаемость терапии

Стелара® демонстрирует самую высокую выживаемость терапии по сравнению с другими ГИБП при болезни Крона в любой линии – 75% пациентов за 2 года наблюдения остаются на терапии⁷

Препарат Стелара® входит в российские и международные клинические рекомендации для терапии 1-й и 2-й линий БК и ЯК⁹⁻¹²



Janssen Medical Cloud™

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

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

1. Sandborn W.J., et al. 2017 WCOG Poster Abstract P2145 (V1.0). 2. Sands B.E., et al. Данные представлены на UEGW 2019, г. Барселона, Испания (постерная презентация P1089). 3. Sands B.E., et al. Early Improvement After Intravenous Ustekinumab Induction in Patients With Ulcerative Colitis: Results From the UNIFI Induction Trial. 689. The American Journal of Gastroenterology. October 2019; 114: S404. DOI: 10.14309/01.ajg.0000592292.98724.2d. 4. Hanauer S., et al. IMM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J. Crohns Colitis. 2019 Jun. 3. pii: jcz110. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz110. Epub ahead of print. 5. Sands B., et al. EFFICACY OF USTEKINUMAB FOR ULCERATIVE COLITIS IN BIOLOGIC NA VE, BIOLOGIC NON-FULLURE, AND BIOLOGIC FAILURE POPULATIONS THROUGH 2 YEARS: UNIFI LONG-TERM EXTENSION. Tu1885 Gastroenterology. 158 (6): S-1203-S-1204. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33672-6. Adapted from Panaccione, et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; Epub. 21 OCT. DOI: 10.1111/apt.16119. 7. Ko Y., et al. Presentation at ECCO 2020: P361 & Lasa J.S., Olivera P.A., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2022. Feb.; 7 (2): 161-170. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub. 2021 Nov 29. PMID: 34856198. 8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 (дата обращения: 06.11.2021). 10. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у взрослых / МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/193_1 (дата обращения: 06.11.2021). 11. Torres J., Bonovas S., Doherty G., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. Medical Treatment. J. Crohns Colitis. 2020. Jan. 1; 14 (1): 4-22. DOI: 10.1093/ecco-icc/jz180. PMID: 31711158. 12. Raine T., Bonovas S., Burisch J., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis. Medical Treatment. Journal of Colitis. January 2022. Vol. 16. Issue 1. P. 2-17. URL: <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jiab1178>.



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

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

цпи по применению. Регистрационный номер – ЛП-001104, ЛСР-006465/09. Торговое наименование препарата – Стелара®. Международное непатентованное наименование – устекинумаб. Лекарственная форма – раствор для подкожного введения. Показания к применению. **Бляшечный псориаз.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у взрослых пациентов при отсутствии ответа или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов системной терапии, в том числе ciclosporina, метотрексата или ПУВА-терапии (псорален и ультрафиолет А). **Бляшечный псориаз у детей.** Препарат Стелара® показан для лечения бляшечного псориаза средней или тяжелой степени у детей и подростков в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа или непереносимости других методов системной терапии или фототерапии. **Псоритический артрит.** Лечение взрослых пациентов с активным псоритическим артритом (PsA) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом при отсутствии адекватного ответа на предыдущую стандартную терапию. **Псоритический артрит у детей.** Лечение детей в возрасте 5 лет и старше с активными ювенильными псоритическим артритом. Препарат Стелара® может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом. **Болезнь Крона.** Лечение взрослых пациентов с активной болезнью Крона средней или тяжелой степени с неадекватным ответом, утратой ответа или непереносимостью стандартной терапии или терапии ингибиторами ФНО, или имеющих медицинские противопоказания к проведению такой терапии. **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.** Повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 6 лет (по показаниям «бляшечный псориаз»), до 5 лет (по показаниям «псоритический артрит»), до 18 лет (по показаниям «болезнь Крона» и «язвенный колит»); беременность и период грудного вскармливания; серьезные инфекционные заболевания в острой форме, в том числе туберкулез; злокачественные новообразования. **С осторожностью.** Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы, злокачественные опухоли в анамнезе, пожилой возраст (≥65 лет). **Способ применения и дозы.** Препарат Стелара® (раствор для подкожного введения) предназначен для подкожных инъекций. **Взрослые пациенты. Бляшечный псориаз.** Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. Коррекция дозы. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 недель выражена недостаточно, следует увеличить дозу препарата до 90 мг каждые 12 недель. В случае если такая режим дозирования неэффективен, дозу препарата 90 мг следует вводить каждые 8 недель. Возобновление лечения. Было показано, что возобновление терапии по схеме: вторая инъекция через 4 недели спустя после первого применения, а затем каждые 12 недель, является эффективным и безопасным. **Псоритический артрит.** Рекомендованная доза: 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. **Болезнь Крона и язвенный колит.** Пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом рекомендовано однократное, инициирующее терапевтическое внутривенное введение препарата Стелара® «концентрат для приготовления раствора для инфузий» в дозе, рассчитанной на основании массы тела, с последующим подкожным введением дозы 90 мг через 8 недель (первое подкожное введение) и 1 раз каждые 12 недель в дальнейшем. Подробная информация о внутривенном введении препарата Стелара® указана в инструкции по медицинскому применению препарата Стелара®, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Пациенты, у которых через 8 недель после первого подкожного введения не удалось получить достаточный ответ, в это время могут получить вторую подкожную инъекцию. У пациентов с потерей ответа при введении 1 раз в 12 недель положительный результат может быть получен при увеличении частоты введений до 1 раза в 8 недель. В дальнейшем препарат пациентам можно вводить 1 раз в 8 недель или 1 раз в 12 недель, в зависимости от клинической ситуации. При прерывании терапии болезнью Крона или язвенного колита возобновление ее посредством подкожных инъекций каждые 8 недель является безопасным и эффективным.

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дети (6 лет и старше). Бляшечный псориаз. Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента. При массе тела менее 60 кг рекомендованная доза составляет 0,75 мг/кг, от 60 кг до 100 кг – 45 мг, при массе тела более 100 кг – 90 мг. Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) (0,0083 (мл/кг)). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. Детям препарат применяется в условиях стационара. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата. **Побочные действия.** Инфекции и инвазии (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной жировой клетчатки, одонтогенные инфекции, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, вульвовагинальные грибковые инфекции), нарушения со стороны психики (депрессия), нарушения со стороны нервной системы (головокружение, головная боль), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (орфоприальная боль, заложенность носа), нарушения со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (зуд, акне), нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (боль в спине, миалгия, артралгия), общие нарушения и реакции в месте введения препарата (усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакция в месте введения (в том числе кровотока, гематома, уплотнение, припухлость и зуд), астения). **Постгравитационные сообщения.** Нарушения со стороны иммунной системы (реакции гиперчувствительности (в том числе шок, крапивница), серьезные реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактические и ангионевротический отек), инфекции и инвазии (инфекции нижних отделов дыхательных путей), нарушения со стороны нервной системы (паралич лицевого нерва), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, организирующаяся пневмония), нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки (пустулезный псориаз, шелушение кожи, эритродермический псориаз, экзfolиативный дерматит, лейкоцитокластический васкулит). **Особые указания.** **Инфекции.** Препарат Стелара® является селективным иммуносупрессантом, и потенциально может увеличивать риск возникновения инфекций и реактивации латентных инфекций. В ходе клинических исследований у пациентов, получавших препарат Стелара®, наблюдались случаи возникновения серьезных бактериальных и вирусных инфекций. Препарат Стелара® не следует применять у пациентов с клинически значимой активной инфекцией. Следует с осторожностью применять препарат Стелара® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. **Злокачественные новообразования.** Препараты-иммуносупрессанты могут способствовать увеличению риска возникновения злокачественных новообразований. У некоторых пациентов, получавших препарат Стелара® в рамках клинических исследований, наблюдалось развитие кожных и нежных злокачественных новообразований. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Стелара® пациентам со злокачественными новообразованиями в анамнезе, а также при рассмотрении возможности продолжения терапии препаратом Стелара® у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями. **Реакции гиперчувствительности.** В ходе пострестрационного наблюдения были зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и ангионевротический отек. **Вакцинация.** Не рекомендуется применять живые вирусные или живые бактериальные вакцины одновременно с препаратом Стелара®. **Сопутствующая иммуносупрессивная терапия.** В исследованиях у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом совместное применение препарата Стелара® с иммуносупрессивными препаратами или кортикостероидами не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. **Иммуногепатит.** Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммуногепатит аллергических заболеваний, не установлены.

Дата выпуска: февраль, 2023 CP-347498

На правах рекламы



Представленный случай демонстрирует эффективность и благоприятный профиль безопасности устекинумаба у пациента, имеющего ограничения по применению других ГИБП. Особенно это важно у пациентов с вирусными гепатитами в анамнезе, поскольку имеются данные, что терапия устекинумабом ассоциирована с низким риском активации гепатита В/С. Подтверждением этому служит и описанный нами клинический случай. ☉

мабом ассоциирована с низким риском активации гепатита В/С. Подтверждением этому служит и описанный нами клинический случай. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Болезнь Крона. Клинические рекомендации. 2020. <https://www.cr.minzdrav.gov.ru>.
2. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2018; 21 (1–2): 94–100.
3. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. Антибиотики и химиотерапия. 2019; 64 (1–2): 50–57.
4. Борисов С.Е., Лукина Г.В. Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. <https://www.rheumatolog.ru>.
5. Biancone L., Maria Pavia M., Del Vecchio Blanco G., et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflam. Bowel Dis.* 2001; 7 (4): 287–294.
6. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. К проблеме реактивации вирусного гепатита В при ревматических заболеваниях: риски и вопросы курации. Медицинский совет. 2020; 19: 98–106.
7. Papp K.A., Griffiths C.E.M., Gordon K., et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (4): 844–854.
8. Amin M., No D.J., Egeberg A., Wu J.J. Choosing first-line biologic treatment for moderate-to-severe psoriasis: what does the evidence say? *Am. J. Clin. Dermatol.* 2018; 19 (1): 1–13.
9. Opel D., Economidis A., Chan D., et al. Two cases of hepatitis B in patients with moderate to severe psoriasis with ustekinumab. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11 (12): 1498–1501.
10. Abuchar A., Vitiello M., Kerdel F.A. Psoriasis treated with ustekinumab in a patient with hepatitis C. *Int. J. Dermatol.* 2013; 52 (3): 381–382.
11. Chiu H.-Y., Chen C.-H., Wu M.-S., et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169 (6): 1295–1303.
12. Gish R., Ramachandran P., Xu W., Sloan S. Risk of active hepatitis B and C infections in the phases 2 and 3 clinical trial programmes for ustekinumab. <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2018/item/p610-risk-of-active-hepatitis-b-and-c-infections-in-the-phases-2-and-3-clinical-trial-programmes-for-ustekinumab.html>.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара. <https://www.grls.rosminzdrav.ru>.

The Patient with Crohn's Disease and Viral Hepatitis B (Clinical Case)

L.V. Tarasova, PhD^{1,2,3}, E.I. Busalaeva, PhD^{1,2}

¹ I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary

² Institute of Postgraduate Medical Education, Cheboksary

³ Republican Clinical Hospital, Cheboksary, 428015, Russia

Contact person: Larisa V. Tarasova, tlarisagast18@mail.ru

The purpose of the presentation of clinical observation is to show that genetically engineered biological drugs (GIBP) in patients with inflammatory bowel diseases in combination with chronic viral pathology can and should be used. Careful selection of patients for biological therapy and constant monitoring of the effectiveness and safety of their use is necessary.

Main provisions. The experience of using GIBP in a young man with a combined pathology – Crohn's disease and viral hepatitis B. Starting therapy with topical steroids in combination with azathioprine due to insufficient effectiveness was replaced with systemic glucocorticoids + azathioprine. However, it was not possible to achieve stable clinical, laboratory and endoscopic remission. Therapy with GIBP Vedolizumab contributed to the improvement of the condition, but an allergic reaction developed with its next administration. Ustekinumab, a well-studied drug with a confirmed favorable safety profile, was selected for further therapy.

Conclusion. Ustekinumab has shown good efficacy and safety in the treatment of a patient with Crohn's disease in combination with viral hepatitis B.

Key words: Crohn's disease, viral hepatitis B, genetically engineered biological drugs (GIBP), ustekinumab, clinical case



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



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

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

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



Реклама

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

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

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



Язвенный колит и патология почек: внекишечное проявление или лекарственное поражение?

М.М. Кудишина, к.м.н., И.В. Козлова, д.м.н., проф., А.П. Быкова, к.м.н.

Адрес для переписки: Мария Михайловна Кудишина, aleshchikina-mary@mail.ru

Для цитирования: Кудишина М.М., Козлова И.В., Быкова А.П. Язвенный колит и патология почек: внекишечное проявление или лекарственное поражение? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-62-65

К внекишечным проявлениям воспалительных заболеваний кишечника ряд авторов относят патологию почек: тубулоинтерстициальный нефрит, нефролитиаз, гломерулонефрит, реже выявляют IgA-, IgM-нефропатии, амилоидоз почек, которые встречаются у 6–46% пациентов. Представлен клинический случай патологии почек у пациента с язвенным колитом (ЯК), а также описан алгоритм дифференциального диагноза при ассоциации ЯК и патологии почек.

Ключевые слова: язвенный колит, внекишечные проявления, тубулоинтерстициальный нефрит

Введение

Одной из причин растущего интереса практикующих врачей и исследователей к проблеме воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) является многообразие внекишечных проявлений, к которым нередко причисляют патологию почек. Чаще встречаются тубулоинтерстициальный нефрит, нефролитиаз, гломерулонефрит, к более редким проявлениям относят IgA-, IgM-нефропатии, амилоидоз почек [1].

Клинический случай

Пациент Б., 49 лет, в январе 2023 г. обратился на консультацию к гастроэнтерологу с жалобами на учащенный стул до двух-трех раз в сутки с примесью крови, дискомфорт в нижних отделах живота перед дефекацией.

Из анамнеза известно, что заболел в 2019 г., когда впервые отметил появление слизи и крови в кале, кашицеобразный стул до трех раз в сутки. Инфекционная патология, целиакия, обострение геморроя исключены на догоспитальном этапе. Пациент был направлен на стационарное обследование в гастроэнтерологическое отделение клинической больницы г. Саратова. При осмотре состояние удовлетворительное. Артериальное давление (АД) – 125 и 75 мм рт. ст. По органам дыхания и кровообращения – без особенностей. Живот мягкий, умеренно болезненный по ходу кишечника. В общем анализе крови:

гемоглобин – 128 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм/ч. В биохимическом анализе крови: холестерин – 4,3 ммоль/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 104 мл/мин, С-реактивный белок (СРБ) – 10,1 мг/дл. Копрограмма: кал полуоформленный, лейкоциты – до 40–50 в поле зрения, эритроциты – 10–15 в поле зрения, яйца гельминтов не выявлены. Общий анализ мочи: соломенно-желтая, удельный вес – 1018, лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроцитов нет, цилиндров нет. Фекальный кальпротектин – 567 мкг/г.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек – диффузное уплотнение ткани поджелудочной железы, утолщение и уплотнение стенки желчного пузыря, почки обычной формы и размеров. При эндоскопии слизистая толстой кишки гиперемирована, контактно кровоточива на протяжении 15 см от ануса с множественными эрозиями и изъязвлениями. Индекс Schroeder – 3 балла. Гистологически – плотная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки прямой кишки с множеством микроабсцессов и микроэрозий. Выставлен диагноз: «Язвенный колит, впервые выявленный. Проктит. Среднетяжелая атака. Индекс Мейо 9 баллов». Назначены сульфасалазин (4 г/сут) с фолиевой кислотой, месалазин (Салофальк 500 мг



два раза в свечах). На фоне терапии кровь в кале исчезла, стул нормализовался. Выписан с рекомендациями продолжить прием месалазина (Мезавант 3,2 г/сут, Салофальк 500 мг один раз местно). На фоне базисной терапии стул стал ежедневным, один раз в день, оформленным, без патологических примесей. Копрограмма: кал коричневый, оформленный, примеси слизи и крови нет, реакция на кровь отрицательная, реакция на стеркобилин положительная, мышечные волокна с и без исчерченности – небольшое количество, эритроцитов нет, лейкоцитов нет. Кальпротектин через шесть месяцев – 49 мкг/г. Лечение продолжил.

В декабре 2021 г. при плановом обращении к гастроэнтерологу сдал общеклинический и биохимический анализы крови, выявлено повышение креатинина до 185 мкмоль/л, мочевины до 7 ммоль/л, СКФ – 36 мл/мин/1,73 м². В анализах мочи – без изменений. Даны рекомендации исследовать перечисленные показатели в динамике через один и три месяца, однако в указанное время пациент к врачам не обратился.

Состояние ухудшилось в мае 2022 г., когда в связи с нарастающей слабостью, повышением АД до 160 и 90 мм рт. ст., изменением биохимических показателей крови (креатинин – 1018 мкмоль/л, мочевина – 37,8 ммоль/л, СКФ – 5 мл/мин/1,73 м²) госпитализирован в отделение нефрологии. При поступлении состояние средней тяжести. Пульс и частота сердечных сокращений – 81 уд/мин. Тоны сердца ясные, акцент второго тона над аортой. Артериальное давление 160 и 90 мм рт. ст. Симметричные отеки нижних конечностей до середины голени. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Поколачивание по пояснице безболезненное. Стул оформленный, один раз в день, без патологических примесей. Суточный диурез – 460 мл. В общем анализе крови: гемоглобин – 97 г/л, эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 48 мм/ч. В общем анализе мочи: темно-желтая, мутная, удельный вес – 1033, лейкоциты – 5–10 в поле зрения, измененные эритроциты – 4–5 в поле зрения, глюкоза и белок – отрицательны. В биохимическом анализе крови: холестерин – 8,7 ммоль/л, мочевина – 37,8 ммоль/л, креатинин – 1018 мкмоль/л, общий белок – 68 г/л, альбумин – 42 г/л, СРБ – 126 мг/дл, СКФ – 5 мл/мин/1,73 м². Копрограмма: кал коричневый, оформленный, примеси слизи и крови нет, реакция на кровь отрицательная, мышечные волокна с и без исчерченности – умеренное количество, эритроцитов нет, лейкоцитов нет. УЗИ почек: умеренное увеличение обеих почек, снижение дифференцировки коркового и мозгового вещества. Принимает месалазин 2,4 г/сут.

Проведена нефробиопсия. При гистологическом исследовании в препарате 13 клубочков, увеличены в размерах. В интерстиции – множество гранул, состоящих из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток без участков некроза. Диффузный склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% почечной паренхимы. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция преимущественно

моноклеарами с небольшой тенденцией к инвазии в атрофических канальцах. Диагноз: «Хронический гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит». Постановка центрального венозного катетера справа с 30.05.2022 по 01.07.2022. Острый гемодиализ с 30.04.2022 № 14. Диагностическая нефробиопсия 08.06.2022. Консилиум нефрологов и гастроэнтерологов квалифицировал выявленные изменения в почках как нежелательный эффект 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), в связи с чем месалазин был отменен. Проведен гемодиализ № 14, назначены бисопролол 2,5 мг/сут, преднизолон 90 мг/сут с последующим переходом на пероральный прием 60 мг/сут на четыре недели.

На фоне лечения была отмечена тенденция к разрешению острого почечного повреждения: креатинин снизился до 221 мкмоль/л, мочевина – до 9,1 ммоль/л, СКФ – до 29 мл/мин/1,73 м². В удовлетворительном состоянии выписан с рекомендациями продолжить прием глюкокортикостероидов (ГКС) 40 мг/сут в течение четырех недель с деэскалацией дозы до полной отмены после консультации гастроэнтеролога.

При снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут пациент стал отмечать учащение стула до двух-трех раз в день, появление крови в кале, дискомфорт в нижних отделах живота, связанный с дефекацией. Фекальный кальпротектин – 705,5 мкг/г. В общем анализе крови: эритроциты – $4,81 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 132 г/л, СОЭ – 5 мм/ч. В биохимическом анализе крови: креатинин – 180,4 мкмоль/л, мочевина – 7,9 ммоль/л, СРБ – 3,2 мг/дл, СКФ – 37 мл/мин/1,73 м². Копрограмма: коричневый, полуоформленный кал, реакция на кровь – положительная, эритроциты – до 10 в поле зрения, лейкоцитов нет, слизь – в небольшом количестве.

При эндоскопии слизистая толстой кишки гиперемирована только в прямой кишке на протяжении 8 см от ануса с множественными эрозиями. Индекс Schroeder – 2 балла. В колонобиоптате – лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки прямой кишки с множеством микроабсцессов и микроэрозий.

Рекомендован азатиоприн 150 мг/сут на фоне снижения дозы преднизолона до полной отмены. Через восемь недель отмечалась положительная клиническая динамика: стул нормализовался, в копрограмме – без патологических примесей, реакция на кровь отрицательная. В общем анализе крови: гемоглобин – 129 г/л, эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$ /л, СОЭ – 6 мм/ч. Фекальный кальпротектин – 89 мкг/г, креатинин – 178 мкмоль/л, мочевина – 7,9 ммоль/л, СКФ – 38 мл/мин/1,73 м². В общем анализе мочи: соломенно-желтая, удельный вес – 1022, эритроцитов нет, лейкоцитов нет, белок и сахар – отрицательно. Продолжает монотерапию азатиоприном в дозе 150 мг/сут на фоне клинико-лабораторного мониторинга.

В ходе наблюдения и лечения данного пациента возник ряд вопросов: каковы частота и патогенез развития патологии почек при ВЗК, является ли это внекишечным проявлением ВЗК или нежелательным



эффектом лекарственной терапии, каковы предикторы развития острого повреждения почек на фоне базисной терапии, какова тактика лечения в этой ситуации?

Вовлечение почек в патологический процесс при ВЗК может быть обусловлено различными факторами: иммунным воспалением, метаболическими нарушениями, лекарственным повреждением [2].

Тубулоинтерстициальный нефрит

Представления о механизмах развития тубулоинтерстициального нефрита при ВЗК различны. Ряд исследователей рассматривают данное заболевание как внекишечное проявление ВЗК, связанное с его активностью. Специфические белки α 1-MG, β -NAG, β 2-MG и цистатин С при обнаружении их в моче свидетельствуют о повреждении канальцевого аппарата почек, часто встречающемся при ВЗК и связанном с активностью язвенного колита (ЯК) и болезнью Крона (БК) [3]. При этом дебют патологии почек по времени совпадает с дебютом ВЗК, чаще с ЯК, или предшествует ему. Клиническая картина тубулоинтерстициального нефрита неспецифична: пациенты предъявляют жалобы на общее недомогание, уменьшение объема мочи, снижение веса, лихорадку, абдоминальные боли. В лабораторных исследованиях обращают внимание нарастающее повышение уровня креатинина и мочевины, снижение СКФ, нарушения функций печени, повышение маркеров воспаления – СОЭ и СРБ [4]. Морфологические признаки тубулоинтерстициального нефрита неспецифичны: гранулемы без эозинофильного инфильтрата, лимфоцитарные инфильтраты с некротизирующей гранулемой [5].

Нередко тубулоинтерстициальный нефрит рассматривают как нежелательный эффект базисной терапии ВЗК. Данные о нефротоксичности препаратов базисной терапии 5-АСК противоречивы. Отмечено, что частота тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с ВЗК достигает 1%, патология ассоциирована с приемом 5-АСК [6]. Предполагают дозозависимое повреждение почек из-за ингибирования циклооксигеназы или реакции гиперчувствительности. При этом риск тубулоинтерстициального нефрита у пациентов с ВЗК не зависит от конкретного препарата 5-АСК. Также возможна индивидуальная реакция на сульфасалазин, не связанная с дозой и продолжительностью приема препарата [6]. Указывают на наличие сопутствующей аутоиммунной патологии у пациентов с ЯК и БК, которая становится триггером почечного повреждения и развития тубулоинтерстициального нефрита [7].

Циклоспорин и такролимус, назначенные при тяжелых обострениях ВЗК или в качестве терапии второй линии, имеют побочные эффекты, в том числе дозозависимую нефротоксичность, связанную с интенсивной артериолярной вазоконстрикцией, приводящей к снижению СКФ и завершающейся интерстициальным фиброзом [8]. Случаи тубулоинтерстициально-

го нефрита на фоне терапии иммуномодуляторами либо анти-ФНО-препаратами до настоящего времени не описаны.

В круг диагностики патологии почек при ВЗК следует включать нефролитиаз, который при ВЗК встречается чаще, чем у здоровых. Низкий pH мочи, снижение ее объема у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на толстой кишке, инициируют и поддерживают избыток образования и экскреции мочевой кислоты [9]. Мальабсорбция солей желчи у пациентов с операциями на подвздошной кишке, повышение проницаемости кишечной стенки для оксалатов, уменьшение количества *Oxalobacter formigenes*, участвующих в катаболизме оксалатов в кишечнике, могут вызывать гипероксалурию [10]. Активность ВЗК играет значимую роль в развитии нефролитиаза, усиливая дегидратацию и электролитные потери, особенно у пациентов с ЯК. При ВЗК чаще образуются оксалатные камни. В свою очередь, оксалаты оказывают токсическое действие на нефроциты, изменяя проницаемость клеточных мембран, активность митохондрий, повышая количество активных форм кислорода [11].

Гломерулонефриты

При ВЗК описаны различные морфологические варианты гломерулонефритов: мембранозный, гломерулярный, мембранопротролиферативный, IgA- и IgM-гломерулонефриты, фокальный и сегментарный гломерулосклероз [12]. Развитие гломерулонефритов, особенно при БК, объясняют общностью генетических (локусы HLA-DR1 и HLA-DR1/DQw5), иммунологических механизмов хронического воспаления, нарушением выработки и транспорта IgA [13]. По времени возникновения гломерулонефриты чаще совпадают с дебютом ВЗК, клиническая картина во многом определяется морфологическим вариантом гломерулонефрита. Активность гломерулонефрита ассоциирована с активностью ВЗК; при адекватной терапии обострения отмечается регресс почечного повреждения [14].

Амилоидоз почек

Амилоидоз почек – редкое проявление ВЗК, которое, как правило, диагностируют через 10–15 лет после верификации диагноза. Чаще встречается AA-амилоидоз, который клинически проявляется протеинурией, нефротическим синдромом, текущим прогрессирующе, прогрессируя до почечной недостаточности [15]. Диагноз амилоидоза – комплексный с выполнением нефробиопсии либо биопсии из прямой кишки с окрашиванием на амилоид.

Таким образом, с момента верификации ВЗК и весь период динамического наблюдения с учетом особенностей базисной терапии необходимо анализировать структуру (УЗИ, компьютерная томография, в ряде случаев – нефробиопсия), мониторировать функции почек (анализ мочи, микробное число, функциональные пробы, уровень креатинина, мочевины, СКФ). Повышение маркеров азотемии требует динамиче-



ского наблюдения, исключения иных причин снижения функции почек с возможным решением вопроса о модификации базисной терапии ВЗК. Альтернативой терапии 5-АСК становится назначение азатиоприна, при его неэффективности – генно-инженерных биологических препаратов. Выявление, ведение и лечение пациентов с нефролитиазом при ЯК и БК не отличаются от стандартных подходов, прогноз данного проявления благоприятный. При гломерулонефрите рекомендованы терапия стероидами в/в с последующим переходом на пероральный прием, гемодиализ по показаниям (при снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²).

Заключение

В описанном клиническом случае представлен тубулоинтерстициальный нефрит с развитием острого почечного повреждения, возникший в течение 2,5 лет приема месалазина и являющийся иллюстрацией нежелательной реакции на препараты 5-АСК. Основные принципы терапии в такой ситуации заключаются в модификации базисной терапии ВЗК, назначении ГКС до достижения клинического ответа, проведении гемодиализа при необходимости с последующим динамическим наблюдением показателей азотемии. ☉

Литература

1. Corica D., Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis*. 2016; 10 (2): 226–235.
2. Kim Y.N., Jung Y. Renal and urinary manifestations of inflammatory bowel disease. *Korean J. Gastroenterol*. 2019; 73 (5): 260–268.
3. Tokuyama H., Wakino S., Konishi K., et al. Acute interstitial nephritis associated with ulcerative colitis. *Clin. Exp. Nephrol*. 2010; 14 (5): 483–486.
4. Тубулоинтерстициальные болезни почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов, 2021 г.
5. Colvin R.B., Traum A.Z., Taheri D., et al. Granulomatous interstitial nephritis as a manifestation of Crohn disease. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2014; 138 (1): 125–127.
6. Patel H., Barr A., Jeejeebhoy K.N. Renal effects of long-term treatment with 5-aminosalicylic acid. *Can. J. Gastroenterol*. 2009; 23 (3): 170–176.
7. Ramos-Casals M., Brito-Zeròn P., Munoz S., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (4): 242–251.
8. Sereno J., Rodrigues-Santos P., Vala H. et al. Transition from cyclosporine-induced renal dysfunction to nephrotoxicity in an in vivo rat model. *Int. J. Mol. Sci*. 2014; 15 (5): 8979–8997.
9. Parks J.H., Worcester E.M., O'Connor R.C., et al. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003; 63 (1): 255–265.
10. Nazzal L., Puri S., Golfarb D.S. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015; 31 (3): 375–382.
11. D'ida B.C., Alan C.M., Nestor S. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2013; 6: 139–142.
12. Ambruzs J.M., Walker P.D., Larsen C.P. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2014; 9 (2): 265–270.
13. Kiryluk K., Li Y., Scolari F., et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat. Genet*. 2014; 46 (11): 1187–1196.
14. Vegh Z., Macsai E., Lakatos L., et al. The incidence of glomerulonephritis in a population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis*. 2017; 49 (6): 718–719.
15. Iñarrairaegui B.M., Arín L.A., Zozaya U.J.M., et al. Inflammatory bowel disease and amyloidosis. *Gastroenterol. Hepatol*. 2004; 27: 260–263.

Ulcerative Colitis and Kidney Pathology: Drug Damage or Extra-intestinal Manifestation?

M.M. Kudishina, PhD, I.V. Kozlova, PhD, Prof., A.P. Bykova, PhD

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Contact person: Maria M. Kudishina, aleshechkina-mary@mail.ru

A number of authors attribute kidney pathology to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: tubulointerstitial nephritis, nephrolithiasis, glomerulonephritis, IgA-, IgM-nephropathies, amyloidosis of the kidneys, which occur in 6–46% of patients, are less common. A clinical case of kidney pathology in a patient with ulcerative colitis (UC) is presented, and an algorithm for differential diagnosis in the association of UC and kidney pathology is described.

Key words: *ulcerative colitis, extraintestinal manifestations, tubulointerstitial nephritis*

¹ Смоленский
государственный
медицинский
университет

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

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

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Актуальность основных положений Тайпейского консенсуса

Т.Н. Коваленко¹, Н.Н. Дехнич, д.м.н.¹, А.А. Тряпышко¹, Н.Е. Шадрин¹,
Л.А. Цапкова, к.б.н.², Д.С. Бордин*, д.м.н., проф.^{2,3,4}

Адрес для переписки: Наталья Николаевна Дехнич, n.dekhnich@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Т.Н., Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А. и др. Актуальность основных положений Тайпейского консенсуса. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 66–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-66-74

*В обзоре литературы рассмотрены положения Тайпейского консенсуса (июль – август 2020 г.), имеющие наивысшую степень доказательности. Представлена стратегия канцеропревенции рака желудка с точки зрения обоснованности массового скрининга и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Материалы Тайпейского консенсуса представлены в контексте их актуальности в России.*

Ключевые слова: *H. pylori*, скрининг, эрадикация, кишечная метаплазия, рак желудка, тест, эндоскопия

Введение

Несмотря на успехи в области диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*, рак желудка остается серьезной проблемой в мировом масштабе, занимая пятое место по уровню заболеваемости в мире и третье – в структуре смертности от онкологических заболеваний [1, 2]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах Восточной и Центральной Азии, Латинской Америке, самые низкие – в Северной Америке. В Восточной Азии заболеваемость раком желудка составляет 32,1 на 100 тыс. у мужчин, 13,2 – у женщин, в Южной Корее – 57,8 и 23,5 на 100 тыс., в Японии – 40,7 и 16,0 на 100 тыс. у мужчин и женщин соответственно [1, 2]. Наименьшая заболеваемость наблюдается в Северной Америке и большинстве районов Африки. Так, в Соединенных Штатах Америки заболеваемость раком желудка составляет 5,5 случаев на 100 тыс. у мужчин и 2,8 – у женщин [1]. Россия относится к странам с высокой заболеваемостью раком желудка. В 2010 г. заболеваемость раком желудка в России составляла 28,3 на 100 тыс. населения, в 2020 г. снизилась до 21,89 на 100 тыс. населения. Таким образом, снижение заболеваемости за 10 лет составило 14,37% [3]. Вместе с тем у заболевших сохраняется неблагоприятный прогноз, так как только в 13% случаев рак желудка выявляется на первой стадии. Это определяет актуальность совершенствования профилактики и скрининга рака желудка в нашей стране.

В июле – августе 2020 г. в г. Тайбэе прошла встреча по достижению мирового соглашения в отношении скрининга и эрадикации *H. pylori* с целью предотвращения развития рака желудка среди широких слоев населения. Несмотря на снижение уровня заболеваемости раком желудка в последнее время, он остается одной из ведущих причин смерти от рака во всем мире. Крупный прорыв в исследованиях рака желудка произошел с открытием *H. pylori* и доказательством связи этой инфекции с развитием некардиального рака желудка [1].

H. pylori является причиной гастрита, приводящего к хроническому воспалению слизистой оболочки желудка и последующей ее атрофии. Инфекция *H. pylori* прямо и косвенно вызывает прогрессирующее повреждение эпителия желудка, что в итоге может привести к аденокарциноме желудка. Исследования [4, 5] показали, что эрадикация *H. pylori* может снизить риск развития рака желудка.

Эксперты в основных положениях консенсуса ответили на ряд вопросов.

1. Какой неинвазивный тест стоит выбрать для диагностики *H. pylori*?
2. Когда проводить эзофагогастродуоденоскопию?
3. Как оценить эффективность эрадикации *H. pylori* и нужно ли это делать?
4. Как обследовать пациентов с прогрессирующим атрофическим гастритом?

5. Как лечить бессимптомно инфицированных *H. pylori* пациентов для профилактики рака желудка?
6. Как выявить лиц с повышенным риском развития рака желудка для эндоскопического наблюдения после эрадикации *H. pylori*?
7. Как реализовать программу скрининга и эрадикации *H. pylori*?

Обсуждение последствий широкого применения антибиотиков: появление устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и нарушение микробиоты кишечника, потенциальное влияние на риск возникновения других расстройств пищеварения (ожирение, гастроэзофагеальный рефлюкс, метаболический синдром и аутоиммунные заболевания).

В ходе достижения консенсуса были рассмотрены утверждения, имеющие разную степень доказательности. Распределив эти утверждения по степени доказательности и прокомментировав их, были сделаны выводы в виде положений консенсуса [6].

Утверждение 1, с которым согласились 96% экспертов консенсуса, звучит следующим образом: «Несмотря на то что заболеваемость и смертность от рака желудка в мире снижаются, число новых случаев заболевания раком желудка остается высоким в связи с увеличением численности пожилого населения».

Рак желудка остается пятой по заболеваемости и третьей в мире причиной смерти от рака. Пятилетняя выживаемость от распространенного рака желудка в Европе составляет менее 30% [1]. Согласно статистике базы данных GLOBOCAN за 2018 г., оценочная заболеваемость в 2018 г. составила 15,7 и 7,0 на 100 тыс. мужчин и женщин во всем мире соответственно [1, 7]. Наиболее высокие показатели стандартизованной по возрасту встречаемости рака желудка наблюдались в Корее, Монголии, Японии, Китае и Кыргызстане [1, 7]. По оценкам экспертов, наибольшее число новых случаев рака желудка приходится на Индию, Китай, Корею и Японию [1]. Согласно полученным данным, совокупный риск заболеваемости раком желудка на протяжении всей жизни (до 74 лет) составлял 1,9 и 0,8% у мужчин и женщин во всем мире соответственно [1, 7]. Несмотря на то что в ближайшие два десятилетия ожидается снижение заболеваемости раком желудка, число новых случаев заболевания будет увеличиваться с ростом численности пожилого населения. В связи с этим заболеваемость раком желудка может быть недооценена в странах с ограниченными медицинскими и эндоскопическими возможностями. Необходимы обновленные данные для получения более точной оценки текущей и будущей заболеваемости раком желудка в мире [1].

Риск выявления злокачественных опухолей увеличивается с возрастом (более 60% опухолей выявляется после 65 лет), причем максимальный уровень совокупной онкологической заболеваемости (1 343,7 на 100 тыс. населения) в России отмечается в возрастной группе 75–79 лет. Большинство больных раком желудка в России приходится на возраст от 50 до 60 лет и до 25% – на возраст от 40 до 50 лет. Мужчины боле-

ют в два раза чаще, чем женщины [8]. По статистическим данным, в России в конце отчетного 2021 г. число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило 3 940 529 (2020 г. – 3 973 295; 2019 г. – 3 928 338). Из них сельские жители составили 21,0%, дети до 18 лет – 0,6%, пациенты старше трудоспособного возраста – 65,4%, трудоспособного с 15 лет – 34,0%, с 18 лет – 33,9% [9].

Утверждение 2. Несмотря на то что распространенность *H. pylori* снижается в большинстве западных стран, она остается высокой среди населения стран с высокой заболеваемостью раком желудка.

Систематический обзор и метаанализ показали, что распространенность *H. pylori* была самой высокой в Африке (79,1%), Латинской Америке, Карибском бассейне (63,4%) и Азии (54,7) среди взрослого населения в целом в период с 1970 по 2016 г. Согласно мировой статистике, 4,4 млрд человек инфицировано *H. pylori* [10]. Недавние исследования показали значительное сокращение распространенности *H. pylori* в ряде стран [11]. В основном инфицирование *H. pylori* происходит в возрасте до 10 лет. Последствия инфекции *H. pylori* могут проявляться спустя десятилетия [12].

Существуют некоторые трудности в оценке распространенности *H. pylori*. Так, обновленные данные о распространенности *H. pylori* ограничены, что затрудняет оценку истинного уровня инфицирования во всем мире; тесты, используемые для обследования распространенности *H. pylori*, были неоднородными и их точность была различной; методы, используемые для набора пациентов, и критерии включения и исключения также варьировали; в большинстве этих исследований не сообщалось о возрастной стандартизации распространенности инфекции *H. pylori*; поскольку распространенность *H. pylori*, как правило, увеличивается с возрастом, в результатах исследований с преимуществом пожилых людей показатели распространенности *H. pylori* могут оказаться завышенными.

В связи с этим эксперты указывают на важность изучения распространенности *H. pylori* с использованием единого протокола исследования и валидизированных методик в соответствии с возрастом [13].

По данным, полученным в 2016–2018 гг. во всех федеральных округах России с использованием ¹³C-уреазного дыхательного теста, распространенность *H. pylori* составляет 42,5%, а среди медицинских работников – 54,9–59%. Распространенность *H. pylori* в России, по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста, у лиц без предшествующей эрадикационной терапии (n = 19 875) составила 38,8% (41,8% в 2017 г., 36,4% в 2019 г., $p < 0,0001$) [14].

Утверждение 3. *H. pylori* является причиной рака желудка более чем в 85% случаев, следовательно, большинство случаев заболевания можно предотвратить, устранив инфекцию.

Наследственный рак желудка диффузного типа составляет 1–2% в структуре заболевания и обусловлен мутациями в определенных генах [15]. Аденокарци-

нома кардиального отдела желудка составляет 10–15% случаев рака желудка и связана, помимо *H. pylori*, с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ожирением и курением [16]. На вирус Эпштейна – Барр приходится 4–6% случаев рака желудка [17]. Сочетание наличия инфекции *H. pylori* с пищевыми привычками пациента (например, диета с высоким содержанием соли), курением и генетической предрасположенностью способствует развитию некардиального рака желудка. Когортные исследования в Японии и Тайване показали, что у 1–2% инфицированных *H. pylori* пациентов развился рак желудка. Интересно отметить, что ни у одного из не инфицированных *H. pylori* пациентов не развился рак желудка после среднего периода наблюдения в 8–10 лет [18].

В отечественной структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак желудка занимает четвертое место у мужчин и шестое – у женщин. Ежегодно в России регистрируется около 36 тыс. новых случаев рака желудка и свыше 34 тыс. летальных исходов от этого заболевания. Удельный вес новообразований желудка в возрастной группе 30–59 лет у мужчин составляет 7,4%, в возрастной группе 60 лет и старше – 7,8% у мужчин и 5,8% у женщин соответственно [14].

Утверждение 4. Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка у инфицированных индивидуумов.

Для доказательства этого утверждения было проведено клиническое исследование, в котором приняли участие более 8000 здоровых индивидуумов, инфицированных *H. pylori*. Половина из них получали эрадикационную терапию, а другой части пациентов никакого лечения не проводилось либо они получали плацебо [1, 5, 19]. Средний возраст пациентов составлял 50 лет, около половины из них были мужчинами. Частота эрадикации *H. pylori* варьировала от 70 до 84%. В конце наблюдения (продолжительностью от четырех до 22 лет) рак желудка развился у 68 и 125 человек в группах с лечением и без него соответственно. При этом эрадикация *H. pylori* оказалась неэффективной для профилактики рака желудка в двух исследованиях, которые включали 100% пациентов с предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка [19]. При анализе подгрупп пациентов были получены данные о том, что эрадикационная терапия была значительно эффективнее плацебо у людей без предраковых поражений слизистой оболочки желудка на этапе начала антихеликобактерной терапии. Это, в свою очередь, доказывает, что эрадикация *H. pylori* до развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка обеспечивает лучшую профилактику рака желудка [20].

Утверждение 5. После резекции желудка рекомендована эрадикация *H. pylori*, поскольку она снижает риск развития метатхронного рака желудка.

Для доказательства этого утверждения были проведены три рандомизированных контролируемых исследования, в которых принял участие 1841 пациент с раком желудка в анамнезе, из которых 910 больным

была проведена лечебная эндоскопическая резекция желудка с последующей эрадикацией *H. pylori*, остальные пациенты (931 человек) не получали антихеликобактерную терапию или принимали плацебо после резекции желудка. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 60 лет, из них более 70% были мужчины. Частота эрадикации *H. pylori* варьировала от 75 до 81%. В конце наблюдения (через 3–6 лет) рак желудка развился у 41 и 87 пациентов в группах, получавших и не получавших лечение, соответственно (отношение рисков (ОР) 0,49; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,34–0,70). Метаанализ еще 10 проспективных и ретроспективных когортных исследований также показал, что эрадикационная терапия может снизить риск возникновения метатхронного рака желудка после лечебной эндоскопической резекции (ОР 0,44; 95% ДИ 0,33–0,58) [20]. Полученные результаты указывают на то, что эрадикационная терапия эффективна для снижения риска развития метатхронного рака желудка после лечебной эндоскопической резекции.

Утверждение 6. Скрининг и эрадикацию *H. pylori* для профилактики рака желудка рекомендуется проводить среди населения с высоким уровнем заболеваемости раком желудка или высоким риском его развития.

Десять рандомизированных исследований показали, что эрадикация *H. pylori* может снизить риск развития рака желудка у бессимптомных инфицированных людей. Эффективность эрадикации *H. pylori* для профилактики рака желудка в основном зависит от эффективности схемы лечения и приверженности пациентов к ней. Можно предположить, что высокий показатель ложноотрицательных результатов тестирования на *H. pylori* снижает эффективность терапии, в то время как высокий показатель ложноположительных результатов увеличит количество пациентов, получающих ненужные антибиотики. Для всех групп населения активное тестирование и лечение инфекции *H. pylori* снижают (или предотвращают) развитие рака желудка. В группах с высоким риском развития рака желудка диагностика *H. pylori* и лечение данной инфекции должны проводиться регулярно. Для оценки возможности снижения уровня смертности от рака желудка с использованием стратегии «тестируй и лечи» требуется более длительный период наблюдения [21].

Утверждение 7. Активный скрининг и эрадикацию *H. pylori* рекомендуется проводить до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Считается, что более 85% случаев некардиального рака желудка связано с инфекцией *H. pylori* [22]. Однако анализ, основанный на реальных данных, полученных в ходе исследований по эрадикации, продемонстрировал лишь снижение риска развития рака желудка на 46% у лиц, получавших терапию от *H. pylori*, по сравнению с теми, кто ее не получал [5]. Ретроспективное когортное исследование на основе национальной базы данных медицинского страхования показало, что ранняя эрадикация *H. pylori* может снизить риск развития

рака желудка на 23% по сравнению с теми, кто не получил своевременного лечения. Эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессирование повреждения слизистой оболочки желудка, но не может полностью восстановить возникшее повреждение. Таким образом, скрининг и эрадикация *H. pylori* должны проводиться до развития необратимого повреждения, которое обычно отражается гистологически в развитии атрофического гастрита и кишечной метаплазии желудочного эпителия [23].

Утверждение 8. Стратегия скрининга и лечения инфекции *H. pylori* наиболее экономически эффективна у людей среднего возраста для профилактики рака желудка в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка.

Утверждение 9. Люди молодого возраста получают наибольшую пользу от эрадикации *H. pylori*, поскольку это позволяет вылечить гастрит, вызванный *H. pylori*, снижает риск развития рака желудка и уменьшает передачу инфекции их детям.

Утверждение 10. Для массового скрининга инфекции *H. pylori* рекомендуется использовать дыхательный тест с мочевиной ^{13}C (или ^{13}C -уреазный дыхательный тест) или тест на определение антигена *H. pylori* в кале, а также серологический тест лабораторным способом. Прямое сравнение эффективности этих трех тестов при массовом скрининге отсутствует. В Кокрейновском обзоре исследований, проводимых в больницах, косвенное сравнение показало, что дыхательный тест с ^{13}C -мочевинной является более точным, чем серология и определение антигена *H. pylori* в кале [24]. Факторы, которые могут повлиять на экономическую эффективность массового скрининга, включают распространенность инфекции *H. pylori*, количество пациентов, участвующих в скрининге, стоимость теста, заболеваемость раком желудка и предполагаемое снижение заболеваемости раком желудка. ^{13}C -уреазный дыхательный тест является более точным, но более дорогим методом. Тест определения антигена *H. pylori* в кале сопоставим по точности, но менее дорогой, чем ^{13}C -уреазный дыхательный тест. Однако ценность определения антигена *H. pylori* в кале для массового скрининга может быть ниже, так как задержка доставки образцов кала может привести к снижению уровня выявления антигенов, что, в свою очередь, приводит к ложноотрицательным результатам. Серологическое тестирование является наименее дорогостоящим и более удобным, однако не позволяет провести различие между активной и ранее перенесенной инфекцией. Исследование показало, что ^{13}C -уреазный дыхательный тест является более экономически эффективным, чем определение антигена *H. pylori* в кале, если распространенность *H. pylori* выше 25%, однако определение антигена *H. pylori* в кале является более экономически оправданным, если уровень приверженности превышает 63% [25].

По данным опросника доступности тестов для диагностики *H. pylori* в клинической практике в России,

наиболее доступными методами (выше 60%) являются быстрый уреазный тест и гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка, а также определение антител к *H. pylori* в крови (серология). Во всех регионах наиболее доступными были инвазивные методы диагностики *H. pylori*, а из неинвазивных тестов – анализ кала на антиген *H. pylori*. ^{13}C -уреазный дыхательный тест использовался реже [26].

Утверждение 11 отвечает на вопрос: «Кому может быть полезна эндоскопия для выявления бессимптомного течения рака желудка в дополнение к неинвазивному скринингу на *H. pylori*?»

Некоторые пациенты, у которых инфекция *H. pylori* протекает бессимптомно, могут уже иметь рак желудка или его предраковые изменения слизистой оболочки желудка на момент скрининга. Поэтому эндоскопию следует проводить лицам с повышенным риском развития рака желудка (пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез), в странах с высокой заболеваемостью раком желудка, к которым относится Россия [28].

Утверждение 12. Широкий скрининг населения и эрадикация инфекции *H. pylori* должны быть включены в национальные приоритеты здравоохранения.

Утверждение 13. Во всем мире наблюдается тенденция к повышению уровня резистентности к кларитромицину и левофлоксацину.

Систематический обзор и метаанализ показали, что общая распространенность первичной резистентности *H. pylori* в Азиатско-Тихоокеанском регионе составила 17% для кларитромицина, 44% для метронидазола, 18% для левофлоксацина, 3% для амоксициллина и 4% для тетрациклина в период с 1990 по 2016 г. При этом был отмечен значительный рост резистентности к кларитромицину (21%) и левофлоксацину (27%) в этом регионе в 2011–2015 гг. по сравнению с данными до 2000 г., тогда как устойчивость к амоксицилину, тетрациклину и метронидазолу оставалась стабильной [29]. Аналогичная тенденция наблюдается во всем мире [30].

Данные о глобальной и локальной резистентности *H. pylori* к антибиотикам имеют некоторые ограничения, так как отсутствует информация из многих стран. В некоторых исследованиях изучали штаммы от пролеченных пациентов, из-за чего фактический уровень первичной резистентности мог быть завышен. Методы оценки минимальных подавляющих концентраций препаратов, использованные для определения антибиотикорезистентности, варьировали в разных исследованиях, периоды исследований в опубликованных статьях сильно различаются, а образцы были получены из одного центра, размеры выборки в ряде исследований были небольшими. Поэтому необходимо дальнейшее мониторинговое за уровнями первичной и вторичной антибиотикорезистентности *H. pylori* в разных странах и регионах.

По данным метаанализа исследований, обобщенный показатель резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации составил 11,85% (95% ДИ

7,315–17,302). При анализе работ, опубликованных за последние десять лет, установлено, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину составила 10,39% (95% ДИ 7,103–14,219; I₂ = 61,29%). Дополнительно 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; I₂ = 50,57%), Санкт-Петербурге – 22,26% (95% ДИ 9,525–38,470; I₂ = 84,75%), Смоленске – 5,74% (95% ДИ 3,511–8,789; I₂ = 0,00%) [31]. Следует отметить, что ряд исследований, включенных в метаанализ, проведен более 10 лет назад, а также высока вероятность влияния на показатель резистентности широкого применения макролидов в период пандемии COVID-19. Поэтому при обсуждении вопроса о резистентности *H. pylori* к антибиотикам следует проявить осторожность и принимать во внимание локальную эффективность режимов эрадикационной терапии [32].

Утверждение 14. При выборе оптимальных схем лечения среди населения следует учитывать профиль антибиотикорезистентности *H. pylori* в различных регионах, их эффективность, побочные эффекты и стоимость терапии.

Утверждение 15. Рекомендуются надежные локальные эффективные схемы эрадикации *H. pylori*, основанные на принципах рационального использования антибиотиков.

Утверждение 16. Рекомендуется наблюдение за антибиотикорезистентностью *H. pylori* для определения оптимальной эмпирической терапии для массовой эрадикации *H. pylori* в определенной группе населения.

Эти рекомендации основаны на недавнем признании того, что *H. pylori* следует рассматривать и лечить, как любую другую распространенную бактериальную инфекцию, применяя принципы рационального использования антимикробных препаратов с учетом рекомендаций, наблюдений за региональной резистентностью и отчетов о распространенности антибиотикорезистентности [33].

При выборе схемы лечения инфекционного заболевания необходимо учитывать такие факторы, как эффективность, простота, переносимость, побочные эффекты, распространенность, дозировки и стоимость препаратов [33, 34].

Кроме того, необходим оптимальный контроль pH желудка, поскольку это оказывает влияние на биодоступность антибиотика в желудке [34, 35]. Эмпирически следует использовать только высоконадежные режимы, контролируя успешность лечения в регионе, чтобы можно было своевременно прекратить использование схемы, утрагившей эффективность.

Оптимальный выбор ингибиторов протонной помпы (ИПП) и режима дозирования может зависеть от особенностей организма пациента [35, 36].

В последних руководствах рекомендована продолжительность лечения 14 дней, если более короткий период не доказан на локальном уровне как имеющий преимущество и обеспечивающий достаточно высокий процент успеха [34, 37]. Оптимальная продолжительность лечения основана на преодолении персистенции *H. pylori* с учетом того, что ИПП достигают полной эффективности в подавлении кислотообразования только после трех-четырех дней приема.

В идеале вся противомикробная терапия должна быть основана на результатах определения чувствительности *H. pylori* к основным компонентам антихеликобактерной терапии, однако такой подход недоступен в большинстве стран и регионов [35]. На начальном этапе, если доступна проверенная надежная высокоэффективная эмпирическая схема, предпочтение обычно отдается ей.

Утверждение 17. Рецидив после подтвержденной эрадикации инфекции *H. pylori* может произойти либо при сохранении предрасполагающих факторов, либо если источник инфекции не ликвидирован.

Факторы, которые могут способствовать рецидивированию, включают: неэффективный терапевтический режим; меньшую продолжительность лечения; проведение подтверждающего теста менее чем через четыре недели после окончания лечения и наличие кокковидных форм и биопленки *H. pylori*. Последний систематический обзор и метаанализ показали, что глобальный ежегодный уровень рецидивов после эрадикации *H. pylori* в клинических условиях без массовой эрадикации составляет 4,3% [39]. Это указывает на то, что если большинство инфицированных пациентов будут проходить лечение, уровень повторного инфицирования будет очень низким.

Утверждение 18. Тест, подтверждающий эрадикацию *H. pylori*, не является обязательным при массовом скрининге, но должен проводиться в подгруппах населения для оценки эффективности лечения.

Подтверждающий тест после проведения эрадикационной терапии важно проводить для оценки эффективности лечения у конкретного пациента и для оценки локальной эффективности схем лечения [35].

Утверждение 19. Как и любое лечение антибиотиками, эрадикация *H. pylori* может привести к росту устойчивости к антимикробным препаратам, но это не должно препятствовать ее использованию для профилактики рака желудка.

Возникновение антибиотикорезистентности при широком использовании антибиотиков является одной из основных проблем, ограничивающих массовый скрининг и эрадикацию *H. pylori* для профилактики рака желудка [6]. Были проведены пять исследований, в которых оценивались краткосрочные изменения устойчивости кишечной микрофлоры, а также три исследования, в которых сообщалось о краткосрочных изменениях генов устойчивости к кларитромицину. Эти исследования показали, что уровень антибиоти-

корезистентности патогенных кишечных бактерий повышается вскоре после эрадикации *H. pylori*. Устойчивость к антибиотикам *E. coli* была значительно повышена через две недели после стандартной тройной терапии или сочетанной терапии, но не после квадротерапии с препаратом висмута. Интересно, что устойчивость к антибиотикам восстанавливалась до исходного состояния через два месяца и через год после эрадикации этими вариантами терапии соответственно [40].

Неразумно и недопустимо исключать использование антибиотиков для лечения инфекции *H. pylori* с целью профилактики рака желудка из-за опасения повышения ее устойчивости к этим препаратам [41]. В целом нет достаточных доказательств, чтобы сделать вывод о влиянии массовой эрадикационной терапии на устойчивость к антибиотикам в обществе, для изучения этого вопроса необходимы более масштабные исследования.

Утверждение 20. После эрадикации *H. pylori* происходит кратковременное нарушение разнообразия фекальной микробиоты, которое впоследствии в значительной степени восстанавливается.

Исследования, проведенные в последнее время, показали, что разнообразие желудочной микробиоты у пациентов, инфицированных *H. pylori*, ниже, чем у людей, не инфицированных этой бактерией [41, 42]. После успешной эрадикации *H. pylori* разнообразие желудочной микробиоты может быть восстановлено до уровня, аналогичного уровню у лиц, не инфицированных *H. pylori* [43]. Несколько исследований показали значительное нарушение α - и β -разнообразия фекальной микробиоты вскоре после эрадикации *H. pylori*, причем степень нарушения была значительно больше у пациентов, получавших сочетанную терапию и квадротерапию с висмутом, чем у пациентов после стандартной тройной терапии [40, 44]. Наблюдалась тенденция к постепенному восстановлению разнообразия через два-три месяца после завершения эрадикационной терапии при использовании всех схем, но скорость восстановления была выше у пациентов, получавших стандартную тройную терапию [40]. Два исследования показали, что разнообразие микробиоты через год восстановилось до того состояния, которое было до лечения у пациентов, получавших тройную терапию, а также в значительной степени восстановилось у пациентов, получавших квадротерапию с висмутом и сочетанную терапию [40].

Утверждение 21. Эрадикация *H. pylori* не повышает риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Секреция кислоты в желудке у инфицированных *H. pylori* может оставаться неизменной, увеличиваться или уменьшаться в зависимости от формы гастрита (пангастрит, антральный гастрит или гастрит тела желудка). Эрадикация *H. pylori* может вылечить хронический гастрит, восстановить секрецию кислоты и уменьшить выраженность симптомов рефлюкса

у некоторых пациентов с ГЭРБ [45]. Эрадикация *H. pylori* среди инфицированных пациентов в среднем не повышает риск развития ГЭРБ. Крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование с участием 1558 инфицированных *H. pylori* пациентов показало, что эрадикационная терапия *H. pylori* не повлияла на распространенность симптомов рефлюкса в течение двух лет [46]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включавших только инфицированных *H. pylori* пациентов, без ГЭРБ на исходном уровне, также показал отсутствие связи между эрадикацией *H. pylori* и развитием новых случаев ГЭРБ [47]. Кроме того, современные данные показывают, что эрадикация *H. pylori* не увеличивает риск рецидива ГЭРБ. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что эрадикация *H. pylori* не увеличивает частоту рецидивов симптомов рефлюкса или эрозивного эзофагита у инфицированных пациентов с ГЭРБ [48, 49]. Таким образом, наличие ГЭРБ не должно препятствовать проведению эрадикационной терапии *H. pylori*.

Утверждение 22. Эрадикация *H. pylori* может быть связана с небольшим увеличением массы тела, но не повышает риск развития метаболического синдрома.

Утверждение 23. Эрадикация *H. pylori* у взрослого населения не повышает риск развития астмы, воспалительных заболеваний кишечника и других заболеваний, связанных с иммунной системой.

Утверждение 24. Пациентам с прогрессирующей атрофией желудка или кишечной метаплазией следует проводить контрольную эндоскопию для выявления рака желудка после эрадикации *H. pylori*.

Даже после эрадикации *H. pylori* у пациентов может сохраняться риск развития рака желудка в будущем, особенно у тех, кто имеет пренеопластические поражения, такие как атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия. Два японских исследования показали, что у пациентов с выраженной атрофией, выявленной с помощью эндоскопии, риск развития рака желудка значительно выше после среднего периода наблюдения 5,6–6,4 года [50]. Пациенты с кишечной метаплазией в антральном отделе или теле желудка имеют повышенный риск развития рака желудка и после эрадикации *H. pylori* [50]. Тяжелая атрофия по результатам гистологии также коррелирует с повышенным риском развития рака желудка в двух итальянских когортных исследованиях [51]. Тяжесть кишечной метаплазии можно оценить с помощью эндоскопии [52]. Более низкий уровень сывороточного пепсиногена I или соотношение пепсиногена I/II до начала эрадикационной терапии может быть альтернативным маркером для стратификации риска [53]. Однако следует отметить, что рак желудка может развиваться даже через 10 лет после эрадикационной терапии у пациентов, у которых исходно не было предраковых поражений или они были слабо выражены [54].

Утверждение 25. Рекомендуется проводить контрольную эндоскопию каждые два-три года для пациентов с выраженной атрофией желудка или кишечной метаплазией, а также каждые 12 месяцев после удаления новообразований.

У пациентов, которым была проведена контрольная эндоскопия по поводу предраковых состояний, чаще был выявлен рак желудка на ранней стадии, чем у тех, кто не проходил обследование. Средний промежуток времени между первоначальной эндоскопией и диагностикой рака составил 25 месяцев (диапазон 12–30) [55]. В то время как Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) рекомендует не проводить рутинное эндоскопическое наблюдение, консенсус MAPS-2 (2019) и рекомендации Британского общества гастроэнтерологов (2019) рекомендуют проводить эндоскопическое наблюдение в течение 6–12 месяцев для пациентов с дисплазией желудка низкой или высокой степени, каждые три года для пациентов с предраковыми поражениями OLGA/OLGIM стадии III/IV, в период наблюдения более трех лет (или даже не предлагается) для пациентов с предраковыми поражениями только антрального отдела желудка OLGA/OLGIM стадии I/II [56]. Для пациентов с предраковым поражением, ограниченным только антрумом желудка, эндоскопическое наблюдение должно проводиться каждый год или три года при обширных предраковых состояниях [57].

Выводы

- 1) Рак желудка связан с инфекцией *H. pylori* почти у 90% пациентов и остается важной глобальной проблемой здравоохранения в связи с увеличением численности пожилого населения.
- 2) Эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка у инфицированных людей и у пациентов с ранней стадией рака желудка после лечебной эндоскопической резекции, в связи с чем рекомендуется для всех лиц с выявленной *H. pylori*, если нет противопоказаний.

- 3) На популяционном уровне стратегия скрининга и лечения инфекции *H. pylori* наиболее экономически эффективна для населения среднего возраста в регионах с высокой заболеваемостью раком желудка и рекомендуется к проведению до развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии среди людей с высоким риском развития рака желудка. С целью оптимизации ресурсов рекомендовано включить в национальные приоритеты здравоохранения скрининг и эрадикацию инфекции *H. pylori* в масштабах всего населения стран с высокой заболеваемостью раком желудка.
- 4) В условиях глобального роста резистентности к кларитромицину и левофлоксацину рекомендуется использовать проверенные эффективные антихеликобактерные схемы, основанные на принципах рационального использования антибиотиков.
- 5) Как и любая другая антибиотикотерапия, эрадикация *H. pylori* может привести к кратковременному нарушению многообразия кишечной микробиоты и повышению устойчивости к антимикробным препаратам, но это не должно препятствовать ее использованию для профилактики развития рака желудка.
- 6) Эрадикация *H. pylori* не повышает риск развития нового обострения ГЭРБ. Нет доказательств того, что эрадикация *H. pylori* может увеличить риск метаболического синдрома, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний кишечника у взрослых.
- 7) Пациенты с повышенным риском развития рака желудка, например, с прогрессирующей атрофией желудка или кишечной метаплазией (OLGA/OLGIM стадии III/IV), должны проходить динамическое эндоскопическое наблюдение после эрадикации *H. pylori*.
- 8) Положение Тайпейского консенсуса крайне актуально для Российской Федерации и должны учитываться при разработке клинических рекомендаций по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* и заболеваниями, ассоциированными с данным микроорганизмом. ●

Литература

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 393–424.
2. Areia M., Spaander M.C., Kuipers E.J., et al. Endoscopic screening for gastric cancer: a cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol. J.* 2018; 6 (2): 92–202.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
4. Choi I.J., Kook M.-C., Kim Y.-I., et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (12): 1085–1095.
5. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2020; 69 (12): 2113–2121.
6. O'Connor A., O'Morain C.A., Ford A.C. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14 (4): 230–240.
7. Global Cancer Observatory (GCO). <https://gco.iarc.fr/>.
8. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
10. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153 (2): 420–429.
11. Sonnenberg A., Turner K.O., Genta R.M. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers in private outpatient endoscopy centers in the United States. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (2): 244–250.
12. Suerbaum S., Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1175–1186.
13. Bauer S., Krumbiegel P., Richter M., et al. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. *Cent. Eur. J. Public Health.* 2011; 19 (1): 42–45.
14. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: the data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022; 27 (5): e12924.
15. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (2): 60–70.
16. Yusefi A.R., Bagheri Lankarani K., et al. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19 (3): 591–603.
17. Naseem M., Barzi A., Brezden-Masley C., et al. Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 66: 15–22.
18. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (11): 784–789.
19. Wong B.C.Y., Zhang L., Ma J., et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut*. 2012; 61 (6): 812–818.
20. Fan F., Wang Z., Li B., et al. Effects of eradicating *Helicobacter pylori* on metachronous gastric cancer prevention: a systematic review and meta-analysis. *J. Eval. Clin. Pract.* 2020; 269 (1): 308–315.
21. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019; 22 (3): 435–445.
22. Plummer M., Franceschi S., Vignat J., et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (2): 487–490.
23. Wu C.Y., Kuo K.N., Wu M.S., et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2009; 137 (5): 1641–1648.
24. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., et al. Non-Invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 3 (3): CD012080.
25. Boklage S.H., Mangel A.W., Ramamohan V., et al. Impact of patient adherence on the cost-effectiveness of noninvasive tests for the initial diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 45–55.
26. Лазебник Л.Б., Бородин Д.С. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН». Эффективная фармакотерапия. 2016; 15: (1): 12–23.
27. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64 (9): 1353–1367.
28. Bang C.S., Lee J.J., Baik G.H. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (5): 657.
29. Kuo Y.T., Liou J.M., El-Omar E.M., et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (10): 707–715.
30. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y., et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018; 155 (5): 1372–1382.
31. Маев И.В., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (30): 16–22.
32. Nyssen O.P., Bordin D., Tepes B., et al.; Hp-EuReg Investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021; 70 (1): 40–54.
33. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., et al. What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (11): 793–798.
34. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V / Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66 (1): 6–30.
35. Graham D.Y., Lu H., Dore M.P. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019; 24 (1): 125–154.
36. Graham D.Y., Dore M.P. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. *Gastroenterology*. 2018; 154 (3): 462–466.
37. Sheu B.S., Wu M.S., Chiu C.T., et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter*. 2017; 22 (3): 123–168.
38. Chen Q., Long X., Ji Y., et al. Randomised controlled trial: susceptibility-guided therapy versus empiric bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019; 49 (11): 1385–1394.

39. Hu Y., Wan J.H., Li X.Y., et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46 (9): 773–779.
40. Liou J.M., Chen C.C., Chang C.M., et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after *Helicobacter pylori* eradication: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19 (10): 1109–1120.
41. Castro-Sánchez E., Moore L.S., Husson F., Holmes A.H. What are the factors driving antimicrobial resistance? Perspectives from a public event in London, England. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16 (1): 465.
42. Vasapolli R., Schütte K., Schulz C., et al. Analysis of transcriptionally active bacteria throughout the gastrointestinal tract of healthy individuals. *Gastroenterology.* 2019; 157 (4): 1081–1092.
43. Guo Y., Zhang Y., Gerhard M., et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer. *Gut.* 2020; 69 (9): 1598–1607.
44. Liou J.M., Lee Y.C., Wu M.S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and its long-term impacts on gut microbiota. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35 (7): 1107–1116.
45. Malfertheiner P., Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut.* 2005; 54 (1): 13–20.
46. Harvey R.F., Lane J.A., Murray L.J., et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. *BMJ.* 2004; 328 (7453): 14–17.
47. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (5): 1007–1013.
48. Schwizer W., Menne D., Schütze K., et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *United European Gastroenterol. J.* 2013; 1 (4): 226–235.
49. Wu J.C., Chan F.K., Wong S.K., et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (3): 545–552.
50. Shichijo S., Hirata Y. Characteristics and predictors of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (20): 2163–2172.
51. Rugge M., Meggio A., Pravadelli C., et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients. *Gut.* 2019; 68 (1): 11–17.
52. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy.* 2019; (51): 6: 515–521.
53. Chiang T.H., Maeda M., Yamada H., et al. Risk stratification for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication: a population-based study on Matsu Islands. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 36 (3): 671–679.
54. Take S., Mizuno M., Ishiki K., et al. Seventeen-year effects of eradicating *Helicobacter pylori* on the prevention of gastric cancer in patients with peptic ulcer; a prospective cohort study. *J. Gastroenterol.* 2015; 50 (6): 638–644.
55. Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C., et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut.* 2002; 50 (3): 378–381.
56. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51 (4): 365–388.
57. Areia M., Dinis-Ribeiro M., Rocha Gonçalves F., et al. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter.* 2014; 19 (6): 425–436.

Relevance of the Taipei Consensus key provisions

T.N. Kovalenko¹, N.N. Dekhnich, PhD¹, A.A. Tryapysko¹, N.E. Shadrina¹, L.A. Tsapkova, PhD², D.S. Bordin*, PhD, Prof.^{2,3,4}

¹ Smolensk State Medical University

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

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

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Natalya N. Dekhnich, n.dekhnich@mail.ru

*The Taipei Consensus (July-August 2020) provisions having the highest degree of evidence have been considered in the literature review. Gastric cancer prevention strategy is presented in terms of validity of *Helicobacter pylori* infection mass screening and treatment. The Taipei Consensus materials are given in the context of their relevance in Russia.*

Key words: *H. pylori, screening, eradication, intestinal metaplasia, gastric cancer, test, endoscopy*



**МОСКОВСКАЯ
ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА
ОСЕННЯЯ СЕССИЯ**



**15–16
НОЯБРЯ
2023**

Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru

Москва, ул. Новый Арбат, 36



Состояния и заболевания, ассоциированные с холецистэктомией, проведенной по поводу желчнокаменной болезни. Системный обзор

Ю.В. Макарова, М.Ф. Осипенко, д.м.н., проф., Н.В. Литвинова, к.м.н.,
В.П. Дробышева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Юлия Викторовна Макарова, yusil@yandex.ru

Для цитирования: Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Дробышева В.П. Состояния и заболевания, ассоциированные с холецистэктомией, проведенной по поводу желчнокаменной болезни. Системный обзор. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 76–83.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-76-83

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний билиарного тракта. Распространенность ее составляет от 10 до 15%, а среди лиц пожилого возраста достигает 30%. Растущая частота ЖКБ в популяции, неизбежное увеличение частоты хирургического лечения делают актуальным изучение последствий холецистэктомии (ХЭ) – наиболее часто применяемого способа лечения. При краткосрочной оценке хирургическое лечение значительно облегчает симптомы со стороны билиарного тракта, предотвращает возможные осложнения – холангит, желтуху и др. Большинство больных оценивают результаты оперативного лечения ЖКБ как успешные, исключая случаи рецидивов камнеобразования, хирургических/тактических ошибок, развития осложнений. Однако проспективные наблюдения за больными в отдаленные сроки после ХЭ демонстрируют немалую частоту случаев снижения качества жизни вследствие появления или прогрессирования болевых и гастроинтестинальных симптомов. У 40% больных в результате операции не происходит купирования симптомов, у 30% прооперированных возникают новые гастроинтестинальные симптомы. В литературе описано множество эффектов ХЭ на организм в целом и в более отсроченный период, в том числе развитие многообразной симптоматики со стороны органов ЖКТ, оказывающее влияние на качество жизни. В связи с отсутствием единого мнения о последствиях ХЭ для органов ЖКТ выявление факторов, влияющих на развитие гастроинтестинальных симптомов, будет способствовать расширению и углублению знаний о механизмах и причинах их возникновения и поможет сформировать профилактические подходы в работе терапевта, гастроэнтеролога и хирурга после холецистэктомии. Цель – систематизировать данные литературы, объединяющие отсроченные последствия холецистэктомии.

Ключевые слова: холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, симптомы после холецистэктомии, последствия холецистэктомии

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – одно из часто встречающихся заболеваний билиарного тракта. Распространенность составляет от 10 до 15%, а среди лиц

пожилого возраста достигает 30%. Примерно у 80% людей ЖКБ протекает бессимптомно [1, 2]. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, течение ЖКБ является доброкачественным,

с низкой смертностью (менее 1%) и относительно низкой частотой прогрессирования клиники заболевания от бессимптомного к симптоматическому и осложненному [1–3]. В недавнем популяционном исследовании выявлено, что общая частота развития симптомов у больных с исходно бессимптомным течением составила около 20% в течение длительного периода наблюдения (в среднем 8,5 лет) [3, 4].

На сегодняшний день самым частым методом лечения ЖКБ остается хирургический. Предпочтительной является лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ), которая, по многочисленным данным литературы, провоцирует менее выраженную воспалительную реакцию на хирургическую травму и показывает более высокий уровень качества жизни (КЖ) в короткие сроки после холецистэктомии (ХЭ) по сравнению с открытыми методами лечения ЖКБ [5, 6]. Анкетирование пациентов в сроки от шести месяцев до пяти лет после операции выявило значимое повышение КЖ по шкалам, определяющим физическое и психическое здоровье [2–7]. Одновременно с этим выявлено увеличение распространенности желудочно-кишечных симптомов [8, 9]. У каждого четвертого больного операция не купирует симптомы, у каждого третьего после ХЭ возникают новые гастроинтестинальные симптомы [3, 10]. Исследования, изучающие проблему последствий ХЭ, гетерогенны по срокам наблюдения, дизайну, формированию группы сравнения. Симптомы, беспокоящие больных после ХЭ, принято относить к постхолецистэктомическому синдрому (ПХЭС) (код по МКБ – K91.5) [11–14].

Болевой абдоминальный синдром после холецистэктомии

У 4,3–79,2% больных, прооперированных по поводу ЖКБ, в различные сроки диагностируется многообразная симптоматика (разные варианты болевых и гастроинтестинальных симптомов). Причинами возникновения или сохранения симптомов (в основном болевого абдоминального синдрома) после оперативного лечения ЖКБ считаются технические и тактические ошибки, допущенные при проведении операции и/или ее планировании, – от 7,0 до 38,9% от числа всех послеоперационных осложнений. Частота хирургических осложнений при ЛХЭ в последние годы варьирует от 0,1 до 3,1% [15–18]. Клинические проявления данных осложнений диагностируются, как правило, в раннем послеоперационном периоде: до 50% случаев – в течение первой недели, остальные – в последующие два месяца (не позднее 90 дней) [9, 15–18, 19]. Абдоминальная боль после перенесенной ХЭ может иметь органическое или функциональное происхождение, быть проявлением не распознанной до операции патологии или впервые возникшей, то есть спровоцированной оперативным вмешательством, иметь отношение к билиарному тракту или возникать вследствие патологии других органов и систем [1, 9, 1–14, 20–22]. К функциональным заболеваниям билиарного тракта после ХЭ (составляет 30,0–65,7%), согласно Международным рекомендациям по функцио-

нальным заболеваниям желудочно-кишечного тракта [21–23], можно отнести: функциональные расстройства сфинктера Одди билиарного типа (составляет от 2,2 до 40%); функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа (до 18,8%) [24].

После удаления желчного пузыря изменяется динамика сфинктера Одди вследствие разрыва холецисто-сфинктерного рефлекса, что меняет ответ сфинктера Одди на холецистокинин. Так, у пациентов с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом дисфункция сфинктера Одди диагностируется с частотой от 39 до 90% [23–25]. Частота развития билиогенного панкреатита в разные сроки после перенесенной ХЭ достигает от 2,9 до 18,8% [26].

В проспективном исследовании с участием 85 пациентов с ПХЭС показана высокая частота упорных билиарных болей, связанных с дисфункцией сфинктера Одди по гипертоническому типу, доказанных манометрией. Проведение сфинктеротомии привело к значительному уменьшению и в 15% случаев к полному исчезновению болевого синдрома [27]. Согласно концепции ноцицептивной сенситизации, в период активного воспаления происходит активация ноцицептивных нейронов и меняется чувствительность в дуоденобилиарнопанкреатической зоне. У большинства больных оперативное лечение устраняет ноцицептивную стимуляцию и система приходит в исходное состояние, но у части больных она остается на высоком уровне, что вызывает выраженный болевой синдром при физиологических колебаниях давления в билиарной системе. До 50% ноцицептивных нейронов поджелудочной железы иннервируют двенадцатиперстную кишку, таким образом, при сохранении их активности после операции любые физиологические процессы, связанные с двенадцатиперстной кишкой, могут провоцировать боль [22, 28, 29].

Среди факторов появления билиарных симптомов после ХЭ выявлены метеоризм в дооперационном периоде у женщин (отношение шансов (ОШ) 3,33), синдром диспепсии (ОШ 3,27) [30]. Независимыми факторами наличия билиарных болей после операции явились синдром диспепсии (ОШ 6,60), неприятный привкус во рту (ОШ 3,55), наличие висцеральной боли в течение первой послеоперационной недели [31]. Такие факторы, как женский пол, абдоминальная боль, возникшая более чем за 24 часа до госпитализации, и каждый эпизод болей продолжительностью больше 30 минут до ХЭ, а также симптомы на дооперационном этапе: нарушение стула, тошнота чаще одного раза в неделю, вздутие живота, наличие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК), – были независимо связаны с сохранением абдоминальной боли через три года после ХЭ (все $p < 0,05$) [32]. Купирование болевого абдоминального синдрома после ХЭ ассоциировано с относительно легким течением ЖКБ на дооперационном этапе, дебютом боли менее чем за год до операции, частотой возникновения боли реже одного раза в месяц, длительностью болевого синдрома менее 30 минут, интенсивностью болей выше пяти баллов по 10-балльной шкале [32], а также

меньшей продолжительностью предоперационного болевого абдоминального синдрома (возникающего в течение 24 часов до поступления), меньшей частотой абдоминальных болей после операции (менее одного эпизода в сутки), а также приемом желчегонных препаратов (все $p < 0,05$) [33].

В результате проспективного 10-летнего наблюдения больных ЖКБ, проведенного на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, была выявлена ассоциация абдоминальной и билиарной боли с исходным вариантом течения заболевания. У больных ЖКБ в группе с исходно симптомным течением заболевания через 10 лет после ХЭ частота синдрома абдоминальной боли уменьшилась на 32,6% ($p < 0,001$), до 67,4%, синдром билиарной боли стал выявляться на 47,2% ($p < 0,001$) реже, он был диагностирован у 52,8% больных. При исходно бессимптомном течении ЖКБ абдоминальный болевой синдром за 10 лет после ХЭ диагностирован чаще на 37,5% ($p = 0,035$) и составил 62,5%; синдром билиарной боли впервые выявлялся у 54,2% ($p < 0,001$) больных. В группе неоперированных больных с исходно симптомным течением абдоминального болевого синдрома через 10 лет выявлялся у 95,2% больных; билиарная боль стала выявляться реже на 16,1%, ее частота составила 83,9% ($p = 0,002$). У больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ, не подвергавшихся оперативному лечению, абдоминальный болевой синдром появился у 30% ($p = 0,005$), что составило 93,3% ($p = 0,005$), среди которых билиарная боль диагностирована впервые в 70% ($p < 0,001$) случаев. Выявлены факторы риска сохранения абдоминального болевого синдрома после ХЭ: женский пол (ОШ 6,8; $p = 0,047$), наличие абдоминальных болей через шесть месяцев после ХЭ (ОШ 3,7; $p = 0,042$), а также наличие билиарной боли, шансы которой увеличиваются при диагностировании синдрома билиарной боли через шесть месяцев после ХЭ в 2,9 раза ($p = 0,011$), при наличии непереносимости жирной пищи через шесть месяцев после ХЭ – в 3,75 раза ($p = 0,035$). Болевой синдром был ассоциирован со снижением КЖ больных после ХЭ [34].

Синдром диспепсии и холецистэктомия

По данным клинических наблюдений пациентов с ЖКБ до и после ХЭ, синдром диспепсии диагностируется достоверно чаще после операции [14]. Анализ данных 207 больных после ХЭ выявил, что частота симптомов, характерных для синдрома диспепсии, через семь дней после операции составила 55,56%, а через шесть месяцев наблюдения снизилась до 13%. В дальнейшем с увеличением сроков давности операции прослеживается тенденция к учащению появления симптомов диспепсии [35–37]. L. Madácsy и соавт. в динамике показали, что полное купирование боли отметили 43% пациентов, у остальных наблюдалось сохранение болевого синдрома, характерного для синдрома функциональной диспепсии [27].

К.А. Gwee и А.С. Chua в метаанализе показали высокую частоту перекреста функциональной диспепсии

(ФД) и СРК, которая колеблется от 29 до 87%. У некоторых пациентов с СРК, перенесших ХЭ, кишечные симптомы могли неправильно трактоваться и расценивались как диспепсические симптомы [38]. Так, было продемонстрировано, что болевые ощущения в эпигастральной области, трактуемые как ФД, были вызваны растяжением стенок поперечноободочной кишки при проведении колоноскопии [39], а употребление продуктов, обычно провоцирующих симптомы ФД, вызывает боль и у пациентов с СРК. Причинами боли при ФД и СРК являются прием жирной пищи (19 и 28% соответственно), употребление перца чили (47 и 45% соответственно), кофе (36 и 41% соответственно). Общность патофизиологических процессов различных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (висцеральная гиперчувствительность, замедление пассажа по ЖКТ, связь с перенесенной инфекцией) подтверждает высокий риск диагностических ошибок [22, 37, 40–42]. Многоцентровое проспективное обсервационное исследование PERFECT показало, что у трети пациентов, которым показана ХЭ, болевой синдром соответствует критериям ФД и СРК. После ХЭ билиарная боль в животе сохранялась более чем у 40% больных, в основном у пациентов с диагнозом ФД/СРК до ХЭ [42]. По результатам проведенного нами проспективного 10-летнего наблюдения за больными ЖКБ, через 10 лет после ХЭ частота эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) возросла только у больных с исходно бессимптомным течением ЖКБ на 33,4% ($p = 0,039$), составив 66,7%. В группе больных без оперативного лечения частота эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) не претерпела статистически значимых изменений за 10 лет наблюдения. Выявлен независимый фактор риска наличия эпигастральной боли (варианта синдрома диспепсии) через 10 лет после ХЭ – наличие симптома тошноты исходно (ОШ 20,6; $p = 0,001$) [34].

По данным литературы, ФД после ХЭ довольно часто сочетается с другими функциональными нарушениями, такими как неспецифическая избыточная отрыжка (до 80% случаев), хроническая идиопатическая тошнота, функциональная рвота, и отмечается тенденция к прогрессированию их выявления с увеличением срока давности ХЭ (тошноты – до 43,1%, рвоты – до 9,8%, горечи во рту – до 66,7%, отрыжки – до 39,2%, отсутствия аппетита – до 17,7%) среди пациентов с давностью оперативного лечения ЖКБ более трех лет [40, 41].

Гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс после холецистэктомии

Высказано предположение о нейрогуморальных изменениях вследствие удаления желчного пузыря, которые приводят к нарушению моторики верхних отделов ЖКТ. При отсутствии желчного резервуара желчь активирует дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) и может привести к ГЭР [42–43]. В многоцентровом исследовании GORHEN, проведенном в Турции, у больных после ХЭ в 65% случаев ГЭР была

обнаружена неэрозивная рефлюксная болезнь [44]. D.A. McNamara и соавт. показали, что изжога возникла у 19,3% больных, дисфагия – у 11,3% пациентов после ХЭ [45]. В более позднем исследовании после ЛХЭ в среднем через 18 месяцев больные жаловались на появление новых симптомов, таких как изжога (6%), отрыжка (3,5%), кислая отрыжка (1%) и рвота (0,5%) [46].

По данным целого ряда исследований, после ХЭ увеличивается частота возникновения кислых рефлюксов, рефлюкса газовых болюсов в целом, особенно в вертикальном положении ($p=0,037$ и $p=0,028$). Общее время с рН выше 4 ($p=0,021$) в пищеводе статистически значимо выше у больных после ХЭ по сравнению с результатами дооперационного периода [46, 47]. Результаты других исследователей демонстрируют более высокую частоту щелочного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса после ХЭ по сравнению с неоперированными больными [46, 44, 48]. Выявлено, что достоверно чаще происходят нарушения моторики эзофагогастроудоденальной области (от 33,3 до 78,0%) и появления дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов после ХЭ в сравнении с группой пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению (до 48%) [44, 41, 26, 49–50]. Установлено, что прогрессирующие воспалительные изменения в слизистой оболочке пищевода вследствие ДГР являются фактором риска развития дисплазии и пусковым моментом канцерогенеза [49, 50]. Данные крупного метаанализа в Китае [51], а также популяционного когортного исследования в Швеции показали увеличение риска развития аденокарциномы пищевода (ОШ 1,23) у больных, перенесших ХЭ, который повышался по мере увеличения длительности наблюдения [52].

В одной из работ выявлены корреляции между установленным гастропарезом и ДГР желчи у больных после ХЭ по сравнению с группой контроля [53, 54]. При проведении дуоденоюнальной манометрии среди пациентов после ХЭ зафиксировано отсутствие прогрессивного торможения постпрандиальной двигательной реакции в дуоденоюнальной зоне, которое обычно регистрируется в норме, в сравнении с дооперационным периодом [47]. При ретроспективном анализе пациентов с установленным диагнозом гастропареза выявлено, что частота перенесенной ХЭ составила 45% и встречалась чаще у женщин. Авторы не исключают наличие пропущенных симптомов гастропареза у больных еще до ХЭ [54].

В результате описанных выше моторных нарушений верхних отделов ЖКТ у большинства пациентов уже через шесть месяцев после операции обнаруживается присутствие желчи в желудочном соке натошак. У 8,5% больных впервые диагностируется реактивный гастрит или рефлюкс-гастрит [48]. В недавней работе показано, что частота рефлюкс-гастрита после ХЭ достигает 61,8% [43]. Кроме того, подтверждена ассоциация между морфофункциональными изменениями слизистой и наличием *Helicobacter pylori*-инфекции при органических заболеваниях верхних отделов ЖКТ при отсутствии желчного пузыря [21, 36, 43].

Частота кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка возрастает после ХЭ с 7,3% исходно до 24,3% после операции [55]. По данным Шведского регистра заболеваний рака, частота дистального рака желудка на 11% выше по сравнению с заболеваемостью раком населения в Швеции в целом (только среди мужчин через 10 лет после ХЭ) [50]. При анализе регистра опухолевых заболеваний США, охватывающего до 26% населения, показано увеличение риска возникновения некардиального рака желудка при наличии ЖКБ (ОШ 1,21; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,11–1,32) и ХЭ в анамнезе (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,13–1,40) [56].

Нарушения пассажа по кишечнику после холецистэктомии

У пациентов, прооперированных по поводу ЖКБ, наиболее частыми кишечными симптомами являются избыточное газообразование с частотой от 62,0 до 93,7%, диарея с частотой от 17 до 85%, запоры – до 76% [14, 46, 57, 40].

Выделяют ряд причин развития диареи у пациентов после ХЭ. Одна из них – мальабсорбция желчных кислот (ЖК). Увеличение поступления неконцентрированной желчи в просвет тонкой кишки у пациентов после ХЭ приводит к мальабсорбции ЖК, по данным исследователей, более чем в три раза в сравнении со здоровыми. ЖК повышают активность аденилатциклазы в кишечной стенке с образованием циклического аденозинмонофосфата, которые активируют секрецию ионов Na^+ и воды в просвет кишки, провоцируя развитие секреторной диареи [58, 59]. Эффективность лечения препаратами, связывающими ЖК в просвете кишечника, доказывает природу хологенной диареи при различной степени тяжести их мальабсорбции [60]. В недавнем исследовании в Великобритании с участием 118 пациентов с ХЭ в анамнезе с установленным диагнозом СРК с диареей [22] в 23,7% была диагностирована идиопатическая мальабсорбция ЖК [61]. При исследовании оценки мальабсорбции ЖК в ранние сроки – через четыре и 12 недель после ХЭ одновременно со снижением ретенции SeHCAT (метод диагностики нарушения всасывания ЖК) произошло значимое увеличение числа пациентов с диареей с 22 до 51% ($p<0,001$) через месяц и составило 45% ($p<0,005$) через три месяца [60]. D.J. Gracie и соавт. провели SeHCAT-тест у больных, наблюдавшихся по поводу ПХЭС, с диареей в среднем через семь лет после ХЭ. Нарушение всасывания ЖК было доказано в 68% случаев ($p=0,003$). Мальабсорбция легкой и средней степени выявлена у 60% обследованных, тяжелая – у 40,3% [62].

Еще одной причиной диареи и целого ряда гастроэнтерологических симптомов, таких как вздутие живота, повышенное газообразование, мальабсорбция, потеря веса, потеря аппетита и другие, является синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке вследствие нарушения баланса микробиоты кишечника [63].

Предполагают, что при ЖКБ в 91,7% случаев возникает синдром билиарной недостаточности (БН), то есть снижение количества желчи, а также дебита ЖКБ после их поступления в кишечник [2]. БН в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди создает условия для развития СИБР [62]. Более выраженные нарушения происходят после ХЭ, когда за счет нарушений энтерогепатической циркуляции практически вдвое снижаются пул и концентрация ЖКБ, а также в условиях отсутствия желчного пузыря происходит их преждевременная деконъюгация. В сочетании с описанными выше изменениями на дооперационном этапе данные условия способствуют развитию СИБР в тонкой кишке [63]. Имеются работы, демонстрирующие у пациентов после ХЭ высокую частоту СИБР – от 58 до 76%, – значительно большую в сравнении с больными ЖКБ без оперативного лечения [64], а также в сравнении с больными, имеющими функциональные заболевания ЖКТ. Н.И. Sung и соавт. выявили, что ХЭ сама по себе стала независимым фактором развития СИБР. У больных после ХЭ, имевших положительные лабораторные тесты наличия СИБР, такие симптомы, как дискомфорт в животе, вздутие живота, раннее насыщение, тошнота, тенезмы, встречались чаще, чем у больных после ХЭ с отрицательными результатами теста [63].

В работах последних лет проведена оценка кишечного микробиома методом ПЦР-секвенирования у пациентов с ПХЭС и у больных после ХЭ. У пациентов с ПХЭС в кале наблюдалось значительное снижение микробного разнообразия, соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* и богатства пробиотической микробиоты (*Bifidobacterium* и *Lactococcus*), преобладание протеобактерий, с которыми ассоциированы хроническая боль в животе и диарея у пациентов с ПХЭС [65, 66]. Выявлено увеличение микробиоты (*Prevotella* и *Sutterella*), в том числе канцерогенных бактерий, с которыми ассоциированы различные варианты неблагоприятного исхода со стороны ЖКТ, в том числе *Fusobacterium nucleatum*, энтеротоксигенных *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* и *Escherichia coli*, которые способствуют развитию колоректального рака (КРР) [66]. По данным крупного метаанализа, риск развития КРР среди лиц, перенесших ХЭ, – 1,22. Риск развития рака ободочной кишки составил 1,30, рака восходящего отдела толстой кишки – 1,18 [67].

Синдром раздраженного кишечника после холецистэктомии

В последнее время появилось множество публикаций, авторы которых полагают, что после ХЭ такие симптомы, как диарея и запоры, в большинстве случаев являются проявлением функциональных нарушений ЖКТ, а именно СРК [46, 61, 68–70]. Эти данные подтверждают результаты исследований, где частота СРК у лиц с ХЭ достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Подобных результатов для больных с ЖКБ не обнаружено [49, 60, 68–70]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность СРК среди больных, перенесших ХЭ, варьирует

от 4,6 до 34,6% [49, 60, 62, 68–70]. После ХЭ определялась следующая частота различных клинических вариантов СРК: с преобладанием запоров – от 8,1 до 14,0% больных, с диареей – от 1,5 до 14%. Перекрест более двух функциональных расстройств у больных после ХЭ обнаружен в 19,2%, сочетание запоров и диареи – в 15,2% [61, 68–70]. По результатам крупного когортного исследования G.F. Longstreth и J.F. Yao, пациенты с СРК в три раза чаще ($p < 0,0001$) подвергались ХЭ, чем пациенты без таковой. По мнению авторов, это случается из-за ошибочного трактования симптомов СРК как проявлений ЖКБ [38]. По оценкам экспертов, на основании данных популяционных исследований в США до 8% пациентов, страдающих СРК, в течение жизни подвергаются ненужной ХЭ [68, 69, 38]. В недавнем исследовании у пациентов с СРК выявлены более высокий уровень тревожности и/или наличие депрессии ($p < 0,01$), большая частота проведенных колоноскопий в анамнезе и большая частота ХЭ ($p = 0,02$) [61]. Пациенты, имеющие симптомы СРК исходно, после оперативного вмешательства демонстрировали меньшее улучшение КЖ после ЛХЭ по поводу ЖКБ [1, 32].

По результатам наших наблюдений за больными ЖКБ в течение 10 лет, выявлено нарастание частоты гастроинтестинальных симптомов наиболее значимо в группе после ХЭ. У больных после ХЭ в сравнении с неоперированными больными возросла частота изжоги соответственно на 47,8 и 22,8%, особенно в группе оперированных больных ($p = 0,005$), и составила 63,7 и 43,5%. За 10 лет произошло увеличение частоты симптома горечи во рту с 46,9 до 69% ($p < 0,001$), симптома диареи с 0,88 до 30,0% ($p = 0,046$), частота симптома запора возросла с 19,5 до 45,1% ($p < 0,001$). Симптом непереносимости жирной пищи статистически значимо увеличился у неоперированных больных ЖКБ с 35,9 до 51,1% ($p = 0,006$), преимущественно в группе с симптомным течением с 40,3 до 58,1% ($p = 0,012$). Выявлены независимые факторы риска наличия гастроинтестинальных симптомов: симптомное течение ЖКБ исходно (ОШ 2,8; $p = 0,041$), средний возраст проведения оперативного лечения ЖКБ (45–59 лет) (ОШ 2,6; $p = 0,038$) для симптома изжоги; наличие симптома тошноты через шесть месяцев после ХЭ (ОШ 6,3; $p = 0,046$) для симптома горечи во рту через 10 лет после ХЭ; появление избыточного веса за 10 лет наблюдения после ХЭ (ОШ 2,4; $p = 0,049$) для симптома диареи [71].

Заключение

Из-за растущей частоты ЖКБ в популяции и неизбежно сопровождающего ее роста частоты хирургического лечения становится актуальным изучение последствий ХЭ. Обзор имеющихся результатов исследований показал, что большинство больных оценивают результаты ХЭ как успешные, за исключением случаев рецидивов камнеобразования, хирургических/тактических ошибок, развития осложнений. Однако проспективные наблюдения за больными в отдаленные сроки после ХЭ демонстрируют немалую частоту случаев снижения КЖ вследствие появления или



прогрессирования болевых и гастроинтестинальных симптомов. Патогенез органических и функциональных изменений после ХЭ весьма сложен и включает в себя ряд нейрогуморальных, моторных, обменных нарушений, вызванных удалением желчного пузыря как органа, регулирующего деятельность всего ЖКТ. В связи с отсутствием единых взглядов на последст-

вия ХЭ со стороны разных органов ЖКТ, выявление факторов, играющих роль в развитии гастроинтестинальных симптомов, расширяют и углубляют наши знания о механизмах и причинах их возникновения и помогут сформировать профилактические подходы в работе терапевта, гастроэнтеролога и хирурга с данной когортой больных. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баронская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (3): 64–80.
2. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: endoscopic and surgical approaches. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27 (28): 4536–4554.
3. Lamberts M.P. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34 (2): 97–102.
4. Festi D, Reggiani M.L., Attili A.F., et al. Natural history of gallstone disease: expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 719–724.
5. Joshi H.N., Singh A.K., Shrestha D., et al. Clinical profile of patients presenting with gallstone disease in university hospital of Nepal. *Kathmandu Univ. Med. J. (KUMJ).* 2020; 18 (71): 256–259.
6. Gallaher J.R., Charles A. Acute cholecystitis: a review. *JAMA.* 2022; 327 (10): 965–975.
7. Gach T., Bogacki P., Markowska B., et al. Quality of life in patients after laparoscopic cholecystectomy due to gallstone disease – evaluation of long-term postoperative results. *Pol. Przegl. Chir.* 2021; 93 (0): 19–24.
8. Thunnissen F.M., Drager L.D., Braak B., et al. Healthcare utilisation of patients with cholecystolithiasis in primary care: a multipractice comparative analysis. *BMJ Open.* 2021; 11 (11): e053188.
9. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy syndrome. StatPearls Publishing LLC, 2021. <https://www.google.com/search?q=gthtdjlxbr&coq=gthtdjlxbr&aqs=chrome..69i57j0i1i10i67j0i10i131i433i512l5j0i10i433i512j0i10i131i433i512l2.2667j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (date of access: 12.10.2021).
10. Lamberts M.P., Den Oudsten B.L., Keus F., et al. Patient-reported outcomes of symptomatic cholelithiasis patients following cholecystectomy after at least 5 years of follow-up: a long-term prospective cohort study. *Surg. Endosc.* 2014; 28 (12): 3443–3450.
11. Saleem S., Weissman S., Gonzalez H., et al. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6: 58.
12. Wanjura V., Sandblom G., Österberg J., et al. Cholecystectomy after gastric bypass-incidence and complications. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2017; 13 (6): 979–987.
13. Минущкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач.* 2015; 2: 40–46.
14. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
15. Omar I., Hafez A. Readmissions after cholecystectomy in a tertiary UK centre: incidence, causes and burden. *J. Minim. Access. Surg.* 2022; 18 (2): 273–278.
16. Manuel-Vázquez A., Latorre-Fragua R., Ramiro-Pérez C., et al. Ninety-day readmissions after inpatient cholecystectomy: a 5-year analysis. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (16): 2972–2977.
17. Rudasill S.E., Dillon D., Karunungan K., et al. The obesity paradox: underweight patients are at the greatest risk of mortality after cholecystectomy. *Surgery.* 2021; 170 (3): 675–681.
18. Ukegini K., Schmied B.M. Diagnosis and treatment of acute cholecystitis. *Ther. Umsch.* 2020; 77 (4): 133–146.
19. Clout M., Blazeby J., Rogers C., et al. Randomised controlled trial to establish the clinical and cost-effectiveness of expectant management versus preoperative imaging with magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with symptomatic gallbladder disease undergoing laparoscopic cholecystectomy at low or moderate risk of common bile duct stones (the Sunflower Study): a study protocol. *BMJ Open.* 2021; 11 (6): e044281.
20. Буеверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде. *Медицинский совет.* 2020; 15: 90–95.
21. Митущева Э.И., Сайфутдинов Р.Г., Шаймарданов Р.Ш. и др. Гепатопанкреатобилиарная система после холецистэктомии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 121 (9): 19–23.
22. Drossman D., William L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016; 150 (6): 1257–1261.
23. Boivineau G., Gonzalez J.M., Gasmi M., et al. Sphincter of Oddi dysfunction. *J. Visc. Surg.* 2022; 159 (1S): S16–S21.
24. Mahabaleshwar V., Kaman L., Iqbal J., Singh R. Monopolar electrocautery versus ultrasonic dissection of the gallbladder from the gallbladder bed in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Can. J. Surg.* 2012; 55 (5): 307–311.
25. Schönfels W., Buch S., Wölk M., et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype. *Gastroenterology.* 2013; 48 (3): 391–396.
26. Граушкина Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. Особенности диагностики и тактики ведения больных с патологией эзофагогастроуденальной зоны на фоне отсутствия желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 5: 56–61.

27. Madácsy L., Fejes R., Kurucsai G., et al. Characterization of functional biliary pain and dyspeptic symptoms in patients with sphincter of Oddi dysfunction: effect of papillotomy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (42): 6850–6856.
28. Costa D., Schepers N.J., Bouwense S.A., et al. Colicky pain and related complications after cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Trial HPB (Oxford)*. 2018; 20 (8): 745–751.
29. Tebala G.D., Nuzzo G. Iatrogenic biliary injury during cholecystectomy: critical review of a historical case and its political consequences. *Dig. Surg.* 2021; 38 (2): 91–103.
30. Mertens M.C., De Vries J., Scholtes V.P., et al. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (2): 304–311.
31. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Ording H., Andersen C., et al. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain.* 2014; 155 (11): 2400–2407.
32. Thistle J.L., Longstreth G.F. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (10): 891–896.
33. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F., et al. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. *HPB (Oxford)*. 2017; 19 (7): 629–637.
34. Макарова Ю.Б., Литвинова Н.Б., Волошина Н.Б., Осипенко М.Ф. Динамика абдоминального болевого синдрома у больных желчнокаменной болезнью в процессе 10-летнего наблюдения. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2018; (4): 54–66.
35. Berhane T., Vetthus M., Hausken T., et al. Pain attacks in non-complicated and complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41 (1): 93–101.
36. Kunnuru S.K.R., Kanmaniyan B., Thiyagarajan M., et al. A study on efficacy of ugi scopy in cholelithiasis patients before laparoscopic cholecystectomy. *Minim. Invasive Surg.* 2021; 13: 8849032.
37. Di Ciaula A., Molina-Molina E., Bonfrate L., et al. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2019; 49 (3): e13066.
38. Longstreth G.F., Yao J.F., Longstreth G.F. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariate analysis. *Gastroenterology.* 2004; 126 (7): 1665–1673.
39. Gwee K.A., Chua A.S. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, are they different entities and does it matter? *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (17): 2708–2712.
40. Talseth A., Edna T.H., Hveem K., et al. Quality of life and psychological and gastrointestinal symptoms after cholecystectomy: a population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017; 4 (1): e000128.
41. Козлова И.В., Граушкина Е.В. Клинические особенности и диагностические критерии патологии эзофагогастродуоденальной зоны у больных желчнокаменной болезнью, перенесших операцию холецистэктомии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2010; 20 (3): 37–45.
42. De Jong J.J., Latenstein C.S.S., Boerma D., et al. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are highly prevalent in patients with gallstones and are negatively associated with outcomes after cholecystectomy: a prospective, multicenter, observational study (PERFECT – trial). *Ann. Surg.* 2022; 275 (6): e766–e772.
43. Othman A.A., Dwedar A.A., ElSadek H.M., et al. Post-cholecystectomy bile reflux gastritis: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Chronic Illn.* 2022; 17423953221097440.
44. Bor S., Vardar R., Vardar E., et al. Endoscopic findings of gastro-esophageal reflux disease in Turkey: multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology.* 2008; 134: A600.
45. McNamara D.A., O'Donohoe M.K., Horgan P.G., et al. Symptoms of oesophageal reflux are more common following laparoscopic cholecystectomy than in a control population. *Ir. J. Med. Sci.* 1998; 167 (1): 11–13.
46. Niranjana B., Chumber S., Kriplani A.K., Niranjana B. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Trop. Gastroenterol.* 2000; 21 (3): 144–148.
47. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2005; 46 (4): 269–274.
48. Atak I., Ozdil K., Yücel M. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59 (113): 59–61.
49. Gilani S.N.S., Bass G.A., Kharytaniuk N., et al. Gastroesophageal mucosal injury after cholecystectomy: an indication for surveillance? *J. Am. Coll. Surg.* 2017; 224 (3): 319–326.
50. Fall K., Ye W., Nyren O. Risk for gastric cancer after cholecystectomy. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (6): 1180–1184.
51. Ge Z., Zhao C., Wang Y., Qian J. Cholecystectomy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Saudi Med. J.* 2012; 33 (10): 1073–1039.
52. Lagergren J., Mattsson F. Cholecystectomy as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2011; 98 (8): 1133–1137.
53. Stavraka A., Madan A.K., Frantzides C.T., et al. Gastric emptying time, not enterogastric reflux, is related to symptoms after upper gastrointestinal/biliary surgery. *Am. J. Surg.* 2002; 184 (6): 596–599.
54. Nusrat S., Mahmood S., Kastens D., Bielefeldt K. Cholecystectomy for biliary dyskinesia in gastroparesis: mimic or misfortune? *South Med. J.* 2014; 107 (12): 757–761.
55. Mercan E., Dumun U., Tihan D., et al. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *SpringerPlus.* 2016; 5 (1): 1970.
56. Nogueira L., Freedman N.D., Engels E.A., et al. Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 179 (6): 731–739.

57. Galbfach P.J., Kołacińska M.B., Flont P.A., et al. Gastric complaints or postcholecystectomy syndrome? Pol. Merkur. Lekarski. 2008; 25 (147): 221–225.
58. Крумс Л.М., Губина А.В., Парфенов А.И., Сильвестрова С.Ю. Роль желчных кислот в патогенезе хронической диареи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 3: 23–39.
59. Pattni S.S., Brydon W.G., Dew T., Walters J.R. Fibroblast growth factor 19 and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. Clin. Transl. Gastroenterol. 2012; 26 (3): 18.
60. Krums L.M., Parfenov A.I., Gubina A.V., et al. Cholagenic diarrhea is a type of postcholecystectomy syndrome. Ter. Arkh. 2013; 85 (2): 32–35.
61. Aziz I., Mumtaz S., Bholah H., et al. High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 13 (9): 1650–1655.
62. Gracie D.J., Kane J.S., Mumtaz S., et al. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. Neurogastroenterol. Motil. 2012; 24 (11): 983–e538.
63. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C., et al. Small intestinal bacterial overgrowth diagnosed by glucose hydrogen breath test in post-cholecystectomy patients. J. Neurogastroenterol. Motil. 2015; 21 (4): 545–551.
64. Мечетина Т.А., Быстровская Е.В., Ильченко А.А. Обоснование выделения клинических вариантов постхолецистэктомического синдрома, связанного с синдромом бактериального роста в тонкой кишке. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 4: 37–43.
65. Li Y.D., Liu B.N., Zhao S.H., et al. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. World J. Gastroenterol. 2021; 27 (5): 391–403.
66. Abed J., Emgård J.E.M., Zamir G., et al. Fap2 mediates fusobacterium nucleatum colorectal adenocarcinoma enrichment by binding to tumor-expressed Gal-GalNAc. Cell Host. Microbe. 2016; 20 (2): 215–25.
67. Zhang Y., Liu H., Li L., et al. Correction: cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. PLoS One. 2018; 13 (1): e0191587.
68. Kennedy T.M., Jones R.H. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. Br. J. Surg. 2001; 88 (7): 1021.
69. Corazzari E., Attili A.F., Angeletti C., De Santis A. Gallstones, cholecystectomy and irritable bowel syndrome (IBS) MICOL population-based study. Dig. Liver Dis. 2008; 40 (12): 944–950.
70. Kirk G., Kennedy R., McKie L., et al. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. Surg. Endosc. 2011; 25 (10): 3379–3384.
71. Макарова Ю.В., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волошина Н.Б. Гастроинтестинальные симптомы у больных желчнокаменной болезнью в динамике 10-летнего наблюдения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 155 (7): 30–36.

Conditions and Associated Diseases with Cholecystectomy Caused by Cholelithiasis. System Review

Y.V. Makarova, M.F. Osipenko, PhD, Prof., N.V. Litvinova, PhD, V.P. Drobysheva, PhD, Prof.

Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yulia V. Makarova, yusil@yandex.ru

Gallstone disease (GSD) is one of the most common diseases of the biliary tract. Its prevalence is from 10 to 15%, among the elderly – 30%. The increasing frequency of cholelithiasis in the population, accompanied by its increase in the frequency of surgical treatment, is the most common in cholecystectomy (CE). In the short-term assessment of significant surgical treatment, symptoms from the biliary tract are noted, possible complications – cholangitis, jaundice, etc. Most patients evaluate the results of surgical treatment of cholelithiasis as successful, excluding cases of recurrence of stone formation, surgical/tactical errors, and the development of complications. However, prospective follow-up of patients in the long term after CE demonstrate a significant frequency of cases of a decrease in the quality of life due to the appearance or progression of pain and gastrointestinal symptoms. In 40% of patients, the operation does not stop the symptoms; in 30% of those operated on, new gastrointestinal symptoms develop. The literature describes many effects of CE on the body as a whole and in a more delayed period, including the development of a variety of symptoms from the gastrointestinal tract that affect the quality of life. Due to the lack of common views on the consequences of CE on the part of different organs of the gastrointestinal tract, the identification of factors that are important for the development of gastrointestinal symptoms will expand and deepen our knowledge of the mechanisms and causes of their occurrence and help form preventive approaches in the work of a general practitioner, gastroenterologist and surgeon with this cohort of patients.

The purpose – to systematize the literature data that combine the delayed consequences of cholecystectomy.

Key words: cholecystectomy, postcholecystectomy syndrome, symptoms after cholecystectomy, consequences of cholecystectomy

Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения у пациентов с хроническим заболеванием печени

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

Адрес для переписки: Кристина Наполеоновна Иванова, napoleonovna20@gmail.com

Для цитирования: Иванова К.Н., Бакулин И.Г. Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения у пациентов с хроническим заболеванием печени. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 84–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-84-90

Вирус гепатита С (ВГС) оказывает существенное влияние на заболеваемость и смертность во всем мире, поскольку является причиной цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), трансплантации печени и смерти, связанной с патологией печени. Пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) имеют более высокую распространенность сахарного диабета второго типа и повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с неинфицированными лицами. Темпы прогрессирования фиброза печени переменны и индивидуальны, но при этом независимыми факторами повышения скорости прогрессирования фиброза являются возраст на момент заражения старше 40 лет, ежедневное потребление алкоголя 50 г и более, мужской пол. При естественном течении ХГС средние сроки прогрессирования фиброза печени составляют 0,12–0,13 единицы фиброза в год, что может приводить к формированию ЦП после инфицирования вирусом гепатита С уже через 20 лет. После установления ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации в 3–6% случаев. Основными осложнениями при ЦП являются кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, инфекционные осложнения, печеночная энцефалопатия и гепаторенальный синдром. Пациенты с ХГС демонстрируют увеличение смертности от всех причин, печень-ассоциированной смертности и смертности, не связанной с заболеваниями печени, так же как и большие риски развития ГЦК по сравнению с неинфицированными лицами. Подход к лечению ВГС должен быть направлен на скрининг, устранение этиотропного фактора (в частности ВГС), адекватную терапию и профилактику осложнений.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, хронический гепатит С, коморбидность, цирроз печени, осложнения цирроза печени, лечение цирроза печени

Введение

В настоящее время к основным факторам, которые с позиции доказательной медицины определяют продолжительность жизни при естественном течении *Hepatitis C virus* (HCV)-инфекции, следует относить скорость прогрессирования фиброза печени (гепатологические риски) и сопутствующие заболевания (риски коморбидности). По-прежнему вызывают интерес вопросы о том, какие критерии следует рассматривать в качестве факторов риска прогрессирования хронического гепатита С (ХГС) (модифицируемых и немодифицируемых), а также какие факторы могут прямо или

косвенно влиять на продолжительность жизни пациентов данной категории.

Развитие осложнений и коморбидности при ХГС

Метаболические осложнения (ожирение, сахарный диабет второго типа, НАЖБП) Общая распространенность стеатоза у пациентов с HCV-инфекцией составляет примерно 55%, варьируя от 35 до 81% в различных исследованиях, что примерно в два-три раза выше, чем распространенность стеатоза при других заболеваниях печени и в общей популяции [1]. Также оценивали данные Национального обследова-

ния состояния здоровья и питания (NHANES) за 2003–2012 гг. на предмет возрастных и расовых различий при одновременном сахарном диабете второго типа (СД 2) и метаболическом синдроме (МС) среди пациентов с ХГС. Было выявлено, что среди больных ХГС самый высокий риск развития СД 2 и МС наблюдался у пациентов пожилого возраста, афроамериканцев и женщин. Эти группы подвержены более высокому риску цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ассоциированных с HCV-инфекцией, из-за сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2].

Резистентность к инсулину среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), примерно в 2,2–3,0 раза выше, чем у здоровых людей, и составляет 22,5–62% [18]. Приводятся также данные, что риск развития СД 2 у пациентов с ХГС в 1,2–1,7 раза выше по сравнению с общей популяцией, а распространенность составляет 18–35% соответственно [3]. В большом общепопуляционном когортном исследовании, в котором 23 820 жителей Тайваня наблюдались в течение 14 лет, было выявлено, что СД 2 является независимым фактором риска ГЦК, особенно среди лиц с ХГС, по сравнению с носителями вируса гепатита В или неинфицированными людьми. При этом центральное ожирение и индекс массы тела ≥ 30 кг/м² были независимо связаны с двух- и четырехкратным увеличением риска ГЦК среди HCV-серопозитивных пациентов соответственно [4].

В когортном наблюдательном исследовании (n = 23 820), где средний период наблюдения составил 16,2 года, было показано, что HCV-инфекция приводит к повышению риска смерти по сравнению с популяцией без ВГС от СД 2 в 1,49 раза, от хронической болезни почек – в 2,77 раза [5].

Сердечно-сосудистые осложнения (кардиоваскулярные риски)

Изучение рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХГС представлено в 27 исследованиях (297 613 пациентов с ХГС, группа контроля – 557 814 человек), где был показан значительно повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХГС по сравнению с неинфицированными лицами [6]. Важным доказательством вклада HCV-инфекции в кардиоваскулярные риски и смертность от патологии сердечно-сосудистой системы являются результаты метаанализа, включившего 22 наблюдательных исследования, где было показано, что у пациентов с HCV-инфекцией имеются достоверные отличия в рисках в сравнении с популяцией без инфекции ВГС: риск атеросклероза сонных артерий выше в 2,27 раза (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,76–2,94; $p < 0,001$); риск цереброваскулярных событий выше в 1,71 раза (95% ДИ 1,32–2,23); риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний выше в 1,65 раза (95% ДИ 1,07–2,56; $p < 0,02$) [7]. Также в когортном исследовании сравнивали сердечно-сосудистые осложнения (острый коронарный синдром, заболевания периферических артерий и острый ишемический инсульт) и показатели смертности от всех причин в течение 13 лет у 41 554

пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В и С. Результаты показали, что у пациентов с ХГС риск кардиоваскулярных осложнений и смертности от всех причин выше, чем у пациентов с хронической HBV-инфекцией [8].

Интересными представляются работы по сравнению кардиоваскулярных осложнений в группах пациентов с ХГС без лечения и пациентов, которые получали противовирусную терапию (ПВТ) – интерфероны, препараты прямого противовирусного действия (ПППД) с наличием устойчивого вирусологического ответа (УВО). Так, в группах с УВО было зарегистрировано 1239 (7,2%) случаев сердечно-сосудистых заболеваний, а в группе без лечения – 2361 (13,8%) случай соответственно. Частота заболеваемости составила 30,9 на 1000 пациенто-лет в группе без лечения и 20,3 на 1000 пациенто-лет в группе с УВО. Приводятся данные, что частота сердечно-сосудистых событий составила 23,5 на 1000 пациенто-лет в группе, получавшей пегилированный интерферон и рибавирин, а в группе после ПППД – 16,3 на 1000 пациенто-лет в группе соответственно. При этом пациенты в группах без лечения и после ПВТ были сопоставимы по возрасту, расе, полу [9].

Гепатологические риски

Факторы и скорость прогрессирования фиброза печени при ХГС

В результате 20-летнего многоцентрового исследования, проводимого в Германии, с участием 1018 женщин, заразившихся вирусом гепатита С (генотип 1b) при введении анти-D-иммуноглобулина с целью профилактики резус-изоиммунизации, было выявлено, что ранее здоровые молодые женщины без сопутствующей патологии печени могут излечиться от ХГС (1b) в половине случаев или у них может развиваться ХГС в легкой форме с низким риском прогрессирования ЦП в течение 20 лет [10]. Кроме того, в результате ретроспективного исследования с участием 704 HCV-позитивных ирландских женщин через 17 лет после инфицирования ВГС (генотип 1b) анти-D-иммуноглобулином в 98% случаев была обнаружена низкая активность заболевания в виде гепатита легкой и средней степени тяжести, однако прогрессирование фиброза печени было выявлено в 15%, а формирование ЦП – в 2% случаев [11].

При изучении скорости прогрессирования фиброза печени в зависимости от длительности заболевания и генотипа HCV у 527 японцев, инфицированных разными генотипами ВГС, было выявлено, что ХГС является прогрессирующим заболеванием и у пациентов с генотипами 1b, 2a и 2b скорость прогрессирования фиброза печени одинакова. Однако указывается, что особое внимание следует уделять пациентам, инфицированным ВГС в возрасте 30 лет и старше, поскольку у таких пациентов внутрипеченочный фиброз прогрессирует быстрее [12]. Однако приводятся исследования, где получены данные о более агрессивном прогрессировании фиброза печени у пациентов с ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1 по сравнению с генотипом 2. Так, при генотипе 1 за один и тот же период наблюдения пациентов с выраженным фиброзом оказалось 68,0% в случае

генотипа 1 и 41,7% при генотипе 2. При этом указывается, что средние значения вирусной нагрузки HCV РНК в сыворотке были значительно выше у пациентов с генотипом 1 по сравнению с генотипом 2, а многофакторный анализ показал, что уровень виремии является одним из независимых факторов прогрессирования фиброза [13].

В исследовании, включавшем 2235 пациентов, оценивались естественное течение прогрессирования фиброза печени при ХГС и факторы, связанные с этим прогрессированием. Было оценено влияние таких факторов, как возраст при биопсии, предполагаемая продолжительность инфекции, пол, возраст при инфекции, употребление алкоголя, генотип ВГС, причина инфекции и класс гистологической активности. Прогрессирование фиброза в течение года определялось как соотношение между стадией фиброза в единицах METAVIR и продолжительностью инфекции. Было выявлено, что медиана скорости прогрессирования фиброза в год составила 0,133 единицы фиброза. Три независимых фактора были связаны с повышенной скоростью прогрессирования фиброза: возраст на момент заражения старше 40 лет, ежедневное потребление алкоголя 50 г и более и мужской пол. Связи между прогрессированием фиброза и генотипом ВГС выявлено не было. Без лечения у 377 (33%) пациентов ожидаемое среднее время до развития цирроза печени было менее 20 лет. Было доказано, что такие факторы, как пожилой возраст, употребление алкоголя и мужской пол, имеют более сильную связь с прогрессированием фиброза, чем вирусологические факторы инфекции ВГС [14].

В ретроспективно-проспективном исследовании с участием 123 пациентов с ХГС без терапии оценивали скорость прогрессирования фиброза с помощью оценки морфологических критериев фиброза (выполняли две биопсии печени с интервалом в среднем 44 месяца). Скорость прогрессирования фиброза составляла 0,12 единицы (стадии) фиброза в год, что предполагает возможность развития цирроза печени в среднем через 49 лет. Тем не менее результаты также предполагают, что прогрессирование фиброза вариабельно, лучше всего коррелирует с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке и степенью перипортального некроза при биопсии печени [15].

Частота и риски прогрессирования портальной гипертензии
Для определения частоты и факторов риска, связанных с впервые выявленной портальной гипертензией (ПГ) и прогрессированием ПГ, наблюдали пациентов с ХГС с мостовидным фиброзом или циррозом печени (n=831), при этом либо пациенты получали ПВТ в виде низких доз пегинтерферона α2а, либо ПВТ не проводили. Медиана наблюдения составила 3,85 года. Результаты наблюдения показали, что из 514 пациентов без ПГ у 50% имело место развитие ПГ, однако прогрессирование ПГ было выявлено у 26% из 317 пациентов с исходной ПГ. По результатам исследования были сделаны выводы, что у пациентов с ХГС и выраженным фиброзом и циррозом печени развитие ПГ отмечалось с частотой 12,9% в год, а при наличии уже имеющейся

ПГ прогрессирование отмечалось в течение года у 6,7% пациентов [16].

Частота и сроки формирования цирроза печени, скорость формирования декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

По результатам систематического обзора (включено 111 исследований и 33 121 пациент с ХГС) было выявлено, что предполагаемая распространенность ЦП через 20 лет после заражения составила 16% (14–19%) для всех исследований. Продолжительность инфицирования ВГС была наиболее постоянным фактором, достоверно связанным с прогрессированием фиброза. После установления ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), асцит, энцефалопатия) в 3–6% случаев. После эпизода декомпенсации риск летального исхода в следующем году составляет 15–20% [17].

Для представления о частоте и эволюции осложнений ЦП можно привести данные 17-летнего когортного исследования с участием 214 пациентов. При наблюдении за данной группой пациентов в течение 114 месяцев ежегодная смертность составила 4,0%, при этом она была выше у пациентов с другими потенциальными причинами заболевания печени, чем у пациентов без них. Кроме того, основными причинами смерти были ГЦК – в 44% случаев, асцит – в 14%, желтуха – в 9%, кровотечение из ВРВП – в 3,4% случаев. При анализе частоты и скорости декомпенсации ЦП было показано, что ежегодно частота манифестации асцита составила 2,9%, желтухи – 2,0%, кровотечений из ВРВП – 0,7%, энцефалопатии – 0,1% случаев соответственно. При этом за весь период наблюдения частота формирования асцита составила 23%, желтухи – 17%, кровотечений из ВРВП – 6% и энцефалопатии – 1% случаев. Стоит отметить, что у 32% пациентов отмечена трансформация в ГЦК, а ежегодная частота выявления ГЦК составила 3,9% случаев [18].

В другом исследовании по изучению сроков формирования ЦП и ГЦК у лиц, заразившихся ВГС после переливания крови (n=131), было выявлено, что средний период между временем переливания крови и развитием ЦП составил 20,6 года, а средний период времени выявления ГЦК – 28,3 года [19].

Интересными представляются данные по наблюдению за пациентами, перенесшими острый гепатит С. Было показано, что через 13 лет после острого гепатита С 21% пациентов выздоровели. Однако остальные пациенты демонстрировали прогрессирование ХГС, при этом 1,6% пациентов умерли от терминальной стадии заболевания печени, а у 8% сформировался гистологически подтвержденный ЦП [20].

В исследовании с участием 668 пациентов без клинических признаков декомпенсации ЦП оценивали частоту декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти или частоту трансплантации печени у пациентов с ХГС. Доказано, что четырехлетний риск ГЦК составил 11,5% (годовая заболеваемость – 3,3%), а риск декомпенсации – 20%. Вероятность выживания составила 96 и 84% через два

и четыре года соответственно. Низкий уровень альбумина при поступлении и отсутствие терапии интерфероном были двумя независимыми факторами, предсказывающими смерть или трансплантацию печени [21]. Приводятся данные исследования, что среди пациентов, инфицированных ВГС в возрасте 30 лет, частота ГЦК составляет 1–3%, при этом ГЦК развивается со скоростью 1–4% в год, с самыми высокими показателями у пациентов, заразившихся ВГС через зараженные продукты крови [22].

Продолжительность жизни и причины смерти у пациентов с ХГС В исследовании с участием 10 166 пациентов во французской когорте сравнили частоту летальных исходов, ГЦК и декомпенсированного ЦП между пациентами, получавшими противовирусные препараты прямого действия, и пациентами, не получавшими лечения. За время наблюдения 218 пациентов умерли (129 получавших лечение, 89 не получавших лечения), у 258 была зарегистрирована гепатоцеллюлярная карцинома (187 получавших лечение, 71 без терапии) и у 106 развился декомпенсированный цирроз печени (74 получавших лечение, 32 не получавших лечения). Таким образом, по сравнению с нелечеными пациентами достижение УВО у пациентов, получавших ПППД, было связано со снижением смертности от всех причин, снижением смертности, связанной или не связанной с заболеваниями печени, смертности из-за ГЦК, тогда как отсутствие УВО было связано со значительным увеличением риска развития ГЦК [23]. Кроме того, приводятся данные, что применение первых ПППД (ингибиторов протеаз) способствует снижению смертности от всех причин [24].

Также проводилось исследование с участием 6970 человек, получавших различные схемы ПППД, и 5497 человек, не получавших лечения, для количественной оценки влияния схем ПППД на смертность. Достижение УВО привело к значительному улучшению выживаемости (снижение смертности на 57%) в течение первых 18 месяцев лечения по сравнению с демографически и клинически сходными нелечеными пациентами контрольной группы, инфицированными ВГС [25].

В результате большого когортного проспективного исследования с участием 838 пациентов было выявлено, что смертность от ХГС увеличивалась в основном при наличии ЦП и у пациентов, которым на момент включения в исследование было меньше 50 лет. Выживаемость снижалась при ЦП, длительном течении заболевания (более 15 лет), злоупотреблении внутривенными наркотиками в анамнезе и чрезмерном употреблении алкоголя. Уровень АЛТ, билирубина, пол и генотип не влияли на выживаемость. Риск ГЦК увеличивался при ЦП, длительном течении заболевания и высоком уровне билирубина, тогда как терапия препаратами интерферона, генотип и другие факторы не влияли [26].

Управление рисками развития осложнений при циррозе печени: современные представления

Несмотря на значительные достижения в лечении ХГС, полностью устранить патологические измене-

ния в печени удастся далеко не всегда, а в случае ЦП все вопросы, связанные с рисками развития осложнений и управления ими, остаются актуальными. Как известно, основными осложнениями при ЦП являются кровотечение из ВРВП и желудка, асцит, спонтанный бактериальный перитонит (СБП), инфекционные осложнения, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и гепаторенальный синдром (ГРС) [27].

Портальная гипертензия и профилактика кровотечений из ВРВП. У пациентов с ЦП повышенное внутрипеченочное сопротивление (и последующее повышение портального давления) заставляет кровотоки идти альтернативным путем в большой круг кровообращения через портосистемные анастомозы. Эти портосистемные коллатерали образуются, когда градиент печеночного венозного давления (ГПВД) превышает пороговое значение на 10–12 мм рт. ст. При этом считается, что чем выше ГПВД, тем выше риск кровотечения. Было показано, что до 30–50% пациентов с ВРВП демонстрируют осложнения в виде кровотечений, при этом смертность от кровотечения составляет от 15 до 30% случаев [28]. Текущие стратегии профилактики и лечения кровотечений из ВРВП сосредоточены на снижении портального давления или ликвидации существующих ВРВП с помощью эндоскопического лигирования. Для профилактики кровотечения из ВРВП у пациентов с клинически значимым ГПВД терапия первой линии направлена на снижение портального и коллатерального кровотока за счет уменьшения вазодилатации. Это достигается путем применения неселективных бета-блокаторов, таких как пропранолол, надолол и карведилол. Было показано, что по сравнению с отсутствием активного лечения бета-блокаторы снижают частоту повторных кровотечений с 63 до 42% и уровень смертности с 27 до 20% [29, 30]. Также по результатам исследования, целью которых было изучение кишечной транслокации на гемодинамику печени у пациентов с ЦП, доказано, что при применении рифаксимины-α в течение 28 дней в дозе 1200 мг/сут ГПВД снизился в среднем на 3,12 мм рт. ст., что могло быть достигнуто за счет значительного снижения уровня эндотоксинов в плазме, которые активируют звездчатые клетки и клетки Купфера, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов и индукции фиброгенеза [31].

Асцит. Асцит является наиболее частым осложнением ЦП, которое развивается у 5–10% больных в год, приводит к снижению качества жизни, частым госпитализациям и непосредственно увеличивает риск дальнейших осложнений, таких как СБП и ГРС. Почти 15% пациентов с асцитом умирают в течение первого года после постановки диагноза, а 44% могут умереть в течение следующих пяти лет [32]. Лечение включает патогенетическую (достаточное введение альбумина) и симптоматическую терапию (диуретики, парацетез), а также ограничение потребления натрия. При рефрактерном асците, который не контролируется медикаментозной терапией и оказывает серьезное влияние на качество жизни и выживаемость, необходимо рассмотреть такие варианты лечения, как размещение TIPS и трансплантация печени [33].

Инфекционные осложнения. Пациенты с ЦП подвержены повышенному риску различных инфекций вследствие активации оси «кишечник – печень»: измененный микробиом в условиях иммунной дисфункции печени, повышенная проницаемость кишечника в условиях портальной гипертензии и более низкие уровни первичных желчных кислот в просвете кишечника могут способствовать усилению бактериальной транслокации. В связи с этим пациенты данной категории подвержены высокому риску осложнений, включая СПБ, полирезистентную инфекцию и др. Приводятся данные о том, что госпитальная летальность в случае инфицирования пациентов с ЦП превышает 50% случаев [34]. В целом у 30–60% пациентов с ЦП развивается инфекция и риски бактериальных инфекций у пациентов данной категории в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. Общая распространенность бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с ЦП составляет 33–47%. Кроме того, имеются данные, что летальность при рецидивирующем СБП достигает 49,5% [35].

Снижение риска бактериальных инфекций у пациентов с ЦП и уменьшение негативного клинического влияния инфекций в целом могут быть достигнуты за счет фармакоагентов, влияющих на микробиоту кишечника, а также раннего выявления и лечения инфекции при ее появлении. Ранняя диагностика и быстрое начало адекватной антибактериальной терапии имеют важное значение в лечении пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями, так как задержка и неадекватная терапия связаны с повышенной летальностью [36]. Золотым стандартом антибиотикотерапии многих внебольничных инфекций продолжают оставаться цефалоспорины третьего поколения. Поскольку большинство эпизодов спонтанных бактериальных инфекций при ЦП являются результатом транслокации кишечных грамотрицательных бактерий, профилактические средства должны эффективно снижать концентрацию этих бактерий в кишечнике при сохранении защитной анаэробной флоры. В качестве профилактики бактериальных инфекций при ЦП был предложен рифаксимин- α – антибиотик с широким спектром антимикробной активности, который, несмотря на высокие концентрации в кишечнике и широкий спектр действия, вызывает минимальные изменения кишечной микрофлоры. В исследовании «случай – контроль» с участием 299 пациентов с ЦП было обнаружено значительное преимущество рифаксимины- α для профилактики СБП у пациентов с ЦП и печеночной энцефалопатией [37].

Печеночная энцефалопатия. Печеночная энцефалопатия проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений, от субклинических изменений, часто обнаруживаемых только при нейропсихологической или нейрофизиологической оценке, до комы [38]. Появление ПЭ является неблагоприятным предиктором ухудшения качества жизни пациента, возникновения серьезных осложнений и связанных с ними госпитализаций, а также риска смертности. Распространенность явной ПЭ при ЦП составляет 30–45%,

тогда как распространенность минимальной печеночной энцефалопатии достигает 85% случаев [39]. С учетом изменения оси «кишечник – печень – мозг» при ПЭ вмешательства, ориентированные на микробиоту кишечника, в настоящее время считают ведущим направлением в лечении пациентов данной категории.

Современные способы лечения ПЭ включают меры по коррекции нутритивного статуса для профилактики и лечения саркопении, воздействие на кишечную микробиоту с помощью невсасывающихся дисахаридов (лактолоза), антибактериальных препаратов (рифаксимин- α), применение пробиотиков, а также L-орнитина-L-аспартата [40]. Результаты многочисленных исследований доказано, что применение рифаксимины- α в течение шести месяцев по сравнению с плацебо способствовало снижению частоты повторных госпитализаций, связанных с ПЭ, а также относительного риска любого первого осложнения ЦП у пациентов с показателем MELD более 12 баллов и международным нормализованным отношением $\geq 1,2$ [41, 42].

Гепаторенальный синдром. Нарушение функций почек является наиболее частым осложнением у больных ЦП и асцитом, встречаясь у 20–49% больных. Частота ГРС через один год и пять лет после развития ЦП с асцитом составляет 18 и 39% соответственно [43].

Терапевтические направления при развитии ГРС включают применение вазоконстрикторов, адекватные дозы альбумина, отмену диуретиков. Применяются различные вазоконстрикторы: аналоги вазопрессина (орнипрессин и терлипрессин), альфа-адреномиметики (норэпинефрин и мидодрин) и аналоги соматостатина (октреотид). При этом в большинстве международных гайдлайнов использование терлипрессина и альбумина является схемой первой линии, при том что терлипрессин следует применять аккуратно из-за побочных эффектов [44]. Также есть работы, указывающие на необходимость соблюдать осторожность, чтобы не допустить передозировки альбумином у пациентов данной категории. Это связано с тем, что альбумин увеличивает сердечную преднагрузку, улучшая объемный статус, тогда как вазоконстрикторы, увеличивая постнагрузку, могут вызвать сердечную недостаточность с отеком легких у пациентов данной категории. При прогрессирующем ГРС показан диализ для коррекции метаболического ацидоза, уремии и дисбаланса электролитов. Необходим постоянный мониторинг для решения вопроса о своевременной трансплантации печени, поскольку эти пациенты имеют высокий уровень смертности, несмотря на ответ на фармакотерапию из-за выраженной дисфункции печени [45].

С учетом того что в патогенезе ГРС важнейшую роль играют бактериальные инфекции, воздействие на кишечную микробиоту следует рассматривать как профилактику данного осложнения у пациентов с ЦП [43].

Заключение

ВГС является частой причиной хронического заболевания печени и его осложнений. Пациенты с ХГС демонстрируют увеличение смертности от всех при-

чин, печень-ассоциированной смертности и смертности, не связанной с заболеваниями печени, так же как и большие риски развития ГЦК по сравнению с неинфицированными лицами. Было доказано, что при естественном течении ХГС средние сроки прогрессирования фиброза печени составляют 0,12–0,13 единицы фиброза в год, что может приводить к формированию ЦП после инфицирования вирусом гепатита С уже через 20 лет. После установления

ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации в 3–6% случаев. Комплексный подход к лечению гепатита С представляет собой профилактику, раннюю диагностику, лечение с использованием противовирусных препаратов прямого действия, адекватное лечение осложнений и своевременную трансплантацию печени, а также улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. ●

Литература

1. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P., et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004; 26 (2): 586–597.
2. Banks D.E., Bogler Y., Bhuket T., et al. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus patients in the U.S. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017; 11 (1): 153–158.
3. Dai C.Y., Yeh M.L., Huang C.F., et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30 (5): 879–884.
4. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D., et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (2): 416–423.
5. Chen C.L., Yang H.I., Yang W.S., et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*. 2008; 135 (1): 111–121.
6. Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 15 (221): 746–754.
7. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N., et al.; R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (4): 469–477.
8. Petta S., Maida M., Macaluso F.S., et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. 2016; 150 (1): 145–155.
9. Wu V.C., Chen T.H., Wu M., et al. Comparison of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B and C: a 13-year nationwide population-based study in Asia. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 178–184.
10. Wiese M., Berr F., Lafrenz M., et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000; 32 (1): 91–96.
11. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group. N. Engl. Med.* 1999; 340 (16): 1228–1233.
12. Matsumura H., Moriyama M., Goto I., et al. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C – a study of 527 patients at one establishment. *J. Viral Hepat.* 2000; 7 (4): 268–275.
13. Kobayashi M., Tanaka E., Sodeyama T., et al. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology*. 1996; 23 (4): 695–699.
14. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349 (9055): 825–832.
15. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H., et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003; 124 (1): 97–104.
16. Fontana R.J., Sanyal A.J., Ghany M.G., et al. Development and progression of portal hypertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (5): 884–893.
17. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48 (2): 418–431.
18. Sangiovanni A., Prati G.M., Fasani P., et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43 (6): 1303–1310.
19. Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (22): 1463–1466.
20. Mattsson L., Sönnnerborg A., Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver*. 1993; 13 (5): 274–278.
21. Serfaty L., Aumaitre H., Chazouillères O., et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27 (5): 1435–1440.
22. El-Serag H.B., Siegel A.B., Davila J.A., et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. *J. Hepatol.* 2006; 44 (1): 158–166.
23. Butt A.A., Yan P., Shuaib A., et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019; 156 (4): 987–996.
24. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: efficacy and safety. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (5): 326–339.

25. Carrat F, Fontaine H, Dorival C., et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393 (10179): 1453–1464.
26. Niederau C., Lange S., Heintges T., et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998; 28 (6): 1687–1695.
27. Nusrat S., Khan M.S., Fazili J., Madhoun M.F. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (18): 5442–5460.
28. Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015; 64 (11): 1680–1704.
29. Jakab S.S., Garcia-Tsao G. Evaluation and management of esophageal and gastric varices in patients with cirrhosis. *Clin. Liver Dis*. 2020; 24 (3): 335–350.
30. Alqahtani S.A., Jang S. Pathophysiology and management of variceal bleeding. *Drugs*. 2021; 81 (6): 647–667.
31. Vlachogiannakos J, Saveriadis A.S., Viazis N., et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 29 (9): 992–999.
32. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2007; 49 (6): 2087–2107.
33. Rudler M., Mallet M., Sultanik P., et al. Optimal management of ascites. *Liver Int*. 2020; 40 (1): 128–135.
34. Bajaj J.S., Kamath P.S., Reddy K.R. The evolving challenge of infections in cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 2021; 384 (24): 2317–2330.
35. Falletti E., Cmet S., Cussigh A.R., et al. Recurrent and treatment-unresponsive spontaneous bacterial peritonitis worsens survival in decompensated liver cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2021; 11 (3): 334–342.
36. Piano S., Singh V., Caraceni P., et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1368–1380.
37. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362 (12): 1071–1081.
38. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*. 2019; 79 (1): 5–9.
39. Rudler M., Weiss N., Bouzbib C., Thabut D. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Clin. Liver Dis*. 2021; 25 (2): 393–417.
40. Moran S., López-Sánchez M., Milke-García M.D.P., Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (22): 3050–3063.
41. Caraceni P., Vargas V., Solà E., et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021; 74 (3): 1660–1673.
42. Flamm S.L., Mullen K.D., Heimanson Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2018; 11: 1756284818800307.
43. Premkumar M., Anand A.C. Overview of complications in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2020; 12 (4): 1150–1174.
44. Ojeda-Yuren A.S., Cerda-Reyes E., Herrero-Maceda M.R., et al. An integrated review of the hepatorenal syndrome. *Ann. Hepatol*. 2021; 22: 100236.
45. Bera C., Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848221102679.

Risks of Liver Fibrosis and Associated Complications in Patients with Chronic Disease Liver

K.N. Ivanova, I.G. Bakulin, PhD, Prof.

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

Contact person: Kristina N. Ivanova, napoleonovna20@gmail.com

Hepatitis C virus (HCV) has a significant impact on morbidity and mortality worldwide as it causes cirrhosis of the liver (LC), hepatocellular carcinoma (HCC), liver transplantation and liver-related death. Patients with chronic hepatitis C (CHC) have a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) and an increased cardiovascular risk compared with uninfected individuals. The rate of progression of liver fibrosis is variable and individual, but at the same time, independent factors for increasing the rate of progression of fibrosis are: age at the time of infection over 40 years, daily alcohol consumption of 50 g or more, male sex. In the natural course of CHC, the average time for the progression of liver fibrosis is 0.12–0.13 "fibrosis units" per year, which can lead to the formation of cirrhosis after infection with the hepatitis C virus in 20 years. Once cirrhosis is established, patients have an annual risk of developing HCC in 1–5% of cases and an annual risk of hepatic decompensation in 3–6% of cases. The main complications in cirrhosis are bleeding from esophageal varices (EVV) and stomach, ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), infectious complications, hepatic encephalopathy (HE), and hepatorenal syndrome (HRS). Patients with CHC show increased all-cause mortality, liver-associated mortality, and non-liver-related mortality, as well as greater risks of developing HCC compared to uninfected individuals. The approach to HCV treatment should be aimed at screening, elimination of the etiologic factor (in particular, HCV), adequate therapy and prevention of complications.

Key words: viral hepatitis C, chronic hepatitis C, comorbidity, liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis, treatment of liver cirrhosis

РОССИЙСКОЕ
ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



актуальные вопросы
эндоскопии
Санкт-Петербург

14-я Всероссийская научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОСКОПИИ

ЭНДОСКОПИЯ – БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНЫ

Холидей Инн
Московские ворота
Санкт-Петербург

30-31
марта
2023

#ЭНДОСКОПИЯ ❤️
rusendo.ru

¹ Санкт-Петербургский
государственный
химико-
фармацевтический
университет

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека

С.В. Оковитый, д.м.н., проф.¹, И.Г. Никитин, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Игорь Геннадиевич Никитин, igor.nikitin.64@mail.ru

Для цитирования: Оковитый С.В., Никитин И.Г. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 92–103.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-92-103

Целевые задачи государственной программы «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности» и Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации, а также эпидемиологически обусловленная потребность в широком назначении гепатопротекторов нуждаются в изучении их безопасности.

Цель – изучить безопасность применения отечественных препаратов глицирризиновой кислоты у человека в различных лекарственных формах, при разных путях введения и схемах назначения.

Материал и методы. Проведен обобщенный анализ результатов 21 клинического исследования с целью изучения безопасности применения, в том числе в пострегистрационный период наблюдения (2015–2019), отечественных препаратов глицирризиновой кислоты в пероральной и парентеральной лекарственных формах при различных схемах назначения. Всего в анализ было включено 1 385 316 случаев назначения препаратов. Оцениваемые параметры включали частоту нежелательных явлений и случаи лекарственных взаимодействий, полученные результаты подвергнуты критической оценке с учетом доклинических и клинических данных научной литературы.

Результаты. Установлено, что глицирризиновая кислота является практически безопасным веществом, не обладает острой токсичностью, мутагенным, канцерогенным и тератогенным действием, а также потенциалом для развития лекарственной зависимости. Общая частота нежелательных явлений, включая случаи псевдоальдостеронизма, существенно ниже, чем для зарубежных аналогов, что связано с подобранными дозировкой и схемами назначения, а также широким применением пероральных лекарственных форм.

Заключение. Отечественные препараты с глицирризиновой кислотой характеризуются благоприятным профилем безопасности и соотношением «риск – польза».

Ключевые слова: гепатопротекторы, глицирризиновая кислота, безопасность, нежелательные явления, псевдоальдостеронизм, лекарственные взаимодействия

Введение

Обеспечение безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения является одной из основных целевых задач Государственной программы Российской Федерации «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности», утвержденной постановлением правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 305 (с изм. от 31.03.2021) [1], а также Стра-

тегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, утвержденной приказом Минздрава России от 13.02.2013 № 66 (ред. от 13.07.2021) «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» [2]. Ввиду того что распространенность хронических заболеваний печени в РФ, особенно неалкогольной жиропеч-

вой болезни печени (НАЖБП), продолжает неуклонно расти [3], а гепатопротекторы назначаются таким пациентам в 93,5% случаев [4], проблема безопасности препаратов этой фармакотерапевтической группы представляется особенно актуальной.

Гепатопротекторы – это чрезвычайно широкая и разнообразная группа лекарственных препаратов, способствующих восстановлению гомеостаза в гепатоцитах, повышению устойчивости печени к влиянию патогенных факторов, нормализации функциональной активности и стимуляции репаративно-регенераторных процессов [5]. Однако, несмотря на достаточно богатую историю медицинского применения, данных по безопасности этих лекарственных средств недостаточно. Предметом дискуссий и многочисленных научных публикаций являются, прежде всего, вопросы их эффективности, оставляя в тени другой, не менее важный аспект рациональной фармакотерапии.

Несомненный интерес представляет безопасность глицирризиновой кислоты (ГК), которая широко применяется в нашей стране с начала 2000-х гг. в комбинации с другими известными гепатопротекторами – эссенциальными фосфолипидами (ЭФ), а с недавнего времени и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в лекарственных формах для перорального и внутривенного введения.

Цель исследования – изучение безопасности применения отечественных препаратов ГК у человека в различных лекарственных формах, при разных путях введения и схемах назначения.

Материал и методы

Исследование проводили с использованием контент-анализа и аналитического метода. Источниками информации о безопасности фиксированных комбинаций ГК послужили научные публикации, посвященные результатам клинических исследований соответствующих лекарственных препаратов. Обязательным критерием отбора являлось наличие результатов исследования безопасности. Поиск осуществляли в базах eLibrary и Cyberleninka по ключевым словам: «глицирризиновая кислота», «безопасность», «побочные действия», которые могли фигурировать в названиях, аннотациях, ключевых словах и полных текстах публикаций. Глубина поиска не была ограничена и в итоге составила 18 лет. Всего было найдено 610 научных публикаций. Результаты клинических исследований фиксированных комбинаций ГК и ЭФ (далее – ГК + ЭФ) или ГК и УДХК (далее – ГК + УДХК) были представлены в 43 статьях, из которых в 21 статье были опубликованы результаты изучения безопасности, что позволило включить их в анализ.

На основании имеющихся данных была проведена оценка безопасности ГК + ЭФ в пероральной лекарственной форме, парентеральной лекарственной форме, комплексной терапии двумя лекарственными формами, а также оценка безопасности ГК + УДХК в пероральной лекарственной форме. Были проанализированы лекарственные взаимодействия ГК + ЭФ. Оценку безопасности осуществляли на основании анализа

частот отдельных нежелательных явлений (НЯ) и всей их совокупности в абсолютных и относительных значениях. При этом учитывали показания для назначения; величину выборки пациентов, принимавших исследуемый препарат; средний возраст пациентов; суточную дозу ГК и продолжительность курса терапии. Данные по каждой лекарственной форме, комплексной терапии и по фиксированной комбинации в целом были подвергнуты обобщенному анализу. В рамках оценки лекарственных взаимодействий анализировали характер взаимодействия с другими лекарственными препаратами, с учетом показаний, размера выборки и возраста пациентов, получавших препарат, суточной дозы и пути введения ГК.

Полученные результаты были критически оценены на основании сопоставления с данными по безопасности ГК в пострегистрационном периоде наблюдения, а также представленными в научной литературе. Источником информации о безопасности в пострегистрационном периоде наблюдения послужил периодический отчет по безопасности, сформированный на основании обращений потребителей, медицинских и фармацевтических работников, предоставленный владельцем регистрационного удостоверения. Данные отчета охватывали период времени с 2015 по 2019 г. и основывались на 1 378 486 случаях назначения в реальной клинической практике. Поиск научных статей по теме исследования осуществлялся в базах PubMed и Google Scholar. Всего для анализа было отобрано 42 статьи, содержащие сведения о доклиническом или клиническом изучении безопасности ГК.

Результаты

Из отобранной в соответствии с заданными критериями 21 публикации ГК + ЭФ были посвящены 19, ГК + УДХК – две.

Безопасность ГК + ЭФ в пероральной лекарственной форме
Безопасность ГК + ЭФ (35 мг + 65 мг) была изучена в семи клинических исследованиях, включая одно рандомизированное, при назначении по таким показаниям, как псориаз (три исследования), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (два исследования), хронические гепатиты В (ХГВ) и С (ХГС) (одно исследование) и хронический гепатит D (ХГД) (одно исследование) (табл. 1). Всего исследуемый препарат получили 267 пациентов. В пяти исследованиях принимали участие взрослые пациенты старше 18 лет, в двух – дети 3–15 лет. В пяти исследованиях суточная доза ГК составила 210 мг, в одном исследовании – 52,5–210 мг, в одном исследовании – 70–105 мг. Общая продолжительность терапии варьировала от 4 до 24 недель. Общая частота НЯ составила 4,1% (11/267). Были зарегистрированы такие НЯ, как тошнота (в одном исследовании), диарея (в одном исследовании) и диспепсия (в одном исследовании). В пяти исследованиях НЯ отмечено не было. Обобщенный анализ показал, что частота диареи на фоне назначения препарата составила 2,2% (6/267), диспепсии – 1,9% (5/267), тошноты – 0,4% (1/267).

Таблица 1. Исследования безопасности фиксированной комбинации ГК и ЭФ (35 мг + 65 мг) в пероральной лекарственной форме

Авторы исследования	Показания	Размер выборки	Возраст пациентов, лет	Суточная доза ГК, мг	Продолжительность курса терапии, недели	Нежелательные явления	Частота нежелательных явлений
Коротаева Т.В. и соавт. (2004) [6]	Псориаз	9	36–51	210	12	–	0% (0/9)
Орлов Е.В. и соавт. (2010) [7]	Псориаз	25	39,5	210	8–12	–	0% (0/25)
Филимонкова Н.Н. и соавт. (2013) [8]	Псориаз	30	34,3	210	4–6	Тошнота	3,3% (1/30)
Вьючнова Е.С. и соавт. (2010) [9]	НАСГ	45	18–75	210	9	Диарея Диспепсия	13,3% (6/45) 11,1% (4/45)
Силивончик Н.Н. (2015) [10]	НАСГ	72	18–75	210	4	–	0% (0/72)
Ковалев О.Б. и соавт. (2003) [11]	ХГВ, ХГС	36	3–15	52,5–210	12	–	0% (0/36)
Абдумаджидова Ш.У. и соавт. (2007) [12]	ХГД	50	3–14	70–105	24	–	0% (0/50)

Таблица 2. Исследования безопасности фиксированной комбинации ГК и ЭФ (200 мг + 500 мг) в парентеральной лекарственной форме

Авторы исследования	Показания	Размер выборки	Возраст пациентов, лет	Суточная доза ГК, мг	Продолжительность терапии	Нежелательные явления	Частота нежелательных явлений
Никитин И.Г. и соавт. (2009) [13]	АБП	48	≥ 18	200	52 недели, две инъекции в неделю	Повышение АД	4,2% (2/48)
Вьючнова Е.С. и соавт. (2010) [9]	НАСГ	45	18–75	400	10 дней, непрерывно	Кожные реакции Повышение АД	6,7% (3/45) 4,4% (2/45)
Альева А.А. и соавт. (2018) [14]	ЛППП	20	32–87	200	24–36 недель, один раз в сутки две недели, затем три раза в неделю	–	0% (0/20)

Безопасность ГК + ЭФ в парентеральной лекарственной форме

Безопасность ГК + ЭФ (200 мг + 500 мг) в парентеральной лекарственной форме для внутривенного введения была изучена в трех клинических исследованиях, включая одно рандомизированное. Препарат назначали при алкогольной болезни печени (АБП), НАСГ и лекарственном поражении печени (ЛППП), ассоциированном с назначением химиотерапии (табл. 2). Всего препарат был назначен 113 взрослым пациентам старше 18 лет. Суточная доза ГК составила 200 или 400 мг. Максимальная общая продолжительность лечения достигала 52 недель, при этом в ежедневном режиме препарат вводили от 10 до 14 дней. Общая частота нежелательных явлений составила 6,2% (7/113). К числу зарегистрированных НЯ относились повышение артериального давления (АД) (два исследования) и кожные реакции (одно исследование). В одном исследовании НЯ зафиксированы не были. Обобщенный анализ показал, что частота повышения АД на фоне введения препарата составила 3,5% (4/113), а кожных реакций – 2,6% (3/113).

Безопасность комплексной терапии ГК + ЭФ в двух лекарственных формах

Безопасность комплексной терапии ГК + ЭФ в парентеральной лекарственной форме для внутривенного введения (200 мг + 500 мг) и пероральной лекарственной форме (35 мг + 65 мг или 65 мг + 300 мг) была изучена в девяти клинических исследованиях, включая четыре рандомизированных, по показаниям: ХГС (пять

исследований, в том числе два – в сочетании с НАСГ); АБП (два исследования); НАЖБП (два исследования); псориаз (два исследования); ХГВ, заболевание желчевыводящих путей (ЖВП), токсический гепатит, цирроз печени (одно исследование) (табл. 3). Всего препарат был назначен 6403 взрослым пациентам старше 18 лет. Суточная доза ГК в целом варьировала от 195 до 610 мг; при парентеральном введении – от 200 до 400 мг; при пероральном – от 195 до 210 мг. Продолжительность терапии находилась в диапазоне от одной до 52 недель, где этап внутривенного введения составлял от одной до 24 недель, а перорального – от одной до 44 недель. При этом внутривенное введение подразумевало несколько режимов: ежедневно, два раза в неделю или пять раз в неделю. Были зарегистрированы следующие НЯ: повышение АД (два исследования), гипертоническая (два исследования), кожная сыпь (одно исследование), тошнота (одно исследование), метеоризм (одно исследование), головокружение (одно исследование), тяжесть в подреберье (одно исследование), головная боль (одно исследование), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (одно исследование), повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) (одно исследование), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (одно исследование), повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) (одно исследование), острое респираторное заболевание (одно исследование), дислипидемия (одно исследование), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (одно исследование), тромбоцитопения (одно исследование),

Таблица 3. Исследования безопасности комплексной терапии фиксированной комбинацией ГК и ЭФ в парентеральной лекарственной форме (200 мг + 500 мг) и пероральной лекарственной форме (35 мг + 65 мг/65 мг + 300 мг)

Авторы исследования	Показания	Размер выборки	Возраст пациентов, лет	Суточная доза ГК, мг	Продолжительность терапии, недели	Нежелательные явления	Частота нежелательных явлений
Сторожаков Г.И. и соавт. (2003) [15]	ХГС	32	35,2	210–410	24–26	–	0% (0/32)
Учайкин В.Ф. и соавт. (2009) [16]	ХГВ, ХГС, заболевания ЖВП, гепатозы, токсический гепатит, цирроз печени, заболевания кожи	5945	30–70	210–610	1–24	Кожная сыпь	0,3% (16/5945)
						Тошнота	0,1% (8/5945)
						Метеоризм	0,1% (8/5945)
						Повышение АД	0,08% (5/5945)
						Головокружение	0,07% (4/5945)
Тяжесть в подреберье	0,05% (3/5945)						
Ситников И.Г. и соавт. (2009) [17]	ХГС + НАСГ	48	25,8	200–210	12	–	0% (0/48)
Ситников И.Г. и соавт. (2010) [18]	ХГС + НАСГ	80	27,8	200–210	12	–	0% (0/80)
Буеверов А.О. (2014) [19]	ХГС	40	33–38	195–200	28–52	–	0% (0/40)
Мехтиев С.Н. (2015) [20]	АБП	39	41,3	210–400	24	–	0% (0/39)
Бакулин И.Г. и соавт. (2017) [21]	АБП	60	43,0	210–400	24	Гипргликемия	3,3% (2/60)
						Головная боль	1,7% (1/60)
Ивашкин В.Т. и соавт. (2017) [22]	НАЖБП	120	43,1	210–400	12	Повышение активности АЛТ	8,3% (10/120)
						Повышение активности АСТ	5,0% (6/120)
						Повышение активности ГГТ	4,2% (5/120)
						Повышение уровня КФК	1,7% (2/120)
						ОРЗ	1,7% (2/120)
						Дислипидемия	1,7% (2/120)
						Гипергликемия	1,7% (2/120)
						Повышение АД	1,7% (2/120)
						Повышение активности ЩФ	0,8% (1/120)
						Тромбоцитопения	0,8% (1/120)
						Сухость во рту	0,8% (1/120)
Денисова Е.В. и соавт. (2018) [23]	Псориаз	39	43,5	210–400	8	–	0% (0/39)

сухость во рту (одно исследование). В шести исследованиях НЯ зафиксировано не было. Обобщенный анализ показал, что общая частота НЯ составила 1,3% (81/6403). Частота кожной сыпи достигала 0,2% (16/6403), тошноты – 0,1% (8/6403), метеоризма – 0,1% (8/6403), повышения АД – 0,1% (7/6403), головокружения – 0,1% (8/6403), гипергликемии – 0,06% (4/6403), тяжести в подреберье – 0,05% (3/6403), головной боли – 0,01% (1/6403), повышения активности АЛТ – 0,01% (1/6403), повышения активности АСТ – 0,01% (1/6403), повышения активности ГГТ – 0,01% (1/6403), повышения уровня КФК – 0,01% (1/6403), острых респираторных заболеваний (ОРЗ) – 0,01% (1/6403), дислипидемии – 0,01% (1/6403), повышения активности ЩФ – 0,01% (1/6403), тромбоцитопении – 0,01% (1/6403), сухости во рту – 0,01% (1/6403).

Обобщенный анализ безопасности ГК + ЭФ

Результаты обобщенного анализа всех НЯ, зарегистрированных на фоне применения ГК + ЭФ, независимо от лекарственной формы и схемы назначения, представлены в табл. 4. В 19 клинических исследованиях фиксированная комбинация была назначена 6783 пациентам. Всего было зарегистрировано 99 НЯ, что составило 1,4% от всех случаев назначения препарата. Основной удельный вес в структуре всех НЯ принадлежал проявлениям диспепсии (30,3%), кожным реакциям (19,2%) и повышению АД (11,1%). Частота некоторых НЯ не превышала 0,3%.

Лекарственные взаимодействия ГК + ЭФ

В 10 клинических исследованиях ГК + ЭФ назначали в комбинации с другими лекарственными препаратами (табл. 5). В четырех исследованиях – с интерферо-

Таблица 4. Обобщенные данные по безопасности фиксированной комбинации ГК и ЭФ (число назначений – 6783)

Нежелательные явления	Число случаев	Частота, %
Кожные реакции	19	0,3
Повышение АД	11	0,2
Повышение активности АЛТ	10	0,1
Тошнота	9	0,1
Метеоризм	8	0,1
Диарея	6	0,09
Повышение активности АСТ	6	0,09
Повышение активности ГГТ	5	0,07
Диспепсия	4	0,06
Головокружение	4	0,06
Гипергликемия	4	0,06
Тяжесть в подреберье	3	0,04
Повышение уровня КФК	2	0,03
Острое респираторное заболевание	2	0,03
Дислипидемия	2	0,03
Головная боль	1	0,01
Повышение активности ЩФ	1	0,01
Тромбоцитопения	1	0,01
Сухость во рту	1	0,01
Итого	99	1,4

ном альфа; в двух – с УДХК, метотрексатом и кальция глюконатом; в одном исследовании – с диклофенаком, сульфасалазином, реополиглюкином, витамином В₆, витамином В₁₂, хлорпирамином, клемастином, меггидролином, салициловой кислотой, мометазоном, фиксированной комбинацией бетаметазона и салициловой кислоты, лактобактериями ацидофильными в комбинации с грибами кефирными, пиритионом цинка, аминифурином, гемодезом. Неблагоприятных лекарственных взаимодействий для представленных схем комплексной терапии описано не было.

Безопасность ГК + УДХК

Безопасность ГК + УДХК (35 мг + 250 мг) в пероральной лекарственной форме была изучена в двух клинических исследованиях при сочетании НАЖБП с функциональными расстройствами желчного пузыря (ФРЖП) и при функциональном билиарном расстройстве сфинктера Одди (ФБРСО) (табл. 6). Всего препарат был назначен 47 взрослым пациентам старше 18 лет. Суточная доза ГК составила 105 мг. Продолжительность терапии варьировала от восьми до 12 недель. Общая частота НЯ составила 10,6%, в структуре которых явления диспепсии имели удельный вес 80,0%, а влияние на сердечно-сосудистую систему – 20,0%. Были зарегистрированы такие НЯ, как горечь во рту (одно исследование), диспепсия (одно исследование), диарея (одно исследование) и по-

Таблица 5. Лекарственные взаимодействия фиксированной комбинации ГК и ЭФ

Авторы исследования	Показания	Размер выборки	Возраст пациентов, лет	Суточная доза ГК, мг	Путь введения	Лекарственные препараты (МНН)	Характер взаимодействия
Ковалев О.Б. и соавт. (2003) [7]	ХГД	36	3–15	52,5–210	Перорально	Интерферон альфа	Не отмечено
Сторожаков Г.И. и соавт. (2003) [15]	ХГС	32	35,2	210–410	Перорально, парентерально	Интерферон альфа	Не отмечено
Кортаева Т.В. и соавт. (2004) [6]	Псориаз	9	36–51	210	Перорально	Диклофенак, сульфасалазин, метотрексат	Не отмечено
Абдумаджидова Ш.У. и соавт. (2007) [12]	ХГД	30	3–14	70–105	Перорально	Интерферон альфа	Не отмечено
Орлов Е.В. и соавт. (2010) [9]	Псориаз	25	39,5	210	Перорально	Реополиглюкин, витамин В ₆ , витамин В ₁₂ , кальция глюконат, хлорпирамин, клемастин, меггидролин, салициловая кислота, мометазон, бетаметазон + салициловая кислота	Не отмечено
Мехтиев С.Н. и соавт. (2012) [24]	НАСГ	28	50,9	210	Перорально	УДХК, лактобактерии ацидофильные + грибки кефирные	Не отмечено
Филимонкова Н.Н. и соавт. (2013) [10]	Псориаз	30	34,3	210	Перорально	Пиритион цинка	Не отмечено
Буеверов А.О. (2014) [21]	ХГС	40	33–38	195–200	Парентерально, перорально	Интерферон альфа, рибавирин	Не отмечено
Денисова Е.В. и соавт. (2018) [23]	Псориаз	21	43,5	210–400	Парентерально, перорально	Метотрексат, аминифурин, гемодез, глюконат кальция	Не отмечено
Альева А.А. и соавт. (2018) [14]	ЛПП	20	32–87	200	Парентерально	Урсодезоксихолевая кислота	Не отмечено

Таблица 6. Исследования безопасности фиксированной комбинации ГК и УДХК (35 мг + 250 мг) в пероральной лекарственной форме

Авторы исследования	Показание	Размер выборки	Возраст пациентов, лет	Суточная доза ГК, мг	Продолжительность терапии, недели	Нежелательные явления	Частота нежелательных явлений
Мехтиев С.Н. и соавт. (2020) [25]	НАЖБП + ФРЖП	15	42,5	105	12	Горечь во рту	7,7% (1/15)
						Повышение АД	7,7% (1/15)
Мехтиев С.Н. и соавт. (2021) [26]	ФБРСО	32	44,5	105	8	Диспепсия	6,2% (2/32)
						Диарея	3,1% (1/32)

вышение АД (одно исследование). Обобщенный анализ показал, что частота диспепсии составила 4,2% (2/47), горечи во рту – 2,1% (1/47), диареи – 2,1% (1/47), повышения АД – 2,1% (1/47).

Обсуждение

ГК является основным активным компонентом корня солодки и обнаружена более чем в 10 видах данного лекарственного растения. По своему химическому строению молекула ГК является водорастворимым тритерпеновым гликозидом, образованным одной молекулой глицирретовой кислоты (ГТ) и двумя молекулами глюкуроновой кислоты [27]. При пероральном введении под влиянием ферментов кишечной микрофлоры ГК гидролизруется до ГТ, которая полностью всасывается. После парентерального введения системный гидролиз ГК до ГТ отсутствует. В крови ГК и ГТ связываются с альбумином плазмы и распределяются в ткани организма. Объем распределения ГК в равновесном состоянии составляет 38–64 мл/кг. T_{max} после перорального введения ГК достигает 8–12 часов. В лизосомах печени ГК подвергается гидролизу до моноглюкуронида 18-глицирретиновой кислоты и 18α-глицирретовой кислоты. ГТ, в свою очередь, гидролизруется до глюкуроонида и моноглюкуронида 18-глицирретиновой кислоты. Следует отметить, что после поступления в кишечник с желчью часть ГТ и ее метаболитов подвергается обратному всасыванию и включается в процесс энтерогепатической циркуляции. ГТ выводится из организма преимущественно с желчью и только 1% – с мочой. Плазменный клиренс ГК составляет 25 мл/ч/кг. При повторном введении она способна к кумуляции [28]. В настоящее время препараты для лечения заболеваний печени, включающие ГК, находятся в обращении в Японии и Китае в виде лекарственных форм для парентерального введения (изоглицирризинат магния (Китай), диаммония глицирризинат (Китай), ГК в комбинации с глицином и L-цистеина гидрохлоридом (Япония)) и перорального приема (диаммония глицирризинат (Китай), ГК в комбинации с глицином и L-цистеина гидрохлоридом (Япония)) [29]. При этом более распространено использование лекарственных форм для парентерального введения.

Общая оценка безопасности

В соответствии с результатами доклинических исследований, ГК относится к практически безопасным веществам, так LD_{50} находится в диапазоне 800–6500 мг/кг [34], что существенно превосходит рекомендованные терапевтические дозы для человека, составляющие при

массе тела 70 кг не более 0,175 мг/кг. Доклинические исследования показали низкую острую токсичность ГК и отсутствие у нее канцерогенного действия. Доза для ГК, не оказывающая явного нежелательного действия, была определена на уровне 217 мг в день. Также у ГК отсутствует потенциал для формирования лекарственной зависимости [28].

По совокупности данных, полученных в клинических исследованиях ГК + ЭФ и ГК + УДХК и в ходе пострегистрационного наблюдения, безопасность отечественных препаратов ГК была изучена в общей сложности на основании анализа 1 385 316 случаев назначения.

По результатам проведенных клинических исследований, в которых изучали безопасность фиксированных комбинаций ГК, зарегистрированных в РФ, общая частота НЯ оказалась низкой, составив 1,4% для комбинации с ЭФ и 10,6% – для комбинации с УДХК при суточной дозе ГК от 52,5 мг до 210 мг при пероральном введении и от 200 до 400 мг – при внутривенном введении. Эту разницу между двумя комбинациями можно объяснить статистической погрешностью, обусловленной малым размером выборки во втором случае (менее 50 человек). Низкая общая частота НЯ на фоне применения препаратов ГК + ЭФ находит подтверждение в результатах пострегистрационного изучения безопасности, согласно которым она находилась на уровне 0,01% [30]. Ввиду того что ГК + УДХК зарегистрированы недавно, результаты пострегистрационного изучения ее безопасности еще не получены. В настоящее время проводятся исследования, направленные в том числе на изучение этого параметра. Все это в ближайшее время позволит получить более полную и точную информацию по данной комбинации.

Несмотря на то что литературные данные свидетельствуют о более высокой частоте НЯ на фоне применения ГК [31], это имеет объяснение. Нельзя забывать о том, что индивидуальная чувствительность к ГК крайне вариабельна. В то время как у некоторых пациентов можно ожидать развития НЯ начиная с суточной дозы в 100 мг, а у большинства людей для развития НЯ необходимо регулярное потребление в суточной дозе, превышающей 400 мг [32], в ряде опубликованных работ, где изучали профиль безопасности данного вещества, ГК применяли в дозе от 400 до 9600 мг в сутки [28, 33–35]. В свою очередь, если следовать предписанию инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов ГК, зарегистрированных в РФ, доза вещества, получаемого в сутки, не превышает 400 мг, а зачастую является существенно ниже. Кроме того, нельзя не учитывать тот факт, что за рубежом, в отли-

чие от РФ, препараты ГК назначаются преимущественно парентерально, что не может не отражаться на частоте развития НЯ, ввиду более выраженного системного действия.

Влияние на желудочно-кишечный тракт

Результаты клинических исследований отечественных препаратов ГК продемонстрировали, что основной удельный вес НЯ был связан с нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта – 30,3% от числа всех выявленных побочных эффектов при назначении ГК + ЭФ и 80,0% – ГК + УДХК. Все они носили единичный нетяжелый характер и включали в себя главным образом тошноту, горечь во рту, диарею, метеоризм, тяжесть в подреберье и другие проявления диспепсии. Это соответствует результатам пострегистрационного изучения безопасности ГК + ЭФ, согласно которым 28,3% случаев обращений потребителей по поводу любых побочных эффектов были обусловлены нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. Спектр зарегистрированных НЯ также был сопоставимым – преимущественно болезненные ощущения в абдоминальной области, горечь во рту, отрыжка, тошнота, рвота, метеоризм [30]. Соответствующая информация отражена в разделе «Побочные действия» инструкций по медицинскому применению российских лекарственных препаратов, включающих ГК в комбинациях [36].

Данные литературы в отношении влияния ГК на желудочно-кишечный тракт в целом соответствуют результатам изучения безопасности, представленным в работах, включенных в анализ. К описанным НЯ относятся снижение аппетита, абдоминальная боль, тяжесть в подреберье, тошнота, метеоризм, диарея [34, 37–40]. Однако необходимо отметить, что зарегистрированы эти НЯ были в отдельных исследованиях и их удельный вес в структуре всех НЯ, очевидно, значительно ниже, чем для комбинированных препаратов ГК, зарегистрированных в РФ. Хотя точный механизм развития диспепсии на фоне применения ГК не описан, это может быть объяснено тем, что ее влияние на желудочно-кишечный тракт, скорее всего, связано не столько с системным действием, сколько с прямым влиянием на слизистую оболочку. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что за рубежом используются препараты ГК преимущественно в парентеральной лекарственной форме. При этом нельзя не отметить, что это влияние носит умеренный характер, так как ни одного случая эрозивно-язвенных поражений или желудочно-кишечного кровотечения зарегистрировано не было.

Влияние на кожу

Второе место в структуре всех НЯ, описанных в клинических исследованиях отечественных препаратов ГК, заняли нарушения со стороны кожи. Их удельный вес на фоне применения ГК + ЭФ составил 19,2% от всех зарегистрированных побочных эффектов. Это была преимущественно кожная сыпь. В клинических исследованиях ГК + УДХК кожные реакции отмечены не были. По данным изучения безопасности ГК + ЭФ в пострегистрационном периоде, поступление сообще-

ний о НЯ со стороны кожи имело сопоставимый характер (18,9% всех случаев) – высыпания, зуд, сухость, шелушение кожи [30]. Информация о возможности развития кожных реакций отражена в инструкциях по медицинскому применению комбинированных препаратов ГК, зарегистрированных в РФ [36].

По данным литературы, применение ГК редко сопровождалось НЯ со стороны кожи – случаи сыпи были отмечены только в двух работах [41, 42]. Различие с результатами клинических исследований отечественных препаратов ГК можно объяснить, в частности, наличием в их составе ЭФ, которые сами по себе могут вызвать подобные НЯ. Что касается механизма развития этих реакций, они до конца не изучены. Но наиболее вероятно на их связь с индивидуальной гиперчувствительностью к компонентам препарата.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в клинических исследованиях ГК + ЭФ составили 11,1%; ГК + УДХК – 20,0% и были представлены только повышением АД. Результаты пострегистрационного изучения безопасности ГК + ЭФ свидетельствуют о том, что сообщения о НЯ со стороны этой системы органов составили 20,5% [30], что в целом соответствует данным, полученным в клинических исследованиях. При этом среди них преобладали случаи повышения АД и периферических отеков. Эта информация нашла полное отражение в соответствующих разделах инструкций по медицинскому применению комбинированных лекарственных препаратов ГК, зарегистрированных в РФ [36].

Однако необходимо отметить тот факт, что именно НЯ ГК со стороны сердечно-сосудистой системы уделено особое внимание. Так, опубликованы работы, где сообщается не только о повышении АД и развитии периферических отеков на фоне введения ГК, но и о нарушениях ритма сердца, изменениях на ЭКГ [28, 31, 39–41, 43–52]. Однако справедливо отметить, что в большинстве исследований были отмечены только периферические отеки и повышение АД, в то время как остальные НЯ носили единичный характер. Несмотря на то что в основном характер НЯ соответствовал отечественным данным, их частота была значительно выше, что может быть связано с рядом факторов. В первую очередь это преимущественно внутривенный способ введения ГК, принятый за рубежом. Так, в восьми из 17 публикаций, где описывали НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, ГК вводили внутривенно [39–42, 47, 48, 53, 54].

Также имеет значение доза ГК. В литературе отмечено, что для повышения АД, нарушений сердечного ритма и развития периферических отеков, как правило, требуется длительный прием ГК в высоких дозах. В частности, указан срок более двух недель в суточной дозе 1500 мг или несколько месяцев в суточной дозе 700 мг [27, 28, 55, 56]. Это значительно выше, чем суточные дозы отечественных препаратов ГК, независимо от лекарственной формы (максимальная суточная доза не превышает 400 мг). Что касается внутривенного введения этих препаратов, когда пациент получает ГК

в самой высокой дозе, продолжительность лечения не превышает 10 дней. В свою очередь, в трех из 13 опубликованных работ применение ГК было перорально совместно с внутривенным введением в суточной дозе более 400 мг [28]; в восьми из девяти – вводили внутривенно в течение срока, превышающего 10 дней [39–42, 47, 48, 53, 54].

Необходимо отметить, что НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы чаще развиваются у восприимчивых категорий пациентов. К ним относятся лица пожилого возраста; пациенты, имеющие сопутствующие заболевания сердца, почек; женщины в предменструальном периоде; пациенты с нервной анорексией [28, 55–60]. Что касается того, является ли имеющаяся у пациента артериальная гипертензия (АГ) фактором риска повышения АД на фоне терапии ГК, данный вопрос остается открытым. Так, в одном из исследований после введения ГК соотношение «кортизол – кортизон» в моче у двух групп пациентов – с АГ и без – статистически значимых различий не имело [49]. Но даже при повышении АД на фоне введения ГК оно самостоятельно возвращается к норме в течение трех-четырёх недель после ее отмены [28, 32, 55]. Также есть сообщения о возможности контроля АД на фоне приема ГК обычными гипотензивными средствами [47].

Механизм нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне введения ГК обусловлен псевдоальдостеронизмом. ГК ингибирует 11β -гидроксистероиддегидрогеназу, локализирующую преимущественно в почках и обеспечивающую превращение кортизола в кортизон. В результате кортизол накапливается в организме. Обладая сопоставимым с альдостероном сродством к минералокортикоидным рецепторам, он взаимодействует с последними, вызывая развитие минералокортикоидных эффектов. Происходит задержка натрия и воды в организме, снижается продукция мочи, увеличивается объем внеклеточной жидкости, снижаются активность ренина и уровень альдостерона плазмы, начинается интенсивное выведение калия. Электролитный дисбаланс становится причиной повышения АД, отеков, нарушения ритма сердца и изменений на ЭКГ [28, 31, 32, 61]. При этом симптомы псевдоальдостеронизма могут быть эффективно купированы назначением невысоких доз спиронолактона по 50–100 мг/сут [5, 31]. Пациентам с гипокалиемией препараты ГК следует назначать с осторожностью и проводить лечение под контролем уровня калия в плазме крови [29].

Влияние на другие системы органов

В литературе описаны НЯ со стороны других систем органов на фоне применения ГК. Однако следует заметить, что нередко они регистрировались не в клинических исследованиях препаратов ГК, а носили характер ретроспективно описанных случаев самостоятельного бесконтрольного применения ГК пациентами в составе средств народной медицины, пищевых добавок или табака. Это заставляет относиться к ним критически, ввиду отсутствия доказанной надлежащим образом связи и невозможности исключить влияние многих внутренних и внешних факторов. При этом в ходе изуче-

ния безопасности ГК+ЭФ и ГК+УДХК в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде эти НЯ или не были отмечены, или носили характер единичных. Так, в нескольких работах были описаны мышечная слабость, мышечные судороги, миопатия и рабдомиолиз, причинами которых послужили электролитные нарушения [28, 31, 41, 45, 62]. Чаще всего подобные НЯ развивались не на фоне монотерапии ГК, а при ее совместном назначении с другими препаратами, в частности с диуретиками [63]. В клинических исследованиях ГК+ЭФ и ГК+УДХК таких НЯ зарегистрировано не было; в пострегистрационном периоде описан только один случай мышечных судорог на фоне внутривенного введения ГК+ЭФ.

В ряде публикаций было высказано предположение о связи нарушений со стороны мочевыделительной системы – появления скрытой крови в моче, развития острой почечной недостаточности – с приемом ГК [28, 41, 45]. В клинических исследованиях и в ходе пострегистрационного изучения безопасности отечественных препаратов ГК эти НЯ не наблюдались.

Некоторые авторы предполагают влияние ГК на состояние нервной системы и ее возможность стать причиной головной боли, головокружения, парестезий, паралича, преходящего снижения остроты зрения [31, 38, 40, 41, 45, 54]. Редкие случаи головной боли и головокружения отмечались и в клинических исследованиях, и при пострегистрационном изучении безопасности отечественных препаратов ГК. Другие, более серьезные НЯ со стороны нервной системы отмечены не были.

Есть несколько работ, где после внутривенного введения ГК были описаны гриппоподобные симптомы или повышенная утомляемость [38, 39, 54]. Несколько таких случаев было зафиксировано и для ГК+ЭФ. Однако сложно утверждать, является ли это следствием иммуномодулирующего действия ГК, индивидуальной гиперчувствительности или других факторов.

Иногда отмечались боль или образование гематомы в месте введения препарата ГК в парентеральной лекарственной форме [38, 39, 54]. Для отечественных препаратов это не было характерным, в связи с более оптимальным составом вспомогательных веществ и высоким качеством выполнения манипуляции медицинским персоналом.

Рядом авторов была выдвинута гипотеза, что из-за структурного сходства со стероидными гормонами ГК может угнетать синтез тестостерона [31]. В подтверждение были приведены результаты одного неконтролируемого исследования на малой выборке пациентов (25 здоровых добровольцев), где соответствующий эффект был продемонстрирован на фоне ежедневного приема ГК в дозе 500 мг [35]. Однако в более крупном исследовании, в котором пациенты принимали препарат в меньшей дозе, сопоставимой с российскими препаратами ГК в пероральной лекарственной форме, влияние на уровень тестостерона не было [64]. Это позволяет оценить способность ГК снижать концентрацию тестостерона по крайней мере как спорную, а соответствующие данные как противоречивые. Сомнения в правомочности таких опасений подтверждает и то, что, несмотря

на химическую структуру, ГК обладает минимальной связывающей способностью с рецепторами андрогенов и эстрогенов [28]. А тот факт, что ни в одном клиническом исследовании ГК+ЭФ и ГК+УДХК, а также в ходе пострегистрационного изучения безопасности влияния на либидо и уровень тестостерона не отмечалось, позволяет говорить о неприменимости к ним этих рисков. Еще одним сомнительным предположением представляется возможность развития или усугубления у пациентов с заболеваниями печени на фоне применения ГК портальной гипертензии, обусловленной наличием у ГК псевдоминералокортикоидного действия [65, 66]. Важно заметить, что псевдоальдостеронизм – это не результат любого назначения ГК, а, как правило, следствие ее длительного применения в больших дозах. Ни в одном клиническом исследовании с участием пациентов с заболеваниями печени на разных стадиях, включая цирроз, проведенных в России и за рубежом, а также в ходе пострегистрационного изучения безопасности отечественных препаратов ГК случаев портальной гипертензии зафиксировано не было.

В связи с регистрацией препарата, включающего комбинацию ГК+УДХК, показанного в том числе при заболеваниях желчевыводящих путей, встал вопрос о влиянии ГК на реологию желчи. Вопрос положительного влияния не лишен основания, но требует дальнейшего изучения. Вместе с тем ухудшения реологических свойств желчи не было отмечено ни в одном клиническом исследовании ГК+ЭФ и ГК+УДХК, включая исследования с участием пациентов с заболеваниями желчевыводящих путей. Не было их зарегистрировано и в ходе пострегистрационного изучения безопасности ГК+ЭФ.

Применение при беременности

Так как на фоне ГК возможны развитие псевдоальдостеронизма и задержка жидкости в организме, ее противопоказано назначать при беременности [44]. Что касается данных о влиянии ГК на репродуктивную систему, то они противоречивы. С одной стороны, есть мнение, что ГК может обладать абортивной активностью [44, 45], с другой – допускается возможность применения ГК и в период беременности, и во время грудного вскармливания на основании того, что негативное влияние на плод и ребенка возможно только при приеме очень больших доз [28, 31]. В свою очередь, в исследованиях FDA ни тератогенного действия ГК [31], ни мутагенного [28] отмечено не было. В любом случае назначение препаратов ГК, зарегистрированных в РФ, при беременности, а также у детей до 12 лет противопоказано, хотя в литературе и описан небольшой опыт их безопасного применения в детской популяции.

Лекарственные взаимодействия

В экспериментальных работах была продемонстрирована способность ГК вызывать индукцию *CYP3A*, в меньшей степени – *CYP2B1* и *CYP1A2*. Высказано предположение, что потенциально она может ускорять метаболизм совместно назначаемых препаратов – варфарина, парацетамола, глюкокортикоидов, оральных контрацептивов [28, 29, 31, 44, 45]. Обсуждается воз-

можность усиления на фоне ГК побочных действий пероральных контрацептивов, дигоксина, петлевых и тиазидных диуретиков, метотрексата [28, 29, 31]. Однако стоит заметить, что данные о ее влиянии на активность ферментов системы цитохрома P450 неоднозначны и наиболее вероятно, что оно возможно только при длительном приеме крайне высоких доз [31].

В литературе имеются отдельные сообщения о развитии псевдоальдостеронизма при совместном назначении ГК с цилостазолом [29, 67] и гидрохлортиазидом [50]; гипокалиемии – при совместном назначении с инсулином [68]; миалгии и рабдомиолиза – с симвастатином и ловастатином; АГ – с блокаторами кальциевых каналов [69]. Есть данные, что слаботельные средства, а также метронидазол в комбинации с амоксициллином или кларитромицином могут угнетать всасывание ГК. Циметидин и аналогичные ему блокаторы цитохромов P450 способны уменьшать площадь под фармакокинетической кривой ГК [31]. Указано, что ГК может снижать эффективность антигипертензивных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II [31, 70]. Однако все эти риски носят несистемный характер, подтверждения их возникновения в отношении ГК+ЭФ и ГК+УДХК нет, а исследований на эту тему не было найдено. Поэтому данную информацию на текущем этапе можно оценивать в качестве предмета для изучения и дальнейшего наблюдения. Конкретные рекомендации в отношении предупредительных мер, касающихся применения препаратов ГК совместно с другими лекарственными средствами, пока давать преждевременно.

Заключение

Проведена комплексная оценка безопасности фиксированных комбинаций ГК+ЭФ в пероральной и парентеральной лекарственных формах, а также ГК+УДХК в пероральной лекарственной форме, зарегистрированных в РФ. Проведен критический анализ совокупности данных клинических исследований и пострегистрационного изучения безопасности, включивших в общей сложности более 1,3 млн случаев назначений, а также научной литературы по теме исследования. Было установлено, что ГК является практически безопасным веществом, не обладает острой токсичностью, мутагенным, канцерогенным и тератогенным действиями, а также потенциалом для развития лекарственной зависимости. Развитие псевдоальдостеронизма возможно при субхроническом и хроническом воздействии. По результатам проведенных клинических исследований, где изучали безопасность фиксированных комбинаций ГК, зарегистрированных в РФ, общая частота НЯ оказалась низкой, составив 1,4% для комбинации с ЭФ и 10,6% – для комбинации с УДХК при суточной дозе ГК от 52,5 до 210 мг при пероральном введении и от 200 до 400 мг – при внутривенном введении. Преобладающими являются НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи, реже отмечаются НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. Клинически значимые лекарственные взаимодействия описаны не были. Отечественные пре-

параты с ГК продемонстрировали лучшую безопасность по сравнению с зарубежными аналогами, в частности в отношении возможности развития псевдоальдостеронизма, что связано в первую очередь с дозировкой, рекомендуемой схемой назначения, а также наличием лекарственной формы для перорального введения. В целом их профиль безопасности и соотношение «риск – польза» можно оценить как благоприятные. ☉

Литература

1. Постановление правительства Российской Федерации от 15.04.2014 № 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации “Развитие медицинской и фармацевтической промышленности”» (с изм. от 31.03.2021).
2. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации» (ред. от 13.07.2021).
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25 (6): 31–41.
4. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 8 (1): 31–38.
5. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
6. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 3: 3–11.
7. Ковалев О.Б., Чередниченко Т.В. Комбинированная терапия хронических вирусных гепатитов у детей. Детские инфекции. 2003; 1: 13–16.
8. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л., Ипатова О.М. и др. Применение фосфолипидного гепатопротекторного препарата Фосфоглив у больных псориазическим артритом (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2004; 3: 40–44.
9. Орлов Е.В., Коннов П.Е., Котельникова Е.В. Оценка эффективности применения препарата Фосфоглив в комплексной терапии больных псориазом. Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2010; 4: 8–12.
10. Филimonkova Н.Н., Воробьева Ю.В., Топычанова Е.П. Гепатопротекторы и пиритион цинка в комплексной терапии больных псориазом. Клиническая дерматология и венерология. 2013; 5: 68–71.
11. Силивончик Н.Н. Комбинированные препараты эссенциальных фосфолипидов и глицирризинатов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Здоровоохранение. 2015; 10: 51–57.
12. Абдумаджидова Ш.У., Иноятова Ф.И., Арипов О.А. и др. Комбинированная терапия вифероном и фосфогливом при хроническом гепатите D у детей. Детские инфекции. 2007; 4: 44–47.
13. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом. Лечебное дело. 2009; 3: 66–74.
14. Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. Лечебное дело. 2018; 2: 74–84.
15. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003; 1: 35–39.
16. Учайкин В.Ф., Арчаков А.И., Ковалев О.Б. и др. Применение нового отечественного гепатопротектора с противовирусной активностью – Фосфоглива в России. Детские инфекции. 2009; 3: 36–40.
17. Ситников И.Г., Рыжкина А.В., Бохонов М.С. Особенности нарушений липидного обмена и их коррекция препаратом Фосфоглив при хроническом гепатите С. Клиническая медицина. 2009; 1: 54–56.
18. Ситников И.Г., Рыжкина А.В., Бохонов М.С. Оптимизация терапии хронического гепатита С, протекающего с жировым поражением печени. Инфекционные болезни. 2010; 8 (2): 22–26.
19. Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014; 4: 3–9.
20. Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011; 2: 15–22.
21. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О. и др. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при лечении больных с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (3): 57–68.
22. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (2): 34–43.
23. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т. и др. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. 2018; 21: 18–22.

24. Мехтиев С.Н., Захаренко С.М., Зиновьева Е.Н. Жировой гепатоз: факторы риска и перспективы терапии. Лечение и профилактика. 2012; 2 (3): 6–11.
25. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. Медицинский совет. 2020; 15: 54–64.
26. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М. и др. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. Медицинский совет. 2021; 5: 102–110.
27. Ипагова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применения в клинике. Под ред. А.И. Арчакова. М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005.
28. Andel van I, Werken van de G., Wolterink van de G., et al. The health and addiction risk of the glycyrrhizic acid component of liquorice root used in tobacco products. RIVM report 340630001/2003.
29. Li Jian-yuan, Cao Hong-yan, Liu Ping, et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: literature review. BioMed Research International. 2014.
30. Фосфоглив. Периодический отчет по безопасности № 3. Отчетный период: 01.08.2015 – 31.03.2019. Дата финализации отчета: 12.11.2019.
31. Final report on the safety assessment of glycyrrhetic acid, potassium glycyrrhetinate, disodium succinoyl glycyrrhetinate, glyceryl glycyrrhetinate, glycyrrhetinyl stearate, stearyl glycyrrhetinate, glycyrrhizic acid, ammonium glycyrrhizate, dipotassium glycyrrhizate, disodium glycyrrhizate, trisodium glycyrrhizate, methyl glycyrrhizate, and potassium glycyrrhizinate. Int. J. Toxicol. 2007; 26 (2): 79–112.
32. Stormer F.C., Reistad R., Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice – evaluation of health hazard. Food Chem. Toxicol. 1993; 31: 303–312.
33. Mantani N., Oka H., Sahashi Y., et al. Relationship between incidence of pseudoaldosterinism and daily dose of Glycyrrhiza: Review of the literature. Kampo Med. 2015; 66 (3): 197–202.
34. Жаров С.Н., Лучшев В.И., Помазанов В.В. и др. Результаты применения препарата на основе глицирризиновой кислоты в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С. Инфекционные болезни. 2003; 1 (1): 70–74.
35. Armani D., Baninni G., Mattarello M. J. Licorice consumption and serum testosterone in healthy man. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003; 111 (6): 341–343.
36. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d1%84%d0%be%d1%81%d1%84%d0%be%d0%b3%d0%bb%d0%b8%d0%b2&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>.
37. Chande N., Laidlaw M., Adams P., et al. Yo Jyo Hen Shi Ko (YHK) improves transaminases in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a randomized pilot study. Dig. Dis. Sci. 2006; 51 (7): 1183–1189.
38. Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C., et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 14 (11): 1093–1099.
39. Orlent H., Hansen B.E., Willems M., et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. J. Hepatol. 2006; 45: 539–546.
40. Manns M.P., Wedemeyer H., Singer A., et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. J. Viral Hepat. 2012; 19: 537–546.
41. Chen H., Zheng F., Wang M., et al. Meta-analysis based on clinical rcts: the effect of molecular epimerism on the safety of glycyrrhizic acid. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2020.
42. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M., et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. Dig. Dis. Sci. 2006; 51 (3): 603–609.
43. Leskinen M.H., Hautaniemi E.J., Tahvanainen A.M., et al. Daily liquorice consumption for two weeks increases augmentation index and central systolic and diastolic blood pressure. PLoS One. 2014; 9 (8): 0105607.
44. Batiha G. El-S., Beshbishy A.M., El-Mleeh A., et al. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of glycyrrhiza glabra L. (Fabaceae). Biomolecules. 2020; 10: 10030352.
45. Asl M.N., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. Phytother. Res. 2008; 22: 709–724.
46. Mou K.H., Han D., Liu W.L., et al. Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo. Brazil. J. Med. Biol. Res. 2016; 49 (8).
47. Ren C.-A., Li Y.-X., Cui J.-Y., et al. Efficacy of glycyrrhizin combined with cyclosporine in the treatment of non-severe aplastic anemia. Chin. Med. J. 2013; 126 (11): 2083–2086.
48. Arase Y., Ikeda K., Murashima N., et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer. 1997; 79 (8): 1494–1500.
49. Van Uum S.H. Liquorice and hypertension. Neth. J. Med. 2005; 63 (4): 119–120.
50. Shah M., Williams C., Aggarwal A., Choudhry W.M. Licorice-related rhabdomyolysis: a big price for a sweet tooth. Clin. Nephrol. 2012; 77 (6): 491–495.
51. Lin S.H., Yang S.S., Chau T., et al. An unusual cause of hypokalemic paralysis: chronic licorice ingestion. Am. J. Med. Sci. 2003; 325 (3): 153–156.
52. Van Beers E.J., Stam J., van den Bergh W.M. Licorice consumption as a cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. Crit. Care. 2011; 15 (1): R64.
53. Yasui S., Fujiwara K., Tawada A., et al. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis. Dig. Dis. Sci. 2011; 56: 3638–3647.
54. Van Rossum T.G., Vulto A.G., Hop W.C., et al. Glycyrrhizin-induced reduction of alt in european patients with chronic hepatitis C. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96 (8): 2432–2437.

55. Маевская М.В. Особенности терапии неалкогольной жировой болезни печени у коморбидных пациентов. Медицинский совет. 2020; 21: 136–143.
56. Delacour H., Le Berre J.P., Servonnet A., et al. The old man and the syrup. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2011; 59 (6): 336–338.
57. Yasuda T., Hirasaki Y., Oguchi M., et al. Case of severe hypokalemia during emergency surgery caused by long-term administration of Shakuyaku-kanzo-to. *Masui*. 2011; 60 (2): 244–246.
58. Onishi A., Muto S., Homma S., et al. Pseudoaldosteronism with increased serum cortisol associated with pneumonia, hypouricemia, hypocalcemia, and hypophosphatemia. *Clin. Nephrol.* 2010; 74 (5): 403–408.
59. Yamamoto T., Hatanaka M., Matsuda J., et al. Clinical characteristics of five elderly patients with severe hypokalemia induced by glycyrrhizin derivatives. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2010; 52 (1): 80–85.
60. Stoving R.K., Lingqvist L.E., Bonde R.K., et al. Is glycyrrhizin sensitivity increased in anorexia nervosa and should licorice be avoided? Case report and review of the literature. *Nutrition*. 2011; 27 (7–8): 855–858.
61. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э. и др. Глицирризиновая кислота. *Биоорганическая химия*. 1997; 23 (9): 691–709.
62. Zenone T., Blanc Q. Rhabdomyolysis with major hypokalemia secondary to chronic glycyrrhizic acid ingestion. *Rev. Med. Interne*. 2009; 30 (1): 78–80.
63. Shintani S., Murase H., Tsukagoshi H., Shiigai T. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur. Neurol.* 1992; 32 (1): 44–51.
64. Sigurjonsdottir H.A., Axelson M., Johannsson G., et al. Licorice in moderate doses does not affect sex steroid hormones of biological importance although the effect differs between the genders. *Horm. Res.* 2006; 65: 106–110.
65. Kageyama Y., Suzuki H., Saruta T. Role of glucocorticoid in the development of glycyrrhizin-induced hypertension. *Clin. Exp. Hypertension*. 1994; 16 (6): 761–778.
66. Ishii M., Miyazaki Y., Yamamoto T., et al. A case of drug-induced ductopenia resulting in fatal biliary cirrhosis. *Liver*. 1993; 13 (4): 227–231.
67. Maeda Y., Inaba N., Aoyagi M., et al. Pseudoaldosteronism caused by combined administration of cilostazol and glycyrrhizin. *Intern. Med.* 2008; 47 (14): 1345–1348.
68. Fujiwara Y., Kikkawa R., Nakata K., et al. Hypokalemia and sodium retention in patients with diabetes and chronic hepatitis receiving insulin and glycyrrhizin. *Endocrinol. Jpn.* 1983; 30 (2): 243–249.
69. Li H.Y., Xu W., Su J., et al. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetic acid on cytochrome P450 3A activity. *Pharmacology*. 2010; 86 (5–6): 287–92.
70. Hanje A.J., Fortune B., Song M., et al. The use of selected nutrition supplements and complementary and alternative medicine in liver disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2006; 21: 255–272.

Analysis of the Safety of the Use of Glycyrrhizic Acid in Humans

S.V. Okovity, PhD, Prof.¹, I.G. Nikitin, PhD, Prof.²

¹ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Igor G. Nikitin, igor.nikitin.64@mail.ru

The target objectives of the State Program "Development of the Medical and Pharmaceutical Industry" and the Strategy for Drug Supply for the Population of the Russian Federation, as well as the epidemiologically determined need for a wide range of hepatoprotectors, require a study of their safety.

Objective. To study the safety of using domestic preparations of glycyrrhizic acid in humans in various dosage forms, with different routes of administration and administration regimens.

Material and methods. A generalized analysis of the results of 21 clinical studies was carried out, the tasks of which included the study of safety, as well as the results of safety studies in the post-registration period of observation (2015–2019) of domestic preparations of glycyrrhizic acid in oral and parenteral dosage forms for various prescription regimens. A total of 1,385,316 drug prescriptions were included in the analysis.

Parameters evaluated included the incidence of adverse events and the incidence of drug interactions. The results obtained were critically assessed taking into account the preclinical and clinical data of the scientific literature.

Results. It was found that glycyrrhizic acid is practically safe substance, does not have acute toxicity, mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects, as well as the potential for the development of drug dependence. Adverse events from the cardiovascular system are less common. No drug interactions have been reported. The overall frequency of adverse events, including cases of pseudoaldosteronism, is significantly lower than for foreign counterparts, which is associated with the selected dosage and prescription regimens, as well as the widespread use of oral dosage forms.

Conclusion. Domestic preparations of glycyrrhizic acid are characterized by a favorable safety profile and a risk-benefit ratio.

Key words: hepatoprotectors, glycyrrhizic acid, safety, adverse events, pseudoaldosteronism, drug interactions



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

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Национальный
медицинский
исследовательский
центр нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко,
Москва

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта

А.В. Петроковская^{1,2}, О.В. Гильванова¹, Д.А. Дегтерев, к.м.н.¹,
Е.С. Макашова^{1,3}

Адрес для переписки: Анастасия Владимировна Петроковская, a.v.petrokovskaia@gmail.com

Для цитирования: Петроковская А.В., Гильванова О.В., Дегтерев Д.А., Макашова Е.С. Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 104–107.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-104-107

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развивается как результат перекрестных иммунных реакций на антигены опухоли и компоненты нервной ткани и проявляется поражением вегетативной нервной системы. Клиническая картина характеризуется повторяющимися эпизодами боли в животе, метеоризмом, констипацией и рвотой без признаков механической непроходимости. Чаще всего паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ ассоциирована с мелкоклеточным раком легкого и антинейрональными anti-Hu-антителами. Зачастую паранеопластические неврологические синдромы предшествуют симптомам, связанным с первичной опухолью. Следовательно, раннее распознавание синдрома имеет первостепенное значение для своевременного обследования и лечения.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, псевдообструкция ЖКТ, анти-Hu-антитела

Введение

Паранеопластическая псевдообструкция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характеризуется такими симптомами и признаками, как рецидивирующие эпизоды боли в животе, метеоризм, констипация и рвота без признаков механической непроходимости [1]. Псевдообструкция ЖКТ возникает из-за дисфункции нейронов ауэрбахова сплетения и может возникать в сочетании с другими признаками поражения вегетативной нервной системы, а также сенсорной нейронопатией или энцефаломиелитом. Паранеопластический синдром развивается как результат перекрестных иммунных реакций на антигены опухоли и компоненты нервной ткани и проявляется поражением вегетативной нерв-

ной системы. Идентификация антинейрональных антител подтверждает паранеопластическое происхождение [2–4]. Чаще всего паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ ассоциирована с мелкоклеточным раком легкого и антинейрональными anti-Hu-антителами [5–9].

Материал и методы

Проведен поиск исследований, касающихся паранеопластической псевдообструкции ЖКТ, связанной с anti-Hu-, anti-Ri-, anti-VGKC-, anti-VGCC- и anti-gAChR-антителами. В настоящем обзоре представлены данные, касающиеся клинических проявлений синдрома, методов диагностики, а также вариантов терапии паранеопластической псевдообструкции ЖКТ.

Аутоиммунные механизмы паранеопластической псевдообструкции ЖКТ

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) развиваются в результате иммуноопосредованных механизмов, в основе которых лежит перекрестная иммунная реакция на антигены, экспрессируемые опухолью, и компоненты нервной системы [2, 5, 10]. Клинические исследования показывают, что отдельные фенотипы ПНС связаны с определенными типами злокачественных новообразований и могут быть связаны с конкретными антителами [5].

Псевдообструкция ЖКТ может быть ассоциирована с антителами к ядру нейрона первого типа (anti-Hu, ранее ANNA-1), к ядру нейрона второго типа (anti-Ri, ранее ANNA-2), потенциал-зависимым калиевым каналам (anti-VGKC), потенциал-зависимым кальциевым каналам (anti-VGCC) и антителам к ацетилхолиновым рецепторам (anti-gAChR) [3–5].

По современной классификации ПНС выделяют антинейрональные антитела высокого риска (> 70% случаев с онкологическим образованием), из ассоциированных с псевдообструкцией ЖКТ к ним относят anti-Hu- и anti-Ri-антитела. К антителам среднего риска (30–70% ассоциированы с онкологическим образованием) относят anti-VGCC [5]. В непаранеопластических случаях чаще обнаруживаются антитела к ацетилхолиновому рецептору [11].

Антинейрональные антитела являются важными биомаркерами ПНС. Золотым стандартом диагностики считают методы иммуногистохимии и иммунофлуоресценции на тканевых препаратах лабораторных животных с последующим подтверждением с помощью Вестерн-иммуноблота с рекомбинантными белками (для антител к внутриклеточным антигенам) [12, 13]. Чувствительность и специфичность анализа сыворотки крови и цереброспинальной жидкости зависят от типа антител, в связи с чем рекомендуется проводить тестирование как в сыворотке, так и в ликворе [5, 13].

Псевдообструкция ЖКТ, ассоциированная с anti-Hu-антителами

Согласно данным литературы, большинство случаев псевдообструкции ЖКТ связаны с anti-Hu-антителами, нацеленными на РНК-связывающий белок (HuD), экспрессируемый в нейронах центральной, периферической соматической и вегетативной нервной системы [5, 13, 14]. Экспрессия антигена HuD во всей нервной системе объясняет многообразие клинических проявлений, обусловленное поражением спинного мозга, мозжечка, ствола мозга, спинальных ганглиев и сплетения Ауэрбаха. У данной группы пациентов помимо дисфункции вегетативной нервной системы могут быть проявления других ПНС [5, 13].

Псевдообструкция ЖКТ возникает из-за поражения нейронов вегетативной нервной системы, мышечно-кишечного сплетения и интерстициальных клеток Кахала [15, 16]. Это подтверждают гистологические исследования стенки кишки, демонстрируя увеличение доли аргирофильных нейронов, внутриядерные включения и фиброз, а также инфильтрацию мышечно-кишечного сплетения лимфоцитарными или плазматическими клетками [15].

Клиническая картина

Псевдообструкция ЖКТ относится к паранеопластическим неврологическим синдромам и, согласно данным последней классификации, включена в «фенотип высокого риска», ранее «классический ПНС» [5]. В этих фенотипах злокачественное новообразование является основным триггером развития синдрома, в связи с чем при диагностике псевдообструкции ЖКТ рекомендуется проведение онкопоиска и анализа на антинейрональные антитела [5].

Основные клинические проявления включают снижение массы тела, тошноту, рвоту, раннее насыщение, боль в животе, дисфагию, метеоризм, констипацию без признаков механической непроходимости [3, 17]. Как правило, симптомы возникают остро и быстро прогрессируют в течение нескольких недель [1, 3].

Паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ может проявляться в сочетании с другими неврологическими синдромами, такими как энцефаломиелит, быстро прогрессирующий мозжечковый синдром, сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта – Итона или признаками поражения вегетативной нервной системы (аритмия или дыхательная недостаточность у пациентов с anti-Ri-антителами) [3, 5, 18, 19].

Для изучения моторики в исследованиях использовали манометрию [20]. У пациентов с паранеопластической псевдообструкцией ЖКТ выявляют признаки нейропатии, характеризующейся нормальной амплитудой и сниженной частотой или некоординированной активностью сокращений кишки. Проведение пищевой манометрии также позволило выявить отклонения от нормы у 80% пациентов [1].

Лечение

В настоящее время выделяют следующие основные подходы в лечении ПНС: симптоматическая терапия, лечение онкологического образования и иммуносупрессивная терапия. Симптоматическое лечение назначается с целью улучшения качества жизни пациента [21]. Ключевым моментом терапии ПНС являются ранняя диагностика онкологического образования и соответствующее незамедлительное лечение. Эффективная своевременная противоопухолевая терапия может привести к снижению симпто-

мов ПНС за счет уменьшения презентации антигенов опухолью и продукции антител [10, 22]. На сегодняшний день отсутствуют крупные рандомизированные клинические испытания, подтверждающие эффективность иммуносупрессивной терапии. Основные подходы основаны на предполагаемом патогенезе ПНС и клиническом опыте.

В качестве препаратов первой линии назначают пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в сутки в течение 3–7 дней, введение повторяют ежемесячно [23]. Также используют внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) в дозе 2 г/кг на курс (2–5 дней) [24, 25].

ВВИГ противопоказаны пациентам с дефицитом IgA, тяжелой почечной недостаточностью и должны назначаться с осторожностью пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, повышенным риском тромбообразования [26]. Другим вариантом терапии является плазмаферез (3–5 сеансов на курс) [27]. Основными ограничениями являются повышенный риск кровотечения и необходимость установки центрального катетера с сопутствующими рисками [27].

При неэффективности терапии назначают цитостатические препараты, такие как азатиоприн (в суточной дозе 2–3 мг/кг), микофенолата мофетил (2000 мг/сут) [28] и циклофосфамид (600–1000 мг/м² внутривенно, ежемесячно) [27]. Ритуксимаб менее токсичен, чем циклофосфамид, однако эффективность его значительно ниже, особенно в случае выявления внутриклеточных антител. Назначается в дозе 375 мг/м²

еженедельно в течение месяца или 1000 мг с интервалом в две недели [27]. В серии клинических случаев продемонстрирована положительная динамика у резистентных пациентов в ответ на терапию ингибиторами протеасом (бортезомиб, тоцилизумаб) [28, 29].

Заключение

Паранеопластическая псевдообструкция ЖКТ – редкое заболевание ЖКТ, характеризующееся нарушением моторики, сходное с механической непроходимостью, при отсутствии органической обструкции. Наличие других неврологических симптомов также может свидетельствовать в пользу паранеопластического генеза. Наиболее частым злокачественным новообразованием при данном синдроме является мелкоклеточный рак легкого [19, 30]. Также с псевдообструкцией ЖКТ могут быть ассоциированы лимфома Ходжкина, тимома, рак яичников и рак молочной железы [3, 5], в связи с чем требуется проведение широкого спектра радиологических и лабораторных исследований для выявления злокачественного новообразования и своевременной инициации лечения [3,5]. Рекомендовано проводить исследование на антинейрональные антитела как в сыворотке крови, так и в цереброспинальной жидкости для подтверждения аутоиммунного характера поражения ЖКТ и обоснования назначения иммуномодулирующей терапии. ☉

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lee H.-R., Lennon V.A., Camilleri M., Prather C.M. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 373–379.
2. Vogrig A., Gigli G.L., Segatti S., et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J. Neurol.* 2020; 267: 26–35.
3. Lorusso L., Hart I.K., Ferrari D., et al. Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun. Rev.* 2007; 6: 162–168.
4. Rossi S., Merli E., Rinaldi R., et al. Paraneoplastic vs. non-paraneoplastic anti-Hu associated dysmotility: a case series and literature review. *J. Neurol.* 2022; 269: 1182–94.
5. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *neuro. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2021; 8: e1014.
6. Condom E., Vidal A., Rota R., et al. Paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction associated with high titres of Hu autoantibodies. *Virchows. Arch. a Pathol. Anat. Histopathol.* 1993; 423: 507–511.
7. Lennon V.A., Sas D.F., Busk M.F., et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology.* 1991; 100: 137–42.
8. Chu G., Wilson P.C., Carter C.D., et al. Intestinal pseudo-obstruction, type 1 anti-neuronal nuclear antibodies and small-cell carcinoma of the lung. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1993; 8: 604–606.
9. Chinn J.S., Schuffler M.D. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology.* 1988; 95: 1279–1286.
10. Grativol R.S., Cavalcante W.C.P., Castro L.H.M., et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr. Oncol. Rep.* 2018; 20 (11): 92.
11. Li Y., Jammoul A., Mente K., et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve.* 2015; 52: 386–391.

12. Vogrig A., Bernardini A., Gigli G.L., et al. Stroke-like presentation of paraneoplastic cerebellar degeneration: a single-center experience and review of the literature. *Cerebellum*. 2019; 18: 976–982.
13. Binks S., Uy C., Honnorat J., Irani S.R. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract. Neurol*. 2022; 22: 19–31.
14. Perrone-Bizzozero N., Bolognani F. Role of HuD and other RNA-binding proteins in neural development and plasticity. *J. Neurosci. Res*. 2002; 68: 121–126.
15. Panganamamula K.V., Parkman H.P. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2005; 8: 3–11.
16. De Giorgio R., Sarnelli G., Corinaldesi R., Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut*. 2004; 53: 1549–1552.
17. Nakane S., Mukaino A., Ihara E., Ogawa Y. Autoimmune gastrointestinal dysmotility: the interface between clinical immunology and neurogastroenterology. *Immunol. Med*. 2021; 44 (2): 74–85.
18. Simard C., Vogrig A., Joubert B., et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2020; 7 (3): e699.
19. Graus F., Keime-Guibert F., Reñe R., et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain*. 2001; 124: 1138–1148.
20. Menys A., Butt S., Emmanuel A., et al. Comparative quantitative assessment of global small bowel motility using magnetic resonance imaging in chronic intestinal pseudo-obstruction and healthy controls. *Neurogastroenterol. Motil*. 2016; 28: 376–383.
21. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13: 682–690.
22. Rosenfeld M.R., Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin. Neurol*. 2010; 30: 320–331.
23. Graus F., Titulaer M.J., Balu R., et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 391–404.
24. Shibata T., Oishi T., Fukuoka Y., et al. Potential effect of intravenous immunoglobulin against paraneoplastic cerebellar degeneration in progressive ovarian cancer. *Gynecol. Oncol. Rep*. 2020; 34: 100649.
25. Titulaer M.J., McCracken L., Gabilondo I., et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 157–165.
26. Guo Y., Tian X., Wang X., Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front. Immunol*. 2018; 9:1299.
27. Abboud H., Probasco J., Irani S.R., et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021; 92: 897–907.
28. Hadjivassiliou M., Grunewald R.A., Shanmugarajah P.D., et al. Treatment of primary autoimmune cerebellar ataxia with mycophenolate. *Cerebellum*. 2020; 19: 680–684.
29. Scheibe F., Prüss H., Mengel A.M., et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2017; 88: 366–370.
30. Schuffler M.D., Baird H.W., Fleming C.R., et al. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. A paraneoplastic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Ann. Intern. Med*. 1983; 98: 129–134.

Paraneoplastic Gastrointestinal Pseudo-obstruction

A.V. Petrokovskaya^{1,2}, O.V. Gilvanova¹, D.A. Degterev, PhD¹, E.S. Makashova^{1,3}

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery

Contact person: Anastasia V. Petrokovskaya, a.v.petrokovskaia@gmail.com

Paraneoplastic gastrointestinal pseudo-obstruction are remote effects of cancer with an immune-mediated pathogenesis of cross-reactions to tumor antigens and components of the nervous tissue and manifests itself as a lesion of the autonomic nervous system. The clinical picture is characterized by recurrent episodes of abdominal pain, distension, constipation, and vomiting, without evidence of mechanical obstruction.

Paraneoplastic gastrointestinal pseudo-obstruction is most commonly associated with small cell lung cancer and antineuronal anti-Hu antibodies. It is worth noting that often paraneoplastic neurological syndromes precede symptoms associated with the primary tumor. Therefore, early recognition of the syndrome is of paramount importance for timely evaluation and treatment.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, pseudo-obstruction of the gastrointestinal tract, anti-Hu antibodies



¹ Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова, Москва

² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

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

Диетологические аспекты развития и лечения дивертикулярной болезни

Т.Л. Пилат, д.м.н.¹, О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.²,
Л.Б. Лазебник, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Татьяна Львовна Пилат, tpilat@leovit.ru

Для цитирования: Пилат Т.Л., Минушкин О.Н., Лазебник Л.Б. Диетологические аспекты развития и лечения дивертикулярной болезни. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 108–120.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-18-8-108-120

Обзор литературы посвящен значению нутритивной поддержки в терапии и профилактике дивертикулярной болезни (ДБ) кишечника. В статье приведены современные данные о механизмах развития ДБ, факторах риска ее формирования. Описана роль диетических нарушений при заболевании, значение таких нарушений питания, как недостаток в рационе пищевых волокон, избыточное потребление красного мяса, чрезмерное потребление алкоголя и курение. Подробно описаны изменения в микробиоценозе кишечника, способствующие развитию дисбактериоза и приводящие к воспалительным изменениям, нарушению иммунных функций кишечника, в сопровождении с выраженной интоксикацией организма. Особое место в статье уделено принципам диетической поддержки пациентов с ДБ, необходимость которой обусловлена интоксикацией организма, нарушениями в микробиоценозе, пищевыми микронутриентными дефицитами и др. Приведены подробные данные об основных компонентах продуктов питания, играющих ключевую роль в профилактике и лечении пациентов с ДБ. Специальный раздел статьи посвящен вопросам применения и эффективности специализированных диетических продуктов лечебно-профилактического питания отечественного производства (ООО «ЛЕОВИТ нутрио») и особенностям их применения при ДБ. Авторы приводят информацию о составе диетических продуктов, их детоксикационной, противовоспалительной, антиоксидантной, иммуностропной и других активностях, которые лежат в основе клинической эффективности. Дано подробное описание положительных свойств отечественного питания при ДБ, в частности благодаря насыщению рациона питания пищевыми волокнами, обеспечению оптимальной пищевой и энергетической ценности рациона, устранению пищевых микронутриентных дефицитов, что способствует улучшению детоксикационной функции печени и восстановлению кишечного микробиоценоза. В статье приведены подробные практические рекомендации по применению специализированных диетических продуктов питания при ДБ.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, факторы риска, пищевые волокна, микронутриентная недостаточность, специализированные диетические продукты питания, рационы питания

Дивертикулярная болезнь (ДБ) толстой кишки представляет собой морфокулярное заболевание, морфологическим субстратом которого являются дивертикулы кишечной стенки, а функциональные расстройства формируют симптомокомплекс с последующими вариантами течения болезни [1].

ДБ является очень распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в настоящее время и в основном встречается у лиц пожилого возраста, причем чаще болеют женщины [2]. Дивертикулез может быть врожденным и приобретенным. Наиболее часто встречается приобретенный дивертикулез, который, в свою очередь, может быть:

- пульсационным (появляется вследствие воздействия высокого внутриклеточного давления на измененную стенку кишечника);
- тракционным (возникает при спаечном процессе вследствие тяги на стенку кишечника извне);
- ложным (образуется вследствие выпячивания слизистой оболочки и подслизистой основы через дефект мышечной оболочки стенки кишки) [3].

Факторы риска развития дивертикулярной болезни, связанные с питанием

Приобретенная ДБ ассоциируется с западным образом жизни из-за значительных изменений в структуре питания и образе жизни, возникших в последние годы. Фактически это подтверждается и данными о распространенности ДБ в странах Африки – ДБ в этих странах встречается лишь у 4% населения, что, вероятно, связано с употреблением продуктов с низким содержанием жиров [4–6]. В то же время в странах Азии распространенность ДБ составляет от 8 до 25% [7].

N.S. Painter и D.P. Burkitt [8] впервые предположили, что ДБ является расстройством, которое можно предотвратить изменением характера диеты. Их теория основана на предположении, что пищевые волокна влияют на время прохождения пищи через кишечник и массу стула. В частности, они проанализировали более 1200 человек из Великобритании и сельских районов Уганды и пришли к выводу, что западная диета с низким содержанием клетчатки приводит к уменьшению объема стула и более длительному времени его транзита в кишечнике, что может способствовать повышению внутрипросветного давления и, следовательно, формированию дивертикулярной грыжи [9]. В последующем было установлено, что ДБ действительно связана в первую очередь с диетой с низким содержанием клетчатки, что обусловлено недостатком в рационе питания фруктов, овощей, цельного зерна и бобовых при высоком содержании продуктов животного происхождения и/или рафинированных продуктов. Таким образом, клетчатка обязательно должна присутствовать в диете для больных дивертикулезом и ее недостаток способствует формированию дивертикулов [10]. Ранее существовало мнение, что некоторые продукты (орехи, семена, кукуруза и др.) при попадании в дивертикул могут повредить слизистую оболочку и вызвать воспаление или кровотечение. Однако эта точка зрения не получила объективного подтверждения. Более того, в одном из крупных исследований, включавшем 47 228 мужчин в возрасте 40–75 лет [11], было установлено отсутствие риска развития дивертикулита при потреблении орехов, кукурузы и попкорна. Более того, исследователи показали, что их потребление даже уменьшало риск развития указанной патологии. Клетчатка может препятствовать перфорации толстой кишки вследствие увеличения объема стула и сокращения времени прохождения фекалий благодаря снижению давления на сегмент толстой кишки. Кроме того, клетчатка благотворно влияет на микробиом кишечника и уменьшает воспаление. Люди, потребляющие большое количество нерастворимой клетчатки (например, пшеничных отрубей,

бобовых, кожицы фруктов, орехов, семян), имеют примерно на 40% меньший риск ДБ по сравнению с теми, кто потребляет меньшее количество пищевых волокон [12].

Это получило подтверждение и в проспективном исследовании с участием 43 881 мужчины, в котором показано, что диета с высоким содержанием растворимой клетчатки снижает риск развития ДБ [13]. В последующем исследовании, проведенном на большой группе лиц (47 033), оценивали связь между вегетарианской диетой и предположением о роли пищевых волокон в снижении риска развития ДБ [13]. Выявлено, что после длительного наблюдения в течение 11,5 лет у вегетарианцев было отмечено выраженное снижение риска развития ДБ (на 30%) по сравнению с лицами, потребляющими мясо. Кроме того, у лиц, потребляющих более 25 г клетчатки в день, риск госпитализации снижается примерно на 40% по сравнению с лицами, потребляющими менее 14 г клетчатки в день [14]. В совокупности эти данные свидетельствовали о защитной роли клетчатки в развитии ДБ. Тем не менее связь между потреблением клетчатки и ДБ все еще остается спорной. Так, в одном из исследований с участием 2104 человек, в противоположность доминирующей точке зрения о пользе потребления клетчатки, было продемонстрировано, что диета с высоким содержанием клетчатки была связана даже с более высокой распространенностью дивертикулеза. Исследование показало отсутствие связи между запорами, связанными с диетой с низким содержанием клетчатки, и риском развития дивертикулеза. В частности, у субъектов с менее чем семью дефекациями в неделю по сравнению с субъектами с семью дефекациями в неделю был снижен риск развития дивертикулеза. Кроме того, наличие твердого стула было связано и со сниженным риском формирования дивертикулеза, и, таким образом, авторы пришли к выводу об отсутствии связи между количеством потребляемых пищевых волокон и дивертикулезом [15]. Однако подобные результаты единичны, и в большинстве случаев более значимы данные о положительной роли пищевых волокон в профилактике ДБ.

Через кишечную микробиоту опосредуется положительное действие волокон на человека, так как пищевые волокна способствуют увеличению микробного разнообразия вследствие продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые влияют на иммунную систему хозяина, а также на слизистый барьер [16–18]. А КЦЖК, продуцируемые анаэробными кишечными бактериями, являются основным продуктом микробной ферментации углеводов, жиров и белков вследствие сахаролитической ферментации неперевариваемых и адсорбирующихся в тонком кишечнике сложных углеводов (например, фруктоолигосахаридов, сахарных спиртов, резистентного крахмала, инулина и полисахаридов из клеточных стенок растений). Несмотря на существование противоречивых наблюдений о роли клетчатки, известные эксперты европейских диетологических организаций, а также Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) рекомендуют высококачественную диету (с высоким

содержанием клетчатки из фруктов, овощей, цельного зерна и бобовых и с низким содержанием красного мяса) с целью снижения риска рецидива ДБ [19].

Несмотря на то что люди, придерживающиеся вегетарианской диеты, обычно потребляют больше клетчатки и имеют более низкий риск развития ДБ, формирование болезни зависит не только от потребления клетчатки, но и от других механизмов [20]. Так, установлена значительная корреляция между потреблением красного мяса и развитием ДБ, хотя зависимости «доза – ответ» в этом исследовании обнаружено не было [9].

Соблюдение диеты с низким содержанием клетчатки и высоким содержанием мяса приводит к трехкратному увеличению риска развития ДБ [9]. В другом исследовании установлено, что у людей, употребляющих в пищу большое количество мяса, риск развития правостороннего дивертикулеза на 58% выше, чем у лиц, употребляющих небольшое количество мяса [21]. Фактором наибольшего риска, возможно, является приготовление необработанного мяса с использованием более высоких температур, а также вследствие попадания недостаточно переваренных кусков мяса в толстый кишечник. Вместе с тем имеются и противоположные данные о роли избыточного потребления мяса в развитии ДБ. Так, в исследовании А.Ф. Реегу и соавт. [22] не было обнаружено связи между потреблением красного мяса и ДБ.

Важную роль в профилактике дивертикулита играет поддержание нормальной массы тела. Когортные исследования показали линейное увеличение риска развития дивертикулита при индексе массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м^2 [23, 24]. Проспективное исследование с участием 623 пациентов показало, что ожирение увеличивает риск дивертикулеза у женщин, но не у мужчин [25]. Кроме этого, ожирение является фактором риска развития дивертикулита из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов жировой ткани [26, 27].

Диета и образ жизни являются ключевыми факторами патофизиологии ДБ, и эти факторы, наряду с ожирением и другими метаболическими нарушениями, тесно связаны с составом кишечной микробиоты [28]. Во многих исследованиях показано, что западноевропейские диеты, а также ожирение связаны с уменьшением микробного разнообразия и изменением микробного состава [9, 29, 30–32].

Среди других факторов риска следует отметить злоупотребление алкоголем и курение. В исследовании «случай – контроль» с участием 2164 пациентов, в том числе 542 пациентов с бессимптомным дивертикулезом, которым была выполнена колоноскопия, было показано, что употребление алкоголя и курение являются факторами риска развития дивертикулеза. Кроме того, эти два фактора риска способствовали формированию преимущественно правосторонних и двусторонних дивертикулов [33].

В большом проспективном исследовании, проводившемся в течение десяти лет в Японии, оценивали 16 возможных факторов риска у 3327 бессимптомных пациентов, прошедших колоноскопию, из общей популяции. В результате показана значительно более выраженная корреляция между дивертикулезом и некоторыми факторами,

связанными с нездоровым образом жизни, включая курение, употребление алкоголя и резкое увеличение веса во взрослом возрасте [34].

Однако основополагающие патологические механизмы, способствующие формированию дивертикулов толстой кишки, остаются до конца не ясными. Наиболее вероятным является возникновение заболевания в результате воздействия совокупности факторов: особенностей диеты, состава кишечной микрофлоры, генетической предрасположенности, аномальной подвижности толстой кишки, наличия микроскопических воспалительных изменений [1, 2].

Помимо неправильного питания (ограничение растительной пищи, уменьшение потребления жидкости) объяснением высокой частоты ДБ у людей пожилого и старческого возраста может служить совокупность таких этиологических факторов, как низкая физическая активность [9, 35], гипотония или атония кишечника [35, 36], рост числа аутоиммунных реакций, связанный с ослаблением супрессорной функции тимуса [37], обменно-дистрофические нарушения генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани [37–40]. При ДБ наблюдаются воспалительные изменения в стенке дивертикула. Задержка эвакуации содержимого из тела дивертикула через узкую шейку приводит к образованию плотного комка (фекалит). При полной обструкции шейки дивертикула в его теле развиваются процессы воспаления, а в просвете накапливается экссудат. Если в результате размягчения фекалита воспалительным экссудатом не происходит эвакуации через шейку в просвет кишки, развивается реактивное воспаление окружающих дивертикул тканей, а затем окружающие ткани пропитываются воспалительным экссудатом. В зависимости от реактивных свойств организма и вирулентности инфекционного агента воспаление может варьировать от незначительного отека окружающей кишку жировой клетчатки до перфорации дивертикула с развитием перитонита [40–42].

При ДБ определяется макроскопическая картина воспаления различной степени выраженности: от хронической лимфоцитарной до выраженной нейтрофильной инфильтрации в зависимости от степени тяжести заболевания. Выработка провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (ФНО), значительно увеличивается. Избыточный вес пациентов также может провоцировать развитие воспалительных изменений кишечной стенки в связи с повышенной выработкой адипокинов и хемокинов [27, 43, 44].

По мере уменьшения острого воспаления полного восстановления структурной целостности стенки дивертикула не происходит. Дефекты стенки при этом заполняются грануляционной тканью, которая находится в постоянном контакте с агрессивным содержимым толстой кишки с высокой концентрацией микроорганизмов.

Микробное разнообразие кишечника и роль микробиоценоза при ДБ

В формировании клинических проявлений и развитии осложнений немаловажную роль играют нарушения микробиоценоза толстой кишки и, как следствие,

развитие воспалительного процесса и интоксикации [27, 45, 46].

Патофизиологические механизмы, приводящие от бессимптомного дивертикулеза к острому дивертикулиту, по-видимому, сопровождаются увеличением степени нарушения гомеостаза микробиоты [42]. Тем не менее в литературе имеются и противоречивые данные о составе микробиоты при ДБ и исследования, показывающие незначительные изменения состава фекальной микробиоты у пациентов с ДБ. Усиление воспаления при ДБ, как и нарастание тяжести воспаления, также может быть связано с более высоким биоразнообразием фекальной микробиоты [47].

Так, в исследовании G. Barbara и соавт. [48] у пациентов с осложненной и неосложненной формами дивертикулеза по сравнению с группой здоровых лиц в фекалиях было обнаружено снижение кластера *Clostridium IV* – группы бактерий, которая включает несколько видов с противовоспалительной функцией и способностью продуцировать бутират. У пациентов с ДБ также было снижено количество *Fusobacterium* и *Lactobacillaceae* и повышено количество микроорганизмов *Akkermansia muciniphila*. Интересно, что как кластер *Clostridium IV*, так и *Lactobacillaceae* связаны с выраженным противовоспалительным и иммунорегуляторным эффектами, что показано в экспериментальных моделях колита [49–51]. Установлена обратная корреляция между экспансией *Akkermansia muciniphila*, а также кластера *Clostridium IV* и макрофагальной инфильтрацией в дивертикулярной области, что свидетельствует об их провоспалительном эффекте, который может лежать в основе возникновения симптомов [52].

Показано, что у пациентов с воспалением кишечника снижено содержание *Bifidobacterium adolescentis*, *Lactobacillus*, *Phascolarctobacterium*, *Akkermansia muciniphila*, которые способны уменьшать воспаление, воздействуя на провоспалительные медиаторы, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и ФНО- α [53].

В результате ПЦР-анализа биоптатов слизистой оболочки толстой кишки пациентов с ДБ выявлено значительное преобладание *Enterobacteriaceae* [54]. Рост энтеробактерий является одним из основных отличительных признаков тяжелого дисбиоза и, как правило, следствием воспаления слизистой оболочки [42, 55]. Результаты исследования состава микробиоты при ДБ дают основание полагать, что изменяется не только количество бактерий, но и слизистый слой. В работе [56] показано, что в образцах кала пациентов с ДБ по сравнению с контрольной группой наблюдается истощение количества *Bacteroides fragilis*, *Collinsella aerofaciens* и *Collinsella stercoris*. В то же время в большом исследовании с использованием 16S-секвенирования при обследовании 226 пациентов с дивертикулитом и 339 лиц без дивертикулита была обнаружена лишь слабая связь между наличием дивертикулита и снижением количества *Proteobacteria* и *Comamonadaceae* – бактерий, прикрепляющихся к слизистой оболочке, на основании чего исследователи пришли к выводу

о том, что указанные микроорганизмы не играют ключевой роли в развитии дивертикулита [57].

Анализ образцов кала пациентов с ДБ выявил положительную корреляцию между тяжестью вздутия живота и относительной численностью *Ruminococcus* и отрицательную – между данным симптомом и количеством *Roseburia* [58]. Следует отметить, что представители рода *Ruminococcus* ферментируют полисахариды до водорода в кишечнике, в то время как виды, принадлежащие к роду *Roseburia*, вырабатывают бутират, который усиливает перистальтику кишечника и снижает гиперчувствительность.

Исследование 115 пациентов с ДБ толстой кишки с симптомами кишечной диспепсии выявило, что сниженное количество микроорганизмов *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью имело место в 15,9%, лактозонегативных – в 41,5%, кишечной палочки с гемолитическими свойствами – в 58,5% случаев. Энтерококки определены у 29,3%, стафилококки – у 91,5%, грибы рода *Candida* – у 84,1% пациентов. Условно-патогенные микроорганизмы рода *Proteus* выделены у 28,1%, синегнойная палочка – у 9,8%, *Klebsiella* – у 68,3% исследуемых пациентов. Сниженный уровень бифидобактерий обнаружен у 92,7%, лактобактерий – у 95,1% пациентов.

У пациентов с наличием ДБ толстой кишки без симптомов кишечной диспепсии сниженное количество кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами имело место в 24,2%, гемолитическими – в 42,4%, лактозонегативными – в 18,2% случаев. Доля стафилококков составила 39,4%; энтерококки, грибы рода *Candida*, а также микроорганизмы рода *Proteus* не были выявлены; условно-патогенные микроорганизмы рода *Klebsiella* обнаружены в 15,2%; бифидобактерии в нормальном количестве определены у 72,7% пациентов; содержание лактобактерий в 66,6% случаев было в норме.

Степень выраженности дисбиотических нарушений у больных с наличием кишечной диспепсии значительно выше, чем у больных без клинических проявлений. При наличии признаков кишечной диспепсии нарушения микробиоценоза кишечника, соответствующие степени I, установлены у 3,7%, степени II – у 28,1%, степени III – у 68,3% пациентов. В отсутствие клинических проявлений дисбактериоз степени I имел место у 28%, степени II – у 54% и нормальный состав кишечной микрофлоры – у 66,6% исследуемых.

Таким образом, при ДБ толстого кишечника дисбиоз был обнаружен у 88,9% пациентов, при этом у всех имели место симптомы кишечной диспепсии, в то время как у большинства больных с наличием нормального состава кишечной микрофлоры клинические проявления заболевания отсутствовали [59].

Клиническая картина и причины интоксикации при ДБ

Клиническая картина острой ДБ сопровождается болью, тошнотой, вздутием, задержкой стула, частым жидким стулом, нарушением мочеиспускания и рвотой. При остром паракишечном инфильтрате повы-

шается температура, наблюдается выраженная интоксикация. Следует учитывать, что хронические запоры при ДБ сопровождаются болью и вздутием живота, развитием дисбактериоза, нарушениями обменных процессов в организме, токсическим отравлением, нарушениями иммунитета и т.д.

Клинические проявления неосложненного варианта ДБ толстой кишки и синдрома раздраженного кишечника (СРК) имеют много общего: меняющаяся локализация и выраженность болевых ощущений (чередующаяся с болезненными промежутками), нерегулярный стул, флатуленция, метеоризм, тенезмы, нормальные лабораторные показатели [60–62].

В исследовании С.Л. Kvasnovsky и соавт. [58] показано, что интенсивность боли при ДБ в значительной степени связана с количеством *Cyanobacterium*, симптоматика заболевания – с чрезмерным ростом *Pseudobutyrvibrio*, *Bifidobacterium* и семейства *Christensenellaceae*, а общее биоразнообразие микробиома положительно коррелировало с фекальным кальпротектином, который также является показателем воспаления слизистой оболочки кишечника и последующей интоксикации.

Гиперэндотоксинемия является косвенным свидетельством снижения проницаемости стенки кишки. Вместе с этим множественные изменения в стенке кишки формируют новые типы межклеточного взаимоотношения, приводящего при ДБ к развитию острого или хронического неспецифического воспаления с нарушением структуры слизистой оболочки [63].

Установлено повышение уровня эндотоксина, которое тесно взаимосвязано с метаболической активностью кишечной микрофлоры: снижением общего уровня микробных метаболитов, выработки масляной кислоты и повышением анаэробного индекса [64].

При застое кишечного содержимого может быть отравление продуктами белкового обмена. Происходит их гниение и брожение, токсины поступают в кровь, и развивается кишечная аутоинтоксикация за счет индола, сероводорода, скатола, путресцина, кадаверина, вследствие чего возникают метеоризм, разбитость, слабость, быстрая утомляемость, головная боль, снижение аппетита, бессонница, депрессия [46, 65].

Различные этиологические и патогенетические факторы оказываются взаимосвязанными и взаимотягачающими. Малое потребление пищевых волокон неизбежно ведет к нарушению кишечной флоры, а кишечный дисбактериоз является диагностически значимым критерием дивертикулита и достоверно ассоциирован с абдоминальной болью [38, 66, 67].

Дисбактериоз кишечника обычно связан с дефектами слизистой оболочки и локальной иммунной дисфункцией, и эти нарушения могут способствовать воспалению, ведущему к развитию дивертикулита [27, 68–70].

Диета при ДБ

В профилактике и лечении ДБ большое значение отводится диетотерапии. Причем диетотерапия должна назначаться как при бессимптомном течении болезни, так и при наличии клинических проявлений [1, 2, 42].

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных ДБ ободочной кишки, терапевтическому лечению подлежат пациенты только с клинически выраженным дивертикулезом [42]. В клинических рекомендациях указано: «Лечение данной формы заболевания не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г/сут, микрокристаллическая целлюлоза-200)» [26, 42, 62].

В отечественной литературе при лечении ДБ часто встречаются термины «высокошлаковая диета» и «бесшлаковая диета», что фактически подразумевает диету с высоким или низким содержанием пищевых волокон [42, 62, 71].

Соблюдение диеты является важнейшим фактором профилактики и лечения ДБ. С учетом рекомендованного адекватного уровня потребления пищевых волокон в количестве 30 г/сут и рекомендаций Роспотребнадзора [72] о поступлении пищевых волокон в количестве не менее 20 г/сут, в лечебных целях их количество может достигать 40 г и более, но не выше 60 г/сут, то есть основная задача диетотерапии при ДБ – довести потребление пищевых волокон до 40–50 г/сут.

Этиология, патогенез и клиническая картина ДБ определяют характер рекомендуемого специализированного питания, которое должно быть нацелено на решение следующих задач [20, 42, 73–76]:

- дополнительное насыщение рациона питания пищевыми волокнами (до 40–50 г/сут);
- обеспечение оптимальной пищевой и энергетической ценности рациона;
- купирование нутритивной недостаточности, характерной для лиц пожилого возраста;
- устранение витаминного и микроэлементного дисбаланса;
- улучшение детоксикационной функции печени и антиоксидантной защиты;
- восстановление и поддержание микробиома;
- для пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² и низкой физической активностью требуются профилактика ожирения и снижение массы тела;
- укрепление и восстановление стенок тонкого и толстого кишечника;
- укрепление сосудистых стенок тонкого кишечника;
- уменьшение газообразования.

Для реализации поставленных задач необходимо соблюдать определенные диетологические рекомендации [73, 74, 77]. При бессимптомном течении заболевания рекомендуется придерживаться основного варианта диеты, обеспечивающего дополнительное употребление продуктов, содержащих пищевые волокна [1, 26, 42, 62]. При наличии жалоб, характерных для СРК, а также при остром течении болезни или обострении хрони-



ческого течения следует использовать щадящую диету с постепенным добавлением растительных пищевых волокон более щадящего состава с соблюдением следующих рекомендаций [3, 71, 74, 78]:

- уменьшить потребление соли (< 6 г/сут);
- соблюдать водный режим;
- употреблять измельченные продукты, овощи – после термической обработки;
- следить за регулярностью приемов пищи и ее полноценностью (во избежание развития гипомоторной дискинезии кишечника);
- тщательно пережевывать пищу;
- придерживаться дробного питания (5–6 раз в сутки);
- употреблять маложирные или обезжиренные молочные продукты;
- исключить употребление фастфуда, трансжиров, пряностей;
- ограничить порции белковых блюд (мяса, рыба, творог) до 100 г на прием, так как большие порции могут приводить к газообразованию;
- исключить жареную пищу и продукты, усиливающие процессы брожения в кишечнике и стимулирующие желчеотделение;
- исключить газообразующие продукты (газированные напитки);
- увеличить потребление продуктов, содержащих пищевые волокна (при адекватном потреблении пищевых волокон продолжительность кишечного транзита уменьшается до 34 часов, масса фекалий увеличивается до 300 г в сутки и более, значительно снижается внутрикишечное давление);
- в период острой стадии заболевания и клинически выраженного воспалительного процесса в кишечнике следует ограничить употребление нерастворимой клетчатки, увеличить потребление белка до 1,5 г/кг массы тела;
- обеспечить детоксикацию питанием (таблица).

При отсутствии противопоказаний введение в пищу большого (20–35 г/сут) количества отрубей, содержащих пектин, целлюлозу, гемицеллюлозу, лигнин, неперевариваемые полисахариды, альгинаты, позволяет увеличить объем каловых масс, уменьшить время их транзита и соответственно снизить внутриполостное давление. При этом следует учитывать, что лактулоза не оказывает положительного воздействия на внутриполостное давление [73]. Добавление растительной клетчатки (отрубей, зерновых) выше адекватного уровня потребления должно осуществляться постепенно в течение двух – четырех недель от 5–10 до 20 г/сут [73] вплоть до 20–35 г/сут [3, 42, 62], но не более рекомендованной Роспотребнадзором нормы [72].

Щадящую диету необходимо соблюдать кратковременно только в период обострения, а в период ремиссии – переходить на обычный рацион, следуя правилам здорового питания и уделяя особое внимание регулярности стула [74,78].

Эффективными диетическими средствами в терапии ДБ толстой кишки являются отруби. Пшеничные отруби грубого помола среди отрубей из других продуктов обладают максимальной способностью увеличивать

объем стула и снижать внутриполостное давление [61, 73]. Однако увеличение их потребления может приводить к усилению абдоминальных болей [74]. В связи с этим следует уделять внимание разным видам пищевых растительных волокон, добавляя в рацион фрукты, овощи и зерновые (овсяные, льняные, гречневые, ячменные) [20, 61, 73, 74]. Использование пищевых волокон из семян подорожника, овса, льна благодаря высокому содержанию в них слизи обеспечивает их более мягкое действие и лучшую переносимость [26, 61, 62], их можно добавлять в супы, каши, напитки. При осложненной форме ДБ рекомендуется их постоянный прием (с возможными перерывами в летне-осенний период, когда в рацион питания включается много свежих овощей, фруктов, зелени). Кроме этого, полезны чернослив, курага, инжир [74, 78].

Пациентам рекомендуется включать в рацион пшеничный хлеб из муки грубого помола, с отрубями, рассыпчатые каши из гречневой и льняной крупы и пшеницы и растительные масла, овощные супы на мясном бульоне, свекольные и морковные запеканки, при хорошей переносимости – отварные и сырые овощи и фрукты. Рекомендуются кисломолочные продукты (кефир, простокваша, сметана, ряженка). При абдоминальных болях, особенно в сочетании с метеоризмом, из рациона необходимо исключить пряности, грибные навары и грибы, цельное молоко, капусту, бобовые, кислые сорта ягод и фруктов, черный хлеб [61, 73].

Для профилактики стаза у пациентов с дивертикулитом необходимо следить за регулярностью стула, уделяя особое внимание употреблению продуктов, стимулирующих двигательную активность кишечника [74]: утром натощак воды с медом, отвара шиповника, киселей и компотов; овощных и фруктовых соков; вареных сухофруктов и ягод; тертой свеклы и моркови; рассыпчатых каш.

Для устранения запоров в первую очередь необходимо рекомендовать увеличение в рационе растительных волокон, достаточный прием жидкости (до 1500–2500 мл), увеличение физической активности. Из рациона исключаются вяжущие и задерживающие перистальтику кишечника пищевые продукты: нежные сорта белого хлеба, мучнистые супы, манная и рисовая каши, макароны, какао, шоколад, крепкий чай, черный чай, красное вино. Применение слабительных средств, действие которых основано на усилении моторики, противопоказано. Слабительные раздражающего действия у больных с дивертикулезом толстой кишки могут вызывать повышение внутрикишечного давления и провоцировать возникновение болей [61, 73].

При повышенном газообразовании необходимо исключить из рациона газированные напитки, взбитые сливки, кефир. Целесообразно ограничить продукты, стимулирующие газообразование: блюда с большим содержанием жира, цельное молоко, бобовые, брокколи, белокочанную, спаржевую и цветную капусту, орехи, сладкие яблоки, дыни, бананы, пшеничные ростки, макаронные изделия, артишоки, дрожжи, мед, сахар, лук-порей, горчицу, газированные напитки [73, 74, 78].

Рекомендуемые продукты диетического питания при ДБ

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клиничко-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
1	Суп-пюре овощной с травами и овсянкой, СГР № АМ.01.48.01.004.Е.000064.04.19 от 09.04.2019	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, пищевых волокон, слизистых веществ	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение явлений диспепсии Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Снижение концентрации АСТ, АЛТ, ГГТ Нормализация уровня глюкозы Гипохолестеринемическое действие Восполняет дефицит нутриентов 	Один-два раза в день в составе приема пищи или самостоятельно, в течение пяти – семи дней
2	Каша овсяная с травами и семенем льна, СГР № АМ.01.48.01.004.Е.000065.04.19 от 09.04.2019	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, пищевых волокон, слизистых веществ	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ, ГГТ) Нормализация уровня глюкозы Гипохолестеринемическое действие Восполняет дефицит нутриентов 	Один-два раза в день в составе приема пищи или самостоятельно, в течение пяти – семи дней
3	Коктейль белково-облепиховый, СГР № АМ.01.48.01.004.Е.000066.04.19 от 09.04.2019	Продукт питания для щадящей диеты. Источник пребиотиков, витаминов А, С, Е, РР, В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₆ , В ₉ , В ₁₂ , РР, цинка, гастронутриентов, противовоспалительных компонентов, пищевых волокон	<ul style="list-style-type: none"> Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Активизация работы детоксицирующих органов (снижение концентрации АСТ, АЛТ, ГГТ) Нормализация уровня глюкозы Гипохолестеринемическое действие Нормализация белкового обмена (улучшение параметров протеинограммы, повышение концентрации альбумина) Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации Улучшение состояния слизистой желудка и кишечника Восполнение дефицита нутриентов 	Один-два раза в день до нормализации в крови содержания белка и альбумина в составе приема пищи или самостоятельно, в течение пяти – семи дней
4	Кисель «Желудочный нейтральный», СГР № RU.77.99.19.004.Е.000951.03.19 от 15.03.2019	Продукт питания для щадящей диеты. Содержит гастронутриенты, пищевые волокна. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение явлений диспепсии Уменьшение болей Снижение явлений дискомфорта Противовоспалительное действие (снижение СОЭ, СРБ) Антиоксидантное действие Снижение уровня перекисного окисления липидов Улучшение репаративных процессов, улучшение эпителизации Улучшение иммунного статуса Улучшение микрофлоры кишечника 	Один-два раза в день во время второго завтрака и полдника
5	Кисель «Слабительный», СГР № RU.77.99.19.004.Е.002705.08.19 от 02.08.2019	Продукт питания для щадящей диеты. Источник магния. Содержит гастронутриенты, пищевые волокна. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение перистальтики кишечника Улучшение моторно-эвакуаторной функции кишечника Обволакивающий эффект Уменьшение и устранение абдоминальных болей Уменьшение и устранение метеоризма Улучшение микрофлоры кишечника 	Два раза в день: утром натощак и вечером перед сном
6	Батончик фруктовый «Очищающий комплекс», СГР № RU.77.99.19.004.Е.002281.07.19 от 01.07.2019	Источник пищевых волокон, антиоксидантов	<ul style="list-style-type: none"> Мягкое слабительное действие, ускорение транзита по кишечнику, что приводит к снижению внутрикишечного давления и растяжения стенки кишечника в области дивертикулов Снижение интоксикации 	Один-два раза в день

№	Наименование диетического продукта	Назначение	Свойства, клинично-лабораторные эффекты	Рекомендации по назначению
7	Напиток для детоксикации, СГР № АМ.01.48.01.004.Р.000107.04.22 от 26.04.2022	Источник кофакторов и коферментов детоксикации. Источник витаминов (А, С, Е, В ₆ , РР), минералов (цинк, марганец, селен), антиоксидантов. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма Нормализация цикла Кребса Повышение антиоксидантной функции печени Повышение антиокислительной активности организма Восполнение дефицита витаминов (С, В₂, В₆, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se) Нормализация деятельности микробиома 	Один-два раза в день утром и в обед (второй прием продукта при приеме два раза в день), курсом от трех до шести месяцев до нормализации маркеров интоксикации
8	Батончик детоксикационный ягодный, СГР № КЗ.16.01.78.004.Е.000560.07.19 от 02.07.2019 Батончик детоксикационный с яблоком и корицей, СГР № КЗ.16.01.78.004.Е.000558.07.19 от 02.07.2019	Источник кофакторов и коферментов детоксикации. Источник витаминов (А, С, Е, В ₆ , РР), минералов (цинк, марганец, селен), антиоксидантов, пищевых волокон. Пребиотик	<ul style="list-style-type: none"> Восстановление активности ферментных систем, I и II фазы метаболизма Нормализация цикла Кребса Повышение антиоксидантной функции печени Повышение антиокислительной активности организма Восполнение дефицита витаминов (С, В₂, В₆, РР) и микроэлементов (Zn, Mn, Se) Нормализация деятельности микробиома 	Один-два раза в день утром и в обед в качестве перекуса, от трех до шести месяцев до нормализации маркеров интоксикации
9	Батончик-мюсли с фенхелем и зеленым чаем, СГР № RU.77.99.19.004.Е.000581.02.19 от 14.02.2019. Батончик-мюсли с яблоком и семенем льна, СГР № RU.77.99.19.004.Е.000580.02.19 от 14.02.2019 Батончик фруктовый «Чернослив и свекла», ДС № ЕФЭС N RU Д-РУ.АБ69.В.00837/19 от 06.02.2019	Источник пищевых волокон, витамина С и антиоксидантов (полифенолов и флавоноидов). Содержит четыре злака, в том числе пшеничный	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение функционального состояния кишечника Улучшение пищеварения Снижение оксидативного стресса Профилактика ожирения – фактора риска развития рецидива дивертикула из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов 	Один-два батончика в день при обострении в качестве источника пищевых волокон для перекуса
10	Батончики фруктовые «Чернослив и свекла», «Яблоко и курага», «Яблоко и морковь», ДС № ЕФЭС N RU Д-РУ.АБ69.В.00837/19 от 06.02.2019	Источник пищевых волокон	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение работы кишечника Ускорение транзита по кишечнику, что приводит к снижению внутрикишечного давления и растяжения стенки кишечника в области дивертикулов 	Один-два батончика в день для перекуса, в качестве источника пищевых волокон

Существенную роль в лечении и профилактике заболевания играют качество и режим питания. Согласно современным рекомендациям [79], нутрициологическая профилактика и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с заболеваниями ЖКТ. Важную роль в этом процессе играет использование биологически активных компонентов лекарственных растений, нормализующих аппетит, улучшающих процессы секреции и всасывания, благоприятно влияющих на защитные процессы в слизистой ЖКТ, деятельность нервной и эндокринной систем, регулирующих процессы пищеварения [80, 81], так как обычные рационы питания, к сожалению, не полностью обеспечивают поступление в организм важнейших микронутриентов, необходимых для многих регуляторных процессов, которые нарушены при заболеваниях ЖКТ. Высокая актуальность применения лечебного и профилактического питания в лечении и предупреждении развития заболевания, а также предупреждении обострений определила применение специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания [82].

Практический подход к выбору лечебного питания при ДБ

С целью соблюдения диетических рекомендаций, особенно в домашних условиях, разработаны специальные диетические продукты лечебного и профилактического питания (таблица).

1. При бессимптомном течении ДБ и в период ремиссии, для профилактики обострения целесообразно включать в рацион продукты с адекватным содержанием пищевых волокон. Для этого могут быть рекомендованы отруби, мультизлаковые зерновые батончики, зерновые смеси с добавлением отрубей, в том числе отруби пшеничные, овсяные, ржаные, гречневые мелкого помола. Все продукты следует хорошо пережевывать, употреблять малыми порциями и запивать водой.

Для предотвращения развития и обострения ДБ у людей с избыточной массой тела целесообразно использовать в качестве перекусов специализированные продукты диетического профилактического питания «Батончик-мюсли с яблоком и семенем льна», «Батончик-мюсли с черникой и зеленым кофе», «Батон-

чик-мюсли с фенхелем и зеленым чаем», являющиеся источником пищевых волокон. Регулярное употребление этих продуктов способствует нормализации стула, снижению уровня глюкозы в крови [76, 83]. Рекомендуются для диетического питания фрукты и овощи (чернослив, курагу, инжир, свеклу, морковь) можно употреблять в виде сухофруктов или в виде фруктово-овощных батончиков, выпускаемых российской промышленностью [76] (батончики GET RAW «Чернослив и свекла», «Яблоко и морковь», «Яблоко и курага», которые следует рассматривать в качестве перекуса или десерта) [76].

2. Вне зависимости от клинического течения ДБ, с учетом токсичности содержимого дивертикула, для снижения токсического влияния эндо- и экзотоксинов, образующихся в просвете кишечника и в особенности в дивертикуле, а также антиоксидантной защиты, обеспечения организма витаминами (С, В₂, В₆, РР), микроэлементами (Zn, Mn, Se), пищевыми волокнами, нормализации функции печени и цикла Кребса целесообразно использовать специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Напиток для детоксикации». Этот продукт содержит природные коферменты и кофакторы I и II стадии метаболизма экзо- и эндобиотиков, витамины, микроэлементы, регуляторы цикла Кребса, антиоксиданты, гипоксанты, энерготоники, растворимые пищевые волокна, слизистые вещества, пребиотики и обеспечивает выраженную детоксикацию организма благодаря:

- восстановлению работы ферментных систем, I и II фазы метаболизма детоксикации;
- повышению антитоксической функции печени;
- повышению антиоксидантной активности организма;
- восполнению дефицита витаминов и микроэлементов, участвующих в работе ферментных систем детоксикации.

Для снижения уровня эндогенной и экзогенной интоксикации рекомендован прием продукта «Напиток для детоксикации» один-два раза в день: утром на завтрак и днем в обед, курсом от трех до шести месяцев до нормализации маркеров интоксикации (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), каталазы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, СРБ) и нормализации микробиома [84, 85].

Кроме этого, целесообразно использовать специализированные продукты профилактического питания – батончики зерновые «Детоксикационный» с разными вкусами, которые, кроме мультизлаков и повышенного содержания пищевых волокон, содержат детоксикационный премикс, обеспечивающий процессы детоксикации [65, 76].

3. Вследствие изменения кишечного микробиома при ДБ лечебной мерой является коррекция дисбиоза, предполагающая комплексный подход и в первую очередь патогенетическое лечение основного заболевания с обязательным восстановлением нарушенных функций кишечника. При купировании

моторно-эвакуационных расстройств кишечника нормализуется окислительно-восстановительный потенциал внутриполостной среды и, как следствие, баланс аэробных и анаэробных популяций микроорганизмов. Мероприятия по коррекции дисбиоза толстой кишки предусматривают использование пре-, про-, син- и метабиотиков. Пребиотики ферментируются кишечной микробиотой, генерируя различные метаболиты, играющие важную роль в восстановлении и функционировании микрофлоры, улучшают состояние слизистой оболочки, укрепляют защитные функции эпителия, нормализуют иммунный ответ [46, 86]. В связи с этим в диетотерапии целесообразно использовать специализированные лечебные продукты со свойствами пребиотиков, содержащие лактозу, олигополисахариды, пектин, инулин, другие пищевые волокна, в том числе специализированные лечебные диетические и профилактические продукты: Кисель «Желудочный нейтральный» ЛЕОВИТ, Кисель «Слабительный» ЛЕОВИТ, Напиток для детоксикации и Кисель «Общеукрепляющий» ЛЕОВИТ. Инулины и пектины содержатся также в специализированных продуктах лечебного диетического питания «Каша с травами и семенем льна» и «Суп-пюре овощной с травами и овсянкой» [87–90]. Эти продукты могут уже входить в состав меню для механического и химического щажения или употребляться самостоятельно один-два раза в течение дня.

4. При остром течении болезни или обострении хронического течения целесообразно использовать лечебное питание, обеспечивающее поступление в организм необходимых нутриентов, соблюдение режимов химического и механического щажения, снижение альбуминемии, дробность, умеренность при приеме пищи, низкое содержание поваренной соли. Это достигается включением в рацион специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания ЛЕОВИТ GASTRO при болезнях ЖКТ:

- Суп-пюре овощной с травами и овсянкой, обладающий противовоспалительным действием, снижающий явления диспепсии;
- Каша овсяная с травами и семенем льна с обезболивающим, защитным действием, снижающая проявления диспепсии;
- Коктейль белково-облепиховый, способствующий эпителизации слизистой, повышающий уровень белка и альбумина в крови;
- Кисель желудочный нейтральный, снижающий диспепсические проявления и воспаление, улучшающий состав микробиома.

Эти продукты имеют повышенное содержание растворимых и нерастворимых пищевых волокон для нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, способствуют уменьшению явлений диспепсии, значительному улучшению общего состояния пациента, уменьшению болей, снижению дискомфорта, снижению воспаления, концентраций в плазме крови АСТ, АЛТ, ГГТ, СРБ и скорости оседания эритроцитов

(СОЭ), снижению уровня глюкозы в крови и холестерина, увеличению уровня альбумина в крови и повышению качества жизни [87, 90–92].

Лечебное питание употребляется как дополнение к диетическому меню в любой прием пищи или самостоятельно:

- на завтрак – Каша овсяная с травами и семенем льна;
- на второй завтрак – Кисель «Желудочный нейтральный»;
- на обед – Суп-пюре овощной с травами и овсянкой, Коктейль белково-облепиховый;
- на ужин – Каша овсяная с травами и семенем льна.

Перед сном при желании пациента применяется на выбор Коктейль белково-облепиховый или Кисель «Желудочный нейтральный» [76, 87–92].

В качестве дополнения допускается использование блюд оптимизированного состава для основных вариантов стандартных диет, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях России, включая отварные или запеченные блюда из мяса, птицы, рыбы, творога, яиц, овощей, кисломолочные продукты [78].

5. Для обеспечения адекватного потребления пищевых волокон в период обострения рекомендуется употреблять продукты лечебного питания, обеспечивающие щадящее воздействие – содержащие растворимые пищевые волокна: инулины, пектины, альгинаты. Можно рекомендовать Кисель «Слабительный», который постепенно к третьему дню употребления повышает частоту дефекации, уменьшает метеоризм, улучшает копрологические показатели и показатели кишечного микробиота [76]. Батончик фруктовый

«Очищающий комплекс» является источником пищевых волокон благодаря содержанию фруктов и овощей (яблока, кураги, чернослива, моркови, сельдерея, свеклы) и обеспечивает улучшение моторно-эвакуаторной функции кишечника [76, 83, 93].

Заключение

ДБ имеет сложный патофизиологический механизм развития с формированием широкого спектра клинической картины. Заболевание сопровождается выраженными процессами воспаления, нарушениями в кишечном микробиоценозе, снижением иммунной функции слизистой кишечника, что обуславливает формирование выраженной интоксикации организма. Важнейшим фактором эффективной терапии ДБ является диетотерапия с применением эффективных специализированных продуктов питания, содержащих комплекс компонентов, нормализующих обменные процессы в организме, снижающих интенсивность воспалительных, интоксикационных процессов, восполняющих дефицит важнейших микронутриентов и биологически активных веществ. В распоряжении врачей и пациентов в настоящее время имеется широкий арсенал диетологических мероприятий, которые направлены на повышение эффективности стандартной фармакотерапии и получение благоприятного исхода болезни. Соблюдение диеты пациентами достаточно сложный процесс, и, несмотря на это, отечественная промышленность выпускает широкий ассортимент специализированных диетических лечебных и профилактических продуктов питания, позволяющих повысить качество жизни пациентов с ДБ. ●

Литература

1. Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Алтухова Е.И., Тутова Ю.Е. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика осложнений. Медицинский совет. 2022; 16 (6): 109–115.
2. Гериатрическая гастроэнтерология: руководство для врачей. Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
3. Руководство по гастроэнтерологии. Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
4. Coode P.E., Chan K.W., Chan Y.T. Polyps and diverticula of the large intestine: a necropsy survey in Hong Kong. Gut. 1985; 26: 1045–1048.
5. Rustom L.B.O., Sharara A.I. The natural history of colonic diverticulosis: much ado about nothing? Inflamm. Intest. Dis. 2018; 3: 69–74.
6. Yamada E., Inamori M., Uchida E., et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: a multicenter study in Japan. Am. J. Gastroenterol. 2014; 109: 1900–1905.
7. Tursi A., Scarpignato C., Strate L.L., et al. Colonic diverticular disease. Nat. Rev. Dis. Primers. 2020; 6 (1): 20.
8. Painter N.S., Burkitt D.P. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. Br. Med. J. 1971; 2 (5759): 450–454.
9. Aldoori W.H., Giovannucci E.L., Rockett H.R., et al. A prospective study of dietary fiber types and symptomatic diverticular disease in men. J. Nutr. 1998; 128 (4): 714–719.
10. Floch M.H., Bina I. The natural history of diverticulitis: fact and theory. J. Clin. Gastroenterol. 2004; 38 (5 Suppl 1): 2–7.
11. Strate L.L., Liu Y.L., Syngal S., et al. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. JAMA. 2008; 300 (8): 907–914.
12. Crowe F.L., Balkwill A., Cairns B.J., et al. Source of dietary fibre and diverticular disease incidence: a prospective study of UK women. Gut. 2014; 63 (9): 1450–1456.
13. Crowe F.L., Appleby P.N., Allen N.E., Key T.J. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. BMJ. 2011; 343: d4131.
14. Peery A.F., Sandler R.S., Ahnen D.J., et al. Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 1622–1627.

15. Aune D., Sen A., Norat T., Riboli E. Dietary fibre intake and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Nutr.* 2020; 59: 421–432.
16. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500: 585–588.
17. Makki K., Deehan E.C., Walter J., Backhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell. Host. Microbe.* 2018; 23: 705–715.
18. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016; 165: 1332–1345.
19. Peery A.F., Shaukat A., Strate L.L. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021; 160: 906–911.
20. Левченко С.В. Этиология и патогенез дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 2: 93–96.
21. Lin O.S., Soon M.S., Wu S.S., et al. Dietary habits and right-sided colonic diverticulosis. *Dis. Colon. Rectum.* 2000; 43 (10): 1412–1418.
22. Peery A.F., Barrett P.R., Park D., et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology.* 2012; 142: 266–272.
23. Strate L.L., Liu Y.L., Aldoori W.H., et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology.* 2009; 136 (1): 115–122.
24. Comstock S.S., Lewis M.M., Pathak D.R., et al. Cross-sectional analysis of obesity and serum analytes in males identifies sRAGE as a novel biomarker inversely associated with diverticulosis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e95232.
25. Peery A.F., Keil A., Jicha K., et al. Association of obesity with colonic diverticulosis in women. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18: 107–114.
26. Ардатская М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет.* 2017; 15: 68–75.
27. Tursi A., Papa A., Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticular disease of the colon. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42: 664–684.
28. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Метаболический синдром и органы пищеварения.* М.: Анахарсис, 2009.
29. Ma W., Jovani M., Liu P.H., et al. Association between obesity and weight change and risk of diverticulitis in women. *Gastroenterology.* 2018; 155: 58–66.
30. Turnbaugh P.J., Gordon J.I. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol.* 2009; 587: 4153–4158.
31. Martines-Medina M., Denizot J., Dreux N., et al. Western diet induces dysbiosis with increased *E. coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonization. *Gut.* 2014; 63: 116–124.
32. Turnbaugh P.L., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell. Host. Microbe.* 2008; 3: 213–223.
33. Nagata N., Niikura R., Shimbo T., et al. Alcohol and smoking affect risk of uncomplicated colonic diverticulosis in Japan. *PLoS One.* 2013; 8: e81137.
34. Yamamichi N., Shimamoto T., Takahashi Y., et al. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. *PLoS One.* 2015; 10: e0123688.
35. Bassotti G., Battaglia E., De Roberto G., et al. Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. *J. Clin. Pathol.* 2010; 58: 973–977.
36. Лычкова А.Э. Моторная активность толстой кишки при дивертикулезе. *Материалы VII съезда НОГР.* М., 2008.
37. Борисова А.М., Сепиашвили Р.И. Аутоиммунные заболевания в пожилом и старческом возрасте. *Аллергология и иммунология.* 2009; 10 (3): 325–332.
38. Козлова И.В., Мялина Ю.Н. Критерии диагностики различных вариантов течения дивертикулярной болезни кишечника. *Клиническая медицина.* 2009; 87 (10): 47–50.
39. Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Справочник по колопроктологии.* М.: Литтерра, 2012.
40. Rafferty J., Shellito P., Human N., Buie W.B. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis. Colon Rectum.* 2006; 49 (7): 939–944.
41. Воробьев Г.И. *Основы колопроктологии.* М.: МИА, 2006.
42. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; (1): 65–80.
43. Batra A., Siegmund B. The role of visceral fat. *Dig. Dis.* 2012; 30:70–74.
44. Halligan S., Saunders B. Imaging diverticular disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002; 16: 595–610.
45. Cuomo R., Barbara G., Pace F., et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol. J.* 2014; 2 (5): 413–442.
46. *Патофизиология (общая и клиническая патофизиология).* В 2 т. Т. II: учебник для студентов учреждений высшего медицинского образования под ред. чл.-корр. РАН, проф. Г.В. Порядина. М.: Медицинское информационное агентство, 2022.
47. Tursi A., Mastromarino P., Capobianco D., et al. Assessment of fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50 (1): S9–S12.
48. Barbara G., Scaioli E., Barbaro M.R. et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut.* 2017; 66: 1252–1261.
49. Hayashi A., Sato T., Kamada N., et al. A single strain of *Clostridium butyricum* induces IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice. *Cell. Host. Microbe.* 2013; 13: 711–722.

50. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013; 500: 232–236.
51. Rodriguez-Nogales A., Algieri F., Garrido-Mesa J., et al. Differential intestinal anti-inflammatory effects of *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus salivarius* in DSS mouse colitis: impact of microRNAs expression and microbiota composition. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2017; 61 (11): 1700144.
52. Barbaro M.R., Cremon C., Fuschi D., et al. Pathophysiology of diverticular disease: from diverticula formation to symptom generation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (12): 6698.
53. Al Bander Z., Niter M.D., Mousa A., Naderpoor N. The gut microbiota and inflammation: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17: 7618.
54. Linning C., Roth B., Erlanson-Albertsson C., et al. Abundance of Enterobacteriaceae in the colon mucosa in diverticular disease. *World J. Gastrointest Pathophysiol.* 2018; 9: 18–27.
55. Sassone-Corsi M., Nuccio S.P., Liu H., et al. Macroins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nature*. 2016; 540: 280–283.
56. Lopetuso L.R., Petito V., Graziani C., et al. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig. Dis.* 2018; 36 (1): 56–65.
57. Jones R.B., Fodor A.A., Peery A.F., et al. Aberrant microbiota is not strongly associated with incidental colonic diverticulosis. *Sci. Rep.* 2018; 8: 4951.
58. Kvasnovsky C.L., Leong L.E.X., Choo J.M., et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30: 107–112.
59. Попова Е.В., Яковенко Э.П. Влияние нарушений кишечного биоценоза на формирование клинических проявлений у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2010; 5 (2): 86–89.
60. Основы колопроктологии. Под ред. Г.И. Воробьева. М.: МИА, 2006.
61. Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. М.: 4 ТЕ Арт, 2011.
62. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. М., 2015.
63. Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Лазебник Л.Б. Реакция иммунокомпетентных клеток и структурные изменения слизистой оболочки толстой кишки у больных дивертикулярной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 5: 17–20.
64. Левченко С.В. Изменения микробиоты у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. *Клиническая геронтология*. 2018; 1–2: 16–21.
65. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова И.И. Детоксикационное питание. Под ред. Т.Л. Пилат. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
66. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Дивертикулы ободочной кишки: происхождение, распространенность, клинические проявления. *Терапевтический архив*. 2007; 79 (2): 26–31.
67. Korzenik J.R. Diverticulitis: new frontiers for an old country: risk factors and pathogenesis. *NDSG. J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42 (10): 1128–1129.
68. Strate L.L., Morris A.M. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019; 156: 1282–1298.
69. Daniels L., Philipszoon L.E., Voormeester M.A. A hypothesis: important role for gut microbiota in the etiopathogenesis of diverticular disease. *Dis. Colon Rectum*. 2014; 57: 539–543.
70. Nguyen L.H., Cao Y., Ma W., et al. Chronic antibiotic use and subsequent development of diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019; 156 (1): S1155.
71. Пузанов Д., Пузанова И., Половинкин В. Дивертикулез и дивертикулярная болезнь. *Врач*. 2017; 10: 11–14.
72. Пищевые волокна – важный компонент здорового питания. http://25.rospotrebnadzor.ru/338/-/asset_publisher/r1D3/content/%D0%BF%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D1%8B%D0%B5-%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%BD%D0%B0-%E2%80%93%D0%B2%D0%B0%D0%B6%D0%BD%D1%8B%D0%B8-%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%BF%D0%BE%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D1%82-%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BF%D0%B8%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F
73. *Диетология*. 4-е изд. Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2012.
74. *Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник*. Под ред. С.В. Оковитого, А.Н. Куликова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
75. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Павлов М.В. Дивертикулы тонкой кишки. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 4–8.
76. *Инновации в питании для взрослых: Ежегодное издание с каталогом. Выпуск 1*. Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка, А.В. Погожевой, А.Е. Шестопалова, Т.С. Поповой. М.: Медицинское информационное агентство, 2021.
77. Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г. *Диетология. Новейший справочник для врачей*. М.: ЭКСМО, 2003.
78. *Справочник по диетологии*. Под ред. В.А. Тутельяна, М.А. Самсонова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002.
79. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г. *Методические рекомендации «Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях ЖКТ»*. М., 2019.
80. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. *Фармакотерапия с основами фитотерапии*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.
81. Куркин В.А. *Основы фитотерапии: учебное пособие*. Самара: Офорт, 2009.
82. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М. Эффективность специализированной диетотерапии у пациентов с заболеваниями ЖКТ. *Терапия*. 2020; 1: 141–149.
83. Отчет об оценке эффективности специализированных продуктов диетического профилактического питания «Батончик мюсли с яблоком и семенем льна», «Батончик-мюсли с черникой и зеленым кофе», «Батончик-мюсли с фенхелем и зеленым

- чаем» у пациентов с избыточной массой тела и начальной стадией ожирения. М.: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», 2014.
84. Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М. и др. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания DETOX на функциональные показатели организма. *Терапия*. 2020; 6 (2): 156–163.
 85. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М. Роль желудочно-кишечного тракта в процессах интоксикации и детоксикации организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 183 (11): 118–125.
 86. Жданов К.В., Иванов А.М., Гумилевский Б.Ю. и др. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению дизентерии и других острых кишечных диарейных инфекций в Вооруженных силах Российской Федерации. *Острые кишечные диарейные инфекции: указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных силах Российской Федерации*. М., 2019.
 87. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Гуревич К.Г. и др. Нутрициологическая профилактика и реабилитация при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: методические рекомендации. М., 2019.
 88. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л. и др. Овсяная каша с травами и семенами льна способствует уменьшению абдоминального болевого синдрома при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020; 9 (1–2): 26–35.
 89. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020; (4): 107–113.
 90. Пилат Т.Л., Лашина Е.Л., Коляскина М.М. и др. Эффективность «ЛЕОВИТ GASTRO» при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ремедиум Поволжье*. 2020; 2 (179): 20–21.
 91. Тутельян В.А., Гаппаров М.М.Г., Батурич А.К. и др. Семидневные меню для основных вариантов стандартных диет с использованием блюд оптимизированного состава, применяемых в лечебном питании в медицинских организациях Российской Федерации. М., 2014.
 92. Пилат Т.Л., Ханферьян Р.А. Специализированные диетические продукты как факторы повышения эффективности фармакотерапии желудочно-кишечных заболеваний. *Терапия*. 2020; 6: 212–218.
 93. Отчет об оценке применения специализированных пищевых продуктов диетического профилактического питания «Батончик фруктовый «Жиросжигающий комплекс» и «Батончик фруктовый «Очищающий комплекс» у лиц с избыточной массой тела для предупреждения риска развития ожирения и метаболического синдрома. М.: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», 2013.

Nutritional Aspects of Diverticular Disease Development and Treatment

T.L. Pilat, PhD¹, O.N. Minushkin, PhD, Prof.², L.B. Lazebnik, PhD, Prof.³

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow

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

Contact person: Tatyana L. Pilat, tpilat@leovit.ru

A review of the literature is devoted to the importance of nutritional support in the treatment and prevention of diverticular disease (DD) of the intestine. The article presents modern data on the mechanisms of development of DD, risk factors for its formation. The role of dietary disorders in the disease, the significance of such nutritional disorders as a lack of dietary fiber in the diet, excessive consumption of red meat, excessive consumption of alcohol and smoking are described. Changes in the intestinal microbiocenosis, which form the development of dysbacteriosis, leading to inflammatory changes, impaired immune functions of the intestine, which is accompanied by severe intoxication of the body, are described in detail. A special place in the article is given to the principles of dietary support for patients with DD, the need for which is due to intoxication of the body, disturbances in the microbiocenosis, nutritional micronutrient deficiencies, etc. Detailed data are given on the main components of food products that play a key role in the prevention and treatment of patients with DD. A special section of the article is devoted to the use and effectiveness of specialized dietary products for therapeutic and preventive nutrition of domestic production ("LEOVIT nutrio") and the features of their use in DD. The authors provide information on the composition of dietary products, their detoxifying, anti-inflammatory, antioxidant, immunotropic and other activities that underlie clinical efficacy. A detailed description is given of the positive properties of domestic nutrition in DD, in particular, their ability to saturate the diet with dietary fiber, provide optimal nutritional and energy value of the diet, eliminate nutritional micronutrient deficiencies, improve the detoxification function of the liver, and restore intestinal microbiocenosis. The article provides detailed practical recommendations on the use of specialized dietary foods in DD.

Key words: diverticular disease, risk factors, dietary fiber, micronutrient deficiencies, specialized dietary foods, diets

ЛЕОВИТ | GASTRO



ДИЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕБНОЕ
И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ

- Уменьшение боли и снижение воспаления
- Заживление слизистой
- Уменьшение и устранение дискомфорта



ИННОВАЦИОННЫЕ ПРОДУКТЫ:



**КАША
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ**
овсяная с травами
и семенем льна



**КОКТЕЙЛЬ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ**
овощной с травами
и овсянкой



**СУП-ПЮРЕ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ**
белково-облепиховый



**ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ
ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ**



**ГАСТРОБИН ФОРТЕ
БАД ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЖКТ**
ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ
КОМПЛЕКС

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

ЛЕОВИТ GASTRO ДОЛЖЕН НАЗНАЧАТЬСЯ
ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
НЕЗАВИСИМО ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ.

Разработано согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ №330 от 5 августа 2003 года «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ» (с изменениями на 24 ноября 2016 года).

На правах рекламы.

ТЕЛ.: +7 (495) 663-35-96

GASTRO.LEOVIT.RU





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

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

К вопросу о взаимодействии гастроэнтеролога и психолога при лечении пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения

Л.Д. Фирсова, д.м.н.¹, М.Г. Ивашкина, к.псх.н.^{1,2}, А.О. Савиных²,
А.С. Юдицкая², С.И. Радван², В.В. Огарев, к.псх.н.¹, Н.А. Бодунова, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Фирсова Л.Д., Ивашкина М.Г., Савиных А.О. и др. К вопросу о взаимодействии гастроэнтеролога и психолога при лечении пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 122–127.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-122-127

Эффективность взаимодействия гастроэнтерологов и психологов зависит от многих факторов, в частности от их взаимного обучения в ходе выполнения профессиональных обязанностей. В качестве примера в лекции рассматривается психодиагностическое обследование пациентов с точки зрения его практической значимости для работы с гастроэнтерологическими пациентами.

Ключевые слова: интеграция, гастроэнтеролог, психолог, психодиагностические методики

Введение

К концу прошлого века в медицине произошло коренное изменение взглядов на природу здоровья и болезни. Лидирующее положение в данном направлении заняла биопсихосоциальная модель, в соответствии с которой причинами заболеваний наряду с изменениями в физическом теле являются нарушения психического и психосоциального функционирования человека. Данное положение распространяется в той или иной мере на все соматические заболевания. В гастроэнтерологии психоэмоциональные нарушения и сопутствующая им дисфункция вегетативной нервной системы являются ведущим фактором этиологии и патогенеза преобладающего числа заболеваний. Соответственно психические и психосоциальные факторы должны учитываться при лечении и профилактике обострений хронических заболеваний органов пищеварения. Изменение взглядов на природу здоровья и бо-

лезни фактически обозначило вектор дальнейшего развития медицины – интеграцию специалистов службы психического здоровья и врачей различных соматических специальностей [1, 2], что в полной мере относится и к практической гастроэнтерологии. Стоит подчеркнуть, что будущее данного интегративного процесса состоит не только в увеличении штата психологов в гастроэнтерологическом отделении, но и в качественно ином уровне взаимодействия гастроэнтеролога и психолога.

В принятой в настоящее время организации лечебного процесса работа психолога чаще всего осуществляется в виде индивидуальной консультации, в ходе которой психолог формирует заключение о пациенте в рамках представлений и терминологии своей специальности. Данное заключение не всегда объединяется с представлением гастроэнтеролога о соматическом состоянии пациента. В результате назначение гастро-



энтерологических препаратов и психотерапия реализуются как два взаимодополняющих, но параллельных процесса. Задача создания единого целостного представления о пациенте, которое является основой персонализированного подхода к лечению, в настоящее время не решена. Важным шагом на пути ее решения представляется развитие и усиление взаимопонимания психологов и гастроэнтерологов [3, 4]. В качестве эффективного начинания можно рассмотреть ознакомление гастроэнтерологов с вопросами психодиагностического обследования пациентов и практического применения его результатов. Совместное обсуждение данных вопросов психологом и гастроэнтерологом по сути является определением совместной тактики лечения пациента. Особое внимание в этом направлении уделяется обследованию пациентов в период их стационарного лечения, поскольку в таком варианте применение психодиагностических методик может быть включено в комплекс обследования пациента наряду с решением сугубо медицинских вопросов.

Ниже представлен опыт применения трех психодиагностических методик у 36 пациентов с хроническими заболеваниями органов пищеварения, проходивших стационарное лечение в Московском клиническом научно-практическом центре (МКНЦ) им. А.С. Логинова в июне-июле 2022 г. Обсуждение результатов приведено с акцентом на вопросы, имеющие практическое значение.

Одним из наиболее важных в практическом отношении вопросов является диагностика тревоги и депрессии, поскольку большая частота данных психоэмоциональных нарушений у гастроэнтерологических пациентов, а также их негативное влияние на течение заболевания доказаны многими научными исследованиями. Как следствие, тревога и депрессия – признанные мишени работы психолога с пациентами гастроэнтерологического стационара, и в задачу гастроэнтеролога входит выявление пациентов, нуждающихся в данной консультации. Наиболее распространенным в этом отношении подходом является Госпитальная шкала тревоги и депрессии [5], поскольку одно из достоинств данной методики – представление результата в баллах в сравнении с нормой, что позволяет гастроэнтерологу интерпретировать его, не обращаясь за помощью к специалисту.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Шкала содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствуют четыре варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики, что позволяет не только определить наличие тревоги и/или депрессии, но и дифференцировать ее стадии – субклиническую и клиническую. Дополнительным преимуществом этой методики

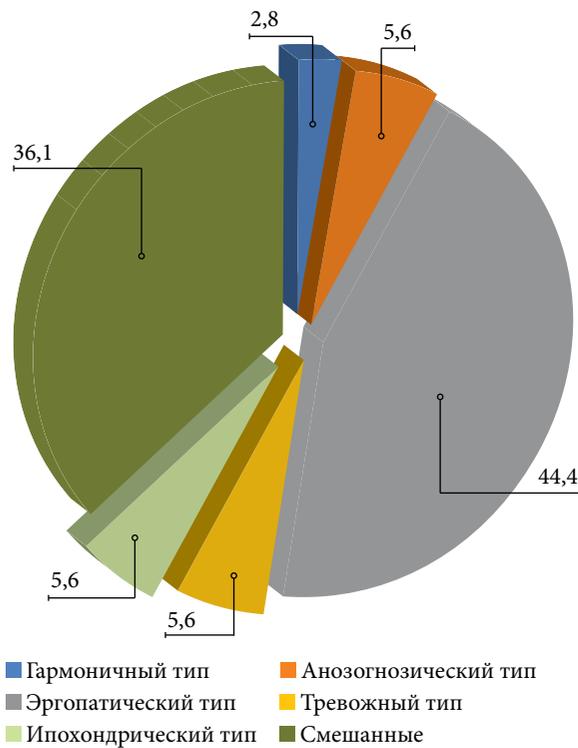
перед другими является то, что заполнение самой шкалы и интерпретация результатов тестирования не вызывают затруднений у пациентов.

В исследуемой группе психоэмоциональные нарушения выявлены более чем у половины пациентов (58,2%). Структура выявленных нарушений выглядела следующим образом: чаще всего (27,8%) отмечалось повышение уровня тревоги, в 5,6% случаев отмечен более высокий в сравнении с нормой балл по субшкале депрессии, у 25,0% пациентов одновременно присутствовали признаки тревоги и депрессии. Особое внимание было обращено на клинически значимые показатели тревоги (семь пациентов) и депрессии (три пациента). Выявление клинически значимой тревоги и/или депрессии является основанием для направления пациентов на консультацию психиатра с целью проведения дифференциального диагноза и решения вопроса о необходимости психофармакологического лечения.

Гастроэнтерологу стоит обратить внимание и на пациентов с субклинической тревогой и/или депрессией, частота которых преобладает в сравнении с их клинически выраженной стадией. Аналогичные данные были получены и в других ранее проведенных в МКНЦ исследованиях [6, 7]. Больные с субклиническими психоэмоциональными нарушениями консультируются психологом в плановом порядке с проведением при необходимости дополнительного психодиагностического обследования. К одной из первых диагностических задач в осуществлении персонализированного подхода к гастроэнтерологическому пациенту следует отнести изучение его отношения к болезни. Эту задачу можно решить с применением различных методик (Краткий опросник восприятия болезни, Э. Бродбент в адаптации В.М. Ялтонского и соавт. (2006); методика диагностики беспокойства о прогрессировании онкологического заболевания, Н.А. Сирота, Д.В. Московченко (2016); опросник самооффективности в отношении болезни, Е.И. Рассказова, А.Ш. Тхостов (2016)). Одним из вариантов является клиническая тестовая методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) [8], широко применяемая в научных гастроэнтерологических исследованиях по изучению психосоматических аспектов заболеваний органов пищеварения [9, 10].

ТОБОЛ

Данная методика является классическим вариантом определения отношения к болезни, так как отвечает основному принципу персонализированной медицины – созданию обобщенной представления о пациенте на основании всесторонней информации о нем. В тексте опросника присутствуют вопросы, касающиеся разных жизненных сфер пациента – отношение к болезни, к ее лечению, врачам и медперсоналу, родным



Частота различных типов отношения к болезни у гастроэнтерологических пациентов (n = 36), %

и близким, окружающим, работе (учебе), одиночеству, будущему, а также самооценка самочувствия, настроения, сна и аппетита. Данная методика является объемной, но не представляет сложностей для заполнения ее опросника пациентом. Результат оценивается психологом и влияет на направленность психотерапевтического взаимодействия с пациентом. Практическая ценность применения методики значительно возрастает при ознакомлении с ее результатом гастроэнтеролога. В гастроэнтерологической работе она интересна для врачей, совмещающих практическую деятельность с научными исследованиями в вопросах влияния психосоматических факторов на заболевания органов пищеварения. В соответствии с полученными результатами выделяется 12 типов отношения к болезни.

Гармоничный тип (тип Г) характеризуется трезвой оценкой своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть, но и без недооценки серьезности болезни. Доминирующей чертой в отношении к болезни при *эргопатическом типе (тип Р)* является подчеркнутое стремление не принимать во внимание ограничения, которые накладывает болезнь, и придерживаться прежнего образа жизни. Центральное звено *анозогнозического типа (тип З)* отношения к болезни – активное отбрасывание мысли о ней, следствием чего является легкомысленное отношение к лечению. Основная характеристика ре-

акции на болезнь у больных с *тревожным типом (тип Т)* – непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, при этом отмечается повышенный интерес к объективным методам исследования, дающим представление об особенностях течения заболевания у данного больного. Больных с *ипохондрическим типом (тип И)* характеризуют сосредоточенность на субъективных болезненных ощущениях и выискивание у себя все новых и новых симптомов болезни. Следует различать ипохондрический тип отношения к болезни, отражающийся в поведении больного, и ипохондрический синдром как вариант соматического состояния, когда больной отмечает множественные и вариабельные ощущения в своем теле, сопровождающиеся повышенным беспокойством по поводу состояния своего здоровья. Основная черта *неврастенического типа (тип Н)* – поведение по типу «раздражительной слабости», когда на фоне сниженного настроения внезапно проявляются вспышки беспричинного раздражения. Больных с *меланхолическим типом (тип М)* отличают от других удрученность болезнью и неверие в выздоровление. Обязательная черта *апатического типа (тип А)* – полное безразличие к исходу болезни и нежелание предпринимать какие-либо действия, способствующие выздоровлению. *Сенситивный тип (тип С)* отличается от других сильным эмоциональным включением в болезнь, при этом спектр эмоций характеризуется переживаниями своей неполноценности и ущербности. При взаимодействии с другими людьми внимание больного фиксировано на знаках, которые, по его мнению, подтверждают данное представление. *Эгоцентрический тип (тип Я)* означает «уход в болезнь» со стремлением вызвать к себе особое внимание как к больному человеку. *Паранойяльный тип (тип П)* характеризуется присутствием стойкого представления о том, что болезнь является следствием чьего-то злого умысла. Основная черта *дисфорического типа (тип Д)* – доминирование в общей гамме эмоций мрачно-озлобленного настроения и зависти к здоровым людям.

Результат может быть представлен одним из очерченных психопатологических типов отношения к болезни или заключением о наличии смешанного варианта с одновременным присутствием признаков двух и более типов отношения к болезни (рисунок).

При трактовке результата ключевым моментом является разделение 12 возможных типов отношения к болезни на два блока, отличающихся по принципу влияния болезни на адаптацию пациента в социальной среде. Типы отношения к болезни первого блока (гармоничный, анозогнозический и эргопатический) относятся к адаптивным, так как нарушения адаптации человека в связи с болезнью являются минимальными или



Таблица 1. Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и дезадаптивных типов отношения к болезни

Варианты отношения к болезни по ТОВОЛ	Психоэмоциональные нарушения по Госпитальной шкале тревоги и депрессии		Количество пациентов
	есть	нет	
Адаптивные	6	13	19
Дезадаптивные	15	2	17
Всего	21	15	36

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,001$.

Таблица 2. Частота копинг-стратегий у пациентов исследуемой группы ($n = 36$)

Копинг-стратегии	Характеристика копинг-стратегий	Использование стратегий, абс. (%)		
		редкое	умеренное	частое
Конфронтация	Осуществление конкретных действий по изменению ситуации	5 (13,9)	24 (66,7)	7 (19,4)
Дистанцирование	Снижение степени эмоциональной вовлеченности в ситуацию	8 (22,2)	24 (66,7)	4 (11,1)
Самоконтроль	Подавление эмоций, высокий контроль поведения	6 (16,7)	26 (72,2)	4 (11,1)
Поиск социальной поддержки	Поиск информационной, эмоциональной и действенной поддержки окружающих	1 (2,8)	31 (86,1)	4 (11,1)
Принятие ответственности	Признание своей роли в возникновении проблемы и ответственности за ее решение	5 (13,9)	30 (83,3)	1 (2,8)
Бегство-избегание	Реагирование по типу уклонения от действий по разрешению возникших трудностей	4 (11,1)	28 (77,8)	4 (11,1)
Планирование	Целенаправленный анализ ситуации и планирование собственных действий	11 (30,6)	18 (50)	7 (19,4)
Положительная переоценка	Положительное переосмысление проблемы, рассмотрение ее как стимула для личностного роста	4 (11,1)	26 (72,2)	6 (16,7)

полностью отсутствуют. Остальные девять типов отношения к болезни входят во второй блок и характеризуются наличием личностной дезадаптации. При этом дезадаптация может иметь разную направленность: интрапсихическая (проявляющаяся клинически как «уход в болезнь» с чрезмерным напряжением во внутреннем мире или угнетенным эмоциональным состоянием) или интерпсихическая (характеризующаяся дезадаптивным поведением с нарушением межличностного взаимодействия с другими людьми во всех сферах жизни).

Среди обследованных пациентов адаптивные и дезадаптивные варианты отношения к болезни были выявлены практически с одинаковой частотой (52,8 и 47,2% соответственно). Представленное в табл. 1 сопоставление свидетельствует о том, что в большинстве случаев отношение к болезни встраивалось в общую картину

психоэмоциональных нарушений – 88,2% пациентов с дезадаптивными вариантами отношения к болезни имели повышенные показатели по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, в том числе в 36,8% случаев клинически значимого уровня.

В структуре дезадаптивного блока в подавляющем большинстве случаев (76,5%) отмечены смешанные варианты отношения к болезни в сравнении с очерченными психопатологическими типами. Это свидетельствует о сложности и многогранности оттенков внутренней картины болезни.

Самой распространенной чертой смешанных вариантов, присутствующей у каждого четвертого пациента изучаемой группы, была патологическая сенситивность – рассмотрение себя с позиций неполноценности из-за своей болезни и представление о том, что окружающие придер-



живаются о них такого же мнения. Как свидетельствует приобретенный опыт, патологическая сенситивность у гастроэнтерологических пациентов может быть обусловлена разными причинами. В качестве наиболее распространенной из них можно обозначить необходимость соблюдения режима питания и пищевых ограничений. В ряде случаев значимыми были такие гастроэнтерологические симптомы, как громкая звучная отрыжка, урчание в животе, императивные позывы на дефекацию. В таких ситуациях особенно важна совместная работа гастроэнтеролога и психолога.

Типы отношения к болезни адаптивного блока на первый взгляд кажутся менее значимыми, что не соответствует действительности. Отрицание болезни, являющееся основной чертой пациентов с таким вариантом отношения к болезни, не затрудняет функционирование пациентов в социуме (по этой причине они называются адаптивными, и пациенты в данных случаях не нуждаются в обязательной консультации психолога), но непосредственно в вопросах, касающихся болезни, такая позиция пациента приводит к низкой приверженности лечению и снижению комплаенса. Негативное влияние подобного отношения к болезни на результат лечения должно стать одной из наиболее важных тем работы гастроэнтеролога с данной категорией пациентов.

Опросник «Способы совладающего поведения»

Совладающим поведением называется поведение человека при преодолении жизненных трудностей, его варианты обозначаются термином «копинг-стратегии». У каждого человека обычно присутствует несколько характерных для него копинг-стратегий. Индивидуальность человека зависит от количества копинг-стратегий, степени их выраженности и характеристики доминирующей стратегии в сопоставлении с остальными способами поведения. Определение особенностей преодолевающего поведения является одной из важнейших характеристик пациента, так как объясняет его поведение в рамках болезни.

Методика «Способы совладающего поведения» [11] позволяет рассмотреть восемь наиболее часто встречающихся копинг-стратегий. При оценке результатов выделяют три уровня проявлений каждой стратегии: низкий (что свидетельствует о редком применении пациентом данной стратегии), умеренный (означает обычное применение данного варианта) и высокий (доминирование данной стратегии). Стоит подчеркнуть, что очень высокий балл использования стратегии часто имеет ту или иную степень негативности в ее проявлениях [12], что уточняется и при необходимости корректируется в психотерапевтической консультации. Частота использования различных копинг-стратегий в исследуемой группе пациентов представлена в табл. 2.

Приведенные в таблице данные можно рассматривать с разных точек зрения. Пациенты используют различные копинг-стратегии, в качестве наиболее часто используемой из них выступает поиск социальной поддержки. Это объясняет тот факт, что в ситуации болезни пациенты настроены не только собственно на лечение, но и на получение информационной и эмоциональной поддержки от врача. Аналогично можно рассмотреть все остальные стратегии, выделяя их сильные и слабые стороны, которые могут проявиться в отношении болезни и лечения. Эти вопросы решаются при индивидуальной консультации психолога. Вопросы взаимодействия психолога и гастроэнтеролога в создании общего представления о пациенте в вопросах совладания с болезнью остаются нерешенными, несмотря на их безусловную практическую важность.

В качестве максимально эффективного взаимодействия гастроэнтеролога и психолога можно рассмотреть пример часто встречающегося в гастроэнтерологии пациента, соматические симптомы которого обусловлены гиперсекрецией желудочного сока. Гастроэнтерологическое лечение в этом случае включает фармакологические препараты, направленные на снижение желудочной секреции. Как правило, в данной ситуации симптоматика имеет склонность к рецидивированию, при этом обострения имеют четкую связь со стрессовыми ситуациями.

В такой ситуации результатом психологической консультации, включающей беседу с пациентом и психодиагностическое обследование, может быть заключение, в котором одной из особенностей является «бегство-избегание» в качестве доминирующей стратегии в преодолении сложных жизненных ситуаций.

Можно ли объединить трактовку ситуации двумя специалистами в единое заключение? Да, можно. В кратком виде заключение может выглядеть следующим образом: «В стрессовых ситуациях пациент отказывается от активной (эрготропной) позиции и использует копинг-стратегию “бегство-избегание”. На физиологическом уровне это означает переход организма в режим преобладания трофотропной деятельности, одним из проявлений которой является повышение функционирования желудочно-кишечного тракта, выражающееся, в частности, в гиперсекреции желудочного сока. Направленность лечения только на снижение уровня секреции желудочного сока является воздействием на следствие, а не на причину. Рекомендуются психотерапевтическая работа, включающая анализ причин отказа от активного преодоления стрессовых ситуаций и расширение вариантов используемых копинг-стратегий». Если пациент способен воспринять такую трактовку его состояния и пройти курс психотерапии, можно ожидать позитивного ответа его организма со стороны функционирования желудочно-кишечного тракта.



Данный пример является некоторой схемой, но схемой обоснованной. Именно изучение подобных ситуаций и выхода из них при одновременном участии в лечебном процессе гастроэнтеролога и психолога, а также осознанном включении пациента составляет главную ценность интеграции психологов и соматических врачей.

Заключение

Будущее развитие медицины во многом связано с интеграцией психологов и соматических вра-

чей. В практике гастроэнтеролога это направление является чрезвычайно важным, поскольку нарушения в эмоциональной сфере типичны для гастроэнтерологических пациентов. Одной из сложнейших интегративного процесса на современном этапе является недостаточное взаимопонимание гастроэнтерологов и психологов. Данная проблема может быть решена благодаря стремлению к повышению эффективности своей работы и взаимному обучению данных специалистов в процессе сотрудничества. ☺

Литература

1. Negri A., Zamin C., Parisi G., et al. Analysis of general practitioners' attitudes and beliefs about psychological intervention and the medicine-psychology relationship in primary care: toward a new comprehensive approach to primary health care. *Healthcare (Basel)*. 2021; 9 (5): 1–15.
2. Gómez A.R., Reina L.L., Méndez F.I., et al. The clinical psychologist in health centres. A joint work between primary care and mental health. *Aten Primaria*. 2019; 51 (5): 310–313.
3. Tomai M., Esposito F., Rosa V. Psychologists in Italian hospital settings: an exploratory analysis of hospital physicians' representations and demands of psychological intervention. *Interdisciplinaria*. 2017; 34 (1): 5–23.
4. Абросимов И.Н., Заоева З.О., Втюрина М.Б., Суркова И.М. Роль психолога в системе здравоохранения: анализ мнения врачей. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2022; 3 (29): 22–33.
5. Zigmond A.S., Snaith R.P. Hospital Anxiety & Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370 [в адаптации М.Ю. Дробижеева, А.Ф. Изнак, 1993].
6. Бабаян А.Ф., Фирсова Л.Д., Князев О.В. и др. Приверженность лечению и психоэмоциональные нарушения у больных язвенным колитом. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (22): 26–32.
7. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Дегтярев Д.А. и др. Особенности психоэмоциональных нарушений у пациентов с глютенчувствительной целиакией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (22): 34–39.
8. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Вукс А.Я. Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей. Л.: Ленинградский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 1990.
9. Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Сердюк А.А. Психоэмоциональный статус у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, осложненной суб- и декомпенсированным стенозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 9 (169): 38–44.
10. Леушина Е.А. Тип отношения к болезни у пациентов гастроэнтерологического профиля. Актуальные вопросы современных научных исследований: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции, 28 марта 2022 г. Нефтекамск: Научно-издательский центр «Мир науки» (ИП Вострицев Александр Ильич), 2022.
11. Битюцкая Е.В. Опросник способов копинга: методическое пособие. М.: ИИУ МГОУ, 2015.
12. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева, 2009.

Problems of Gastroenterologist and Psychologist Interaction When Treating Patients with Chronic Digestive Diseases

L.D. Firsova, PhD¹, M.G. Ivashkina, PhD^{1,2}, A.O. Savinykh², A.S. Yuditskya², S.I. Radvan², V.V. Ogarev, PhD¹, N.A. Bodunova, PhD¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

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

The efficiency of the interaction between gastroenterologists and psychologists depends on many factors, in particular, their mutual training in the course of their professional duties. As an example, the lecture considers a psychodiagnostic examination of the patients from the point of view of its practical significance for working with gastroenterological patients.

Key words: integration, gastroenterologist, psychologist, psychodiagnostic methods



ДВАДЦАТЬ ДЕВЯТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация приглашает Вас принять участие в работе Двадцать девятой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели

Двадцать девятая Объединённая Российская гастроэнтерологическая неделя пройдет
с 26 по 28 сентября 2023 года
в Центре Международной Торговли (ЦМТ) в Москве по адресу:
Краснопресненская набережная, 12.

Научные симпозиумы будут проходить в четырех залах. В период проведения Гастронедели в Конгресс-центре ЦМТ будет работать выставка современных лекарственных препаратов, диагностического и лечебного оборудования и расходных материалов, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, а также специализированных медицинских изданий.

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство наших докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели запланировано проведение научных симпозиумов. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса.

Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Актуальная информация о Двадцать девятой Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе размещается на сайте www.gastro.ru

Телефон для справок: +7 926 213-25-52

Электронная почта: week@gastro.ru

Адрес в интернете: www.gastro.ru

СХЕМЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОГО КОНТИНУУМА¹

- ❑ Современная терапия заболеваний желчевыводящей системы: **восстановление моторно-тонической функции билиарного тракта** (желчевыводящих путей и сфинктера Одди) + **нормализация физико-химических свойств желчи**.
- ❑ Средства первой линии терапии – **спазмолитические препараты**.
- ❑ Более предпочтительны – спазмолитики с минимально выраженными системными эффектами (в частности, селективный миотропный спазмолитик **мебеверина гидрохлорид**^{*}).

НАЛИЧИЕ КОНКРЕМЕНТОВ	ЗАБОЛЕВАНИЕ	ТЕРАПИЯ
Нет конкрементов	ДЖВП	Спазмолитик не менее 30 дней
Эхонеоднородная желчь со сгустками	Билиарный сладж 1–3-го типов	Первый этап: спазмолитик 7–14 дней Второй этап: спазмолитик + УДХК в зависимости от стадии 1–3 мес.
Взвесь гиперэхогенных частиц		
Замаскообразная желчь		
Сформированные холестериновые конкременты	ЖКБ	Первый этап: спазмолитик 7–14 дней Второй этап: спазмолитик + УДХК не менее 2 мес. Третий этап: продолжение УДХК не менее 6 мес. или хирургическое лечение по показаниям
Сформированные пигментные конкременты		Спазмолитик не менее 30 дней или хирургическое лечение по показаниям
Желчный пузырь удален	ПХЭС	Спазмолитик не менее 30 дней

Таблица. Схемы терапии заболеваний билиарного континуума.

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей, **ЖКБ** – желчнокаменная болезнь, **ПХЭС** – постхолецистэктомический синдром, **УДХК** – урсодезокси-холевая кислота

¹ Адаптировано из Маев И.В., Бордин Д.С., Ильчишина Т.А., Кучерявый Ю.А. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей // Медицинский совет. 2021. № 15. С. 122–134.

^{*} Высокая клиническая эффективность независимо от вида билиарной дисфункции; хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций позволяют считать мебеверин препаратом выбора на любом этапе современной терапии моторно-тонических и пищеварительных нарушений у больных с хроническим бескаменным холециститом, вторичными и первичными дисфункциональными нарушениями.



СОВРЕМЕННАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!

Rx

ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ГЭРБ



Рабепразол-С3
МНН: Рабепразол

10 мг №28
20 мг №14, 28, 30

OTC

ПРИ ИЗЖОГЕ



ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ СРЕДСТВО



Урсодез®
МНН: Урсодезоксихолевая кислота

250 мг №50, 120
500 мг №30

ЖЕЛЧЕГОННОЕ СРЕДСТВО

Гимекромон-С3
МНН: Гимекромон

200 мг №50



ГАСТРОПРОТЕКТОР



Рабамипид-С3
МНН: Рабамипид

100 мг №30, 60

ПРИ БОЛИ И СПАЗМАХ В ЖИВОТЕ

Мебеверин-С3
МНН: Мебеверин

135 мг №30, 50



СТИМУЛЯТОР МОТОРИКИ ЖКТ



Итоприд-С3
МНН: Итоприд

50 мг №40, 100

ОБЛЕГЧАЕТ ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ

**Начни новую жизнь
без сигарет!**

ТАБАКЕТТЕ®
МНН: Цитизин

1,5 мг №100



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ