

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 49 (7) • 2021 —

Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан

Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов

Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFA*, *IL10* у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы

Предоперационная механическая очистка кишечника в сочетании с пероральным приемом антибактериальных препаратов в профилактике осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения

Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом

Опухоль диафрагмы, симулирующая новообразование желудка

Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника.
Резолюция совета экспертов

ТЕМА НОМЕРА:
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

АЛЪМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 49 • № 7 • 2021

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Научный редактор выпуска

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор (Архангельск, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Князев О.В., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И.,
Губонина И.В., Кайбуллаева Д.А., Мараховский Ю.Х.,
Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шукина О.Б.,
Гегенава Б.Б., Олиферук Н.С.

**Реальная практика лекарственной терапии
среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных
заболеваний кишечника в России, Республике
Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные
результаты исследования INTENT** 443

Бордин Д.С., Кролевец Т.С., Ливзан М.А.

**Готовы ли врачи первичного звена соблюдать
протоколы диагностики и лечения заболеваний,
ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты
опроса 2020–2021 годов** 455

Жилин И.В., Чашкова Е.Ю., Жилина А.А.,
Цыремпилова А.Ч.

**Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFα*, *IL10*
у пациентов с язвенным колитом бурятской
этнической группы** 469

Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Винокуров А.В.,
Злобин А.И., Станкевич В.Р., Данилина Е.С.

**Предоперационная механическая очистка
кишечника в сочетании с пероральным приемом
антибактериальных препаратов в профилактике
осложнений хирургического лечения рака прямой
кишки и ректосигмоидного соединения** 477

Точка зрения

Белоусова Е.А., Козлов И.Г., Абдулганиева Д.И.,
Алексеева О.П., Губонина И.В., Лищинская А.А.,
Тарасова Л.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В.,
Шифрин О.С., Шукина О.Б.

**Иммунологические аспекты определения
правильной последовательности биологической
терапии воспалительных заболеваний кишечника.
Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург,
22 мая 2021 г.)** 485

Клинические наблюдения

Гриневич В.Б., Губонина И.В., Шперлинг М.И.,
Лаптева С.И., Колодин Т.В., Полуэктов М.В.

**Клиническое наблюдение семейной
средиземноморской лихорадки
с поздним дебютом** 496

Бурко П.А., Федорова М.Г., Ильясов Р.Р.,
Можжухина И.Н.

**Опухоль диафрагмы, симулирующая
новообразование желудка: клиническое
наблюдение** 503

Приложение*

Губонина И.В., Гриневич В.Б., Губонина Н.С.,
Лаптева С.И., Гамзаева А.А., Руцак А.А.,
Хостикоева Л.М.

**Непрерывно мониторируемый долговременный
клинический ответ – новый инструмент для
оценки активности язвенного колита в реальной
клинической практике** II

* Статья в данном разделе публикуется на правах рекламы

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

Журнал индексируется в Russian Science
Citation Index на платформе Web of Science

© 2021 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:
14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские
науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 49 • Number 7 • 2021

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Science Editor

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corr. member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor (Arkhangelsk, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD (Nizhny Novgorod, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Content

Articles

*O.V. Knyazev, E.A. Belousova, D.I. Abdulganieva,
I.V. Gubonina, J.A. Kaibullayeva, Yu.Kh. Marakhouski,
E.Yu. Chashkova, M.V. Shapina, O.B. Shchukina,
B.B. Gegenava, N.S. Oliferuk*

Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study 443

D.S. Bordin, T.S. Krolevets, M.A. Livzan

Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of *Helicobacter pylori*-associated diseases: the survey results 2020–2021 455

*I.V. Zhilin, E.Yu. Chashkova, A.A. Zhilina,
A.Ch. Tsyrempilova*

ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 genes polymorphisms in the ethnic Buryat patients with ulcerative colitis 469

*Yu.V. Ivanov, A.V. Smirnov, A.V. Vinokurov, A.I. Zlobin,
V.R. Stankevich, E.S. Danilina*

Preoperative mechanical bowel preparation combined with oral antibacterials in the prevention

of complications of surgery for rectal and rectosigmoid junction cancer 477

Point of View

*E.A. Belousova, I.G. Kozlov, D.I. Abdulganieva,
O.P. Alexeeva, I.V. Gubonina, A.A. Lishchinskaya,
L.V. Tarasova, E.Yu. Chashkova, M.V. Shapina,
O.S. Shifrin, O.B. Shchukina*

Immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases: the expert board statement (St. Petersburg, May 22, 2021) 485

Clinical Cases

*V.B. Grinevich, I.V. Gubonina, M.I. Shperling, S.I. Lapteva,
T.V. Kolodin, M.V. Poluektov*

Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case 496

*P.A. Burko, M.G. Fedorova, R.R. Iliasov,
I.N. Mozhzhukhina*

A diaphragmatic tumor mimicking gastric neoplasm: a clinical case report 503

Supplement*

*Special advertising section

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2021 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT

Князев О.В.¹ • Белоусова Е.А.² • Абдулганиева Д.И.³ • Губонина И.В.⁴ • Кайбуллаева Д.А.⁵ • Мараховский Ю.Х.⁶ • Чашкова Е.Ю.⁷ • Шапина М.В.⁸ • Щукина О.Б.⁹ • Гегенава Б.Б.¹⁰ • Олиферук Н.С.¹⁰

Актуальность. Анализ данных реальной клинической практики лечения больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) – эффективный инструмент совершенствования медицинской помощи этой категории пациентов. Исследования подобного рода в России проводятся редко, что затрудняет критическую оценку существующего положения и оптимизацию сложившейся практики.

Цель – изучить реальную практику медикаментозного лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК в Российской Федерации, Республике Казахстан и Республике Беларусь.

Материал и методы. Проведен анализ промежуточных результатов исследования INTENT (NCT03532932) – международного многоцентрового ретроспективного и проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования, проводимого в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан. В ретроспективный анализ включены данные 706 пациентов старше 18 лет с подтвержденным диагнозом среднетяжелого/тяжелого язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), установленным не менее чем за 2 года до включения в исследование, и имевших обострение заболевания на момент включения в исследование или в предыдущие 2 года. Сбор данных проводили в рамках рутинной лечебной практики, при которой пациенты на момент включения в исследование получали стандартную терапию, включающую препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС) и иммуносупрессоры (ИС), а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Результаты. Из 706 больных ВЗК 465 страдали ЯК и 241 – БК. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было одинаковым. Средний возраст пациентов с ЯК был выше, чем пациентов с БК: 41,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 40,6–43,0) года против 35,6 (95% ДИ 33,9–37,3) года ($p=0,0001$), как и средний возраст начала заболевания – 34,5 (95% ДИ 33,29–35,61) против 29,7 (95% ДИ 28,03–31,3) года ($p=0,0001$) и средняя длительность заболевания с момента диагностики до включения в исследование – 7,3 (95% ДИ 6,77–7,9) года в группе ЯК и 5,9 (95% ДИ 5,3–6,59) года в группе БК ($p=0,0027$). Доля пациентов с семейным анамнезом ВЗК была низкой: 3,2 и 0,8% соответственно ($p=0,0672$). Курящих пациентов с БК было более чем вдвое больше, чем с ЯК (11,2% против 5%, $p<0,001$). В группе больных ЯК работали 58,1%, в группе пациентов с БК – 47,0% ($p<0,05$). Инвалидность по основному заболеванию имели 36,6% больных ЯК и 56,0% больных БК ($p<0,005$).

Рецидивирующий характер течения заболевания отмечен у 72,9% при ЯК и 60,6% при БК, у остальных пациентов заболевание носило непрерывный характер. Протяженность ЯК соответствовала в 58,9% случаев панколит, в 33,1% – левостороннему колиту и в 8% – проктиту. По локализации БК распределение пациентов было следующим: илеоколит – 54,8%, терминальный илеит – 23,7%, колит – 20,3%, изолированное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта – 1,2%. Частота осложненных форм при ЯК составила 12,9%, при БК – 57,4% ($p=0,0001$). Частота внекишечных проявлений при ЯК и БК не различалась (23,4 и 28,2% соответственно, $p=0,1705$).

В исследовании были представлены различные паттерны терапии ЯК и БК. При ЯК схемы на основе препаратов группы 5-АСК±ГКС получали 25,4% больных, при БК – 3,7% ($p\leq 0,0001$). Следующими по частоте схемами были: 5-АСК с последующим назначением ИС±ГКС (17,9% при ЯК, 22,8% при БК, $p=0,1331$); стандартная терапия (любой препарат 5-АСК, ИС или ГКС за исключением ГИБП) с последующим прекращением лечения либо сокращением до монотерапии ГКС (14,8% при ЯК, 5% при БК, $p=0,0001$); 5-АСК с последующей комбинацией с ИС, затем назначение любого ингибитора фактора некроза опухоли-альфа (иФНО-α) как основного препарата, но с сохранением 5-АСК и/или ИС (22% при БК против 13,5% при ЯК, $p=0,0052$); начало лечения с иФНО-α в комбинации с любым препаратом стандартной терапии без последующих изменений (24,1% при БК и 13,6% при ЯК, $p=0,0007$). Реже применяли следующие терапевтические схемы: начальная терапия 5-АСК с последующим назначением иФНО-α при сохранении 5-АСК (4,5% при ЯК и 2,5% при БК, $p=0,2181$); начало лечения с иФНО-α в сочетании с любым препаратом стандартной терапии, затем отмена ГИБП при сохранении стандартной терапии или ее отмене (4,3% при ЯК и 7,5% при БК, $p=0,0812$).

Общая частота применения ГИБП на разных этапах лечения при БК (66,4%) была существенно выше, чем при ЯК (39,4%). Ведолизумаб при БК назначали чаще, чем при ЯК (в 10,4 и 3,4% соответственно, $p=0,0003$). Анализ практики применения ГКС выявил ряд негативных тенденций: половина пациентов с ВЗК получали более 2 курсов ГКС в течение двухлетнего периода, в ряде случаев – от 5 до 8 курсов. Средняя



длительность курсов ГКС в большинстве схем как для ЯК, так и для БК колебалась в интервале 91–209 дней, что значительно превышает рекомендуемую продолжительность 12 недель (83 дня).

Заключение. По ряду демографических характеристик и клиническим особенностям исследуемая когорта пациентов с ВЗК соответствует глобальным мировым тенденциям: соотношение мужчин и женщин, средний возраст больных, молодой возраст начала заболевания, статус курения, частота внекишечных проявлений и локализация поражений при БК. Следует отметить присутствие 5-АСК почти во всех схемах лечения БК, что не соответствует рекомендуемой

тактике лечения. Противоречит рекомендациям частое и длительное назначение ГКС. Обращает на себя внимание достаточно редкое и позднее назначение ГИБП, особенно при ЯК. Выявленные ошибки мы связываем с недостаточной информированностью врачей о современных подходах к терапии ВЗК, равно как и с низкой приверженностью пациентов к лечению.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпидемиология, лекарственная терапия, реальная клиническая практика, 5-аминосалициловая кислота, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты, ведолизумаб

Для цитирования: Князев ОВ, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Губонина ИВ, Кайбуллаева ДА, Мараховский ЮХ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Гегенава ББ, Олиферук НС. Реальная практика лекарственной терапии среднетяжелых и тяжелых форм воспалительных заболеваний кишечника в России, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Промежуточные результаты исследования INTENT. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):443–454. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-061.

Поступила 29.09.2021; доработана 24.10.2021; принята к публикации 30.10.2021; опубликована онлайн 16.12.2021

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>

✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 691 10 16. E-mail: oleg@bk.ru

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, первый проректор, заведующая кафедрой госпитальной терапии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Кайбуллаева Джамиля Ахтановна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>. E-mail: kaibullaev@mail.ru

Мараховский Юрий Харитонович – д-р мед. наук, профессор клинической медицины, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7762>. E-mail: marakhouski@yahoo.co.uk

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, вед. науч. сотр., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>. E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Шапина Марина Владимировна – канд. мед. наук, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>.

E-mail: shapina.mv@yandex.ru

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, руководитель Центра воспалительных заболеваний кишечника⁹. E-mail: burmao@gmail.com

Гегенава Бадри Борисович – канд. мед. наук, медицинский советник¹⁰; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-9780>. E-mail: badri.gegenava@takeda.com

Олиферук Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, руководитель терапевтического направления гастроэнтерологии¹⁰. E-mail: natalya.oliferuk@takeda.com

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Российская Федерация

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

⁵ АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»; 050000, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120/25, Республика Казахстан

⁶ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3–3, Республика Беларусь

⁷ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, 2, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

¹⁰ ООО «Такеда Фармасьютикалс»; 119048, г. Москва, ул. Усачева, 2–1, Российская Федерация

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа неинфекционных полиэтиологических хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которая включает язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ВЗК относятся к иммуноассоциированным заболеваниям. ЯК характеризуется

воспалением слизистой оболочки толстой кишки, а БК – трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением различных отделов ЖКТ с развитием местных и системных осложнений. Течение ВЗК сопровождается периодами ремиссий и обострений. Для периода обострений типично развитие тяжелых симптомов со стороны



ЖКТ и внекишечных проявлений (артропатии, аксиальные и периферические формы спондилоартрита, склерозирующий холангит, поражения слизистых оболочек и др.), которые могут значительно снизить качество жизни пациента или привести к инвалидности. Для достижения контроля над заболеванием необходимо пожизненное лечение. Учитывая, что эти заболевания в большинстве случаев поражают трудоспособную часть населения, актуальность данной проблемы высока [1, 2].

По имеющимся данным, распространенность ВЗК в России составляет от 19,3 до 29,8 на 100 тыс. населения для ЯК и от 3,0 до 4,5 на 100 тыс. населения для БК [3]. Однако распространенность ВЗК довольно сильно варьирует в зависимости от региона. Так, в Московской области этот показатель равен 58 на 100 тыс. населения, в Республике Татарстан – 40 на 100 тыс., в Новосибирской области – 49 на 100 тыс. [3], в Иркутской области – 74,9 на 100 тыс. [3, 4]. В Республике Беларусь, по статистическим данным за 2016 г., распространенность ЯК составила 36,4 на 100 тыс., БК – 8,1 на 100 тыс. [5]. В Казахстане аналогичные показатели за 2019 г. были 6,3 и 31,5 на 100 тыс. соответственно [6].

Отсутствие единого регистра ВЗК затрудняет объективную оценку сложившейся практики терапии и совершенствование подходов к лечению. Целенаправленное и полноценное изучение реальной клинической практики лечения самой проблемной группы пациентов с ВЗК в Российской Федерации, Беларуси и Казахстане было предпринято в рамках исследования INTENT. Исследования подобного рода в России и странах СНГ проводятся редко, что затрудняет реализацию потенциала критической оценки и оптимизации сложившейся практики [7–9].

Целью исследования был сбор информации о ведении в реальной клинической практике пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми ВЗК в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан – документально зафиксировать схемы лечения и результаты лечения у пациентов с ВЗК, в том числе получающих биологические препараты.

Материал и методы

INTENT (NCT03532932) – международное многоцентровое ретроспективное и проспективное неинтервенционное наблюдательное клиническое исследование, спланировано и проводится в соответствии с принципами проведения клинических исследований, сформулированными

в Декларации Всемирной медицинской ассоциации, принятой в Хельсинки в 1964 г. [10]. В исследовании принимали участие 36 медицинских центров, в том числе 31 центр из Российской Федерации, 2 из Беларуси и 3 из Казахстана. Протокол исследования одобрен локальными этическими комитетами каждого медицинского центра – участника исследования. Набор пациентов стартовал 20 июля 2018 г. и был прекращен в октябре 2020 г., окончание сбора данных планируется в январе 2022 г., и к июню 2022 г. ожидается подготовка финального отчета о проведении исследования с последующим анализом и публикацией результатов.

Исследование проведено при организационной и финансовой поддержке компании «Такеда».

Планируемое число участников – 2000. В данной работе приводятся промежуточные результаты анализа по 706 больным ВЗК.

Критерии включения:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте 18 лет или старше на момент включения;
- подтвержденный диагноз БК или ЯК в течение по меньшей мере 2 лет до включения в исследование;
- наличие среднетяжелого или тяжелого обострения ВЗК на момент включения в исследование либо в анамнезе за предшествующие 2 года до включения в исследование, по поводу которого назначалась терапия кортикостероидами и/или иммуносупрессорами и/или биологической терапией (обострение ВЗК должно быть документально подтверждено);
- проводимая в настоящее время терапия кортикостероидами, и/или иммуносупрессорами, и/или препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), и/или биологической терапией.

Все участники подписывали информированное согласие на включение в настоящее исследование.

Дизайн исследования предполагал ретроспективный сбор данных о практике лечения пациентов в течение 2 лет до момента включения в исследование, а также проспективное наблюдение в течение 1 года со сбором данных на момент включения в исследование, через 6 и 12 месяцев после включения.

Первичными конечными точками данного промежуточного анализа было распределение схем лечения, используемых у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК и среднетяжелой и тяжелой БК, получающих биологические и стандартные препараты. Вторичные конечные точки



включали распределение социодемографических, клинических показателей, описание методов определения активности заболевания и частоты объективной оценки активности ЯК/БК, анализ использования ресурсов здравоохранения.

В ходе исследования собирали сведения о демографических характеристиках участников, характере течения ВЗК, практике медикаментозного лечения, а также объемах стационарной медицинской помощи.

Ниже представлены промежуточные результаты, основанные на ретроспективном анализе части когорты участников в период 2 лет до включения в исследование, данные по которым были обработаны к 15 марта 2021 г. Ретроспективный дизайн означает, что данные всех пациентов, которые собраны в исследовании, были указаны в медицинской карте пациента до даты подписания формы информированного согласия (в рамках ответственности исследователя за конфиденциальность и защиту данных, описанных в протоколе исследования).

Информация по пациентам с БК и ЯК дана отдельно. Учитывали демографические характеристики пациентов, историю ВЗК, сопутствующие заболевания, историю применения биологических лекарственных средств, а также аминосалицилатов, кортикостероидов и иммунодепрессантов, локализацию патологического процесса и другие характеристики. Комбинации лекарственных препаратов, назначаемых для лечения, изучали отдельно для ЯК и БК. Каждую комбинацию лечения анализировали с использованием следующих показателей: средняя продолжительность курса, средняя максимальная дозировка каждого компонента, среднее количество курсов и др. Под паттерном терапии понимали уникальную комбинацию определенных вариантов лечения, а также их изменение с течением времени. В данном промежуточном анализе паттерны терапии выделяли ретроспективно, в период до 2 лет до включения в исследование, а также непосредственно на момент включения в исследование.

Для оценки данных и результатов исследования в разных подгруппах использовали описательный анализ. Описательная статистика включала сводные таблицы (для непрерывных переменных – n , среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, нижний и верхний квартиль; для категориальных значений – n , частота и процентная доля). Доля оценивали вместе с 95% доверительным интервалом, если это применимо.

Для определения статистической значимости полученных результатов между подгруппами пациентов с ЯК и БК использовали анализ таблиц сопряженности частот 2×2 с применением точного теста Фишера, расчет Т-критерия Стьюдента с оценкой значимости p . За уровень статистической значимости показателей принято $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Microsoft R Open версии 3.x.x от Microsoft R Application Network (MRAN) (<https://mran.microsoft.com>).

Результаты

Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов

В рамках промежуточного анализа были обработаны данные 706 пациентов с ВЗК: 465 (65,9%) с ЯК, 241 (34,1%) с БК. Как видно из данных табл. 1, средний возраст пациентов с БК был несколько меньше, чем у больных с ЯК (35,6 и 41,8 года соответственно), мужчин и женщин в обеих группах было практически поровну. Примерно половина пациентов имела постоянную трудовую занятость. Семейный анамнез ВЗК был отмечен лишь у небольшого числа больных, однако при ЯК он встречался втрое чаще, чем при БК (3,2 и 0,9% соответственно).

Длительность заболевания до включения в исследование составила 7,34 года в группе ЯК и 5,94 года в группе БК. Средний возраст манифестации заболевания был 34,5 года в группе больных ЯК и 29,7 года – БК (см. табл. 1).

У всех больных наблюдалось хроническое течение заболевания в соответствии с критериями включения в исследование, при этом у большинства пациентов (72,9% при ЯК и 60,6% при БК) отмечен рецидивирующий характер течения, у остальных заболевание носило непрерывный характер (табл. 2).

Протяженность ЯК соответствовала в сумме панколиту/левостороннему колиту в 92% и лишь в 8% – проктиту. Это обусловлено тем, что пациенты легкой степени тяжести, согласно дизайну, не включались в исследование. Что касается локализации воспалительного процесса при БК, более половины всех случаев представлены илеоколитом.

Частота осложнений в анамнезе в исследуемый период была более чем в 3 раза выше при БК по сравнению с ЯК. Частота внекишечных проявлений при ЯК и БК практически не различалась (см. табл. 2).

Доля курящих пациентов с БК была вдвое выше, чем с ЯК (11,2 и 5% соответственно, рис. 1).

**Таблица 1.** Демографические характеристики участников на момент включения в исследование INTENT

Показатель	Язвенный колит (n=465)	95% ДИ	Болезнь Крона (n=241)	95% ДИ	Значение p
Женщины, абс. (%)	215 (46,2)	41,6–50,9	121 (50,2)	43,7–56,7	0,3405
Средний возраст*, годы	41,8 ± 13,32	40,6–43,0	35,6 ± 13,4	33,9–37,3	0,0001
Средний возраст дебюта заболевания*, годы	34,5 ± 12,77	33,29–35,61	29,7 ± 12,89	28,03–31,3	0,0001
Средняя длительность болезни от момента установления диагноза*, годы	7,3 ± 6,23	6,77–7,90	5,9 ± 5,08	5,3–6,59	0,0027
Семейный анамнез ВЗК, абс. (%)	15 (3,2)	1,8–5,3	2 (0,8)	0,1–3,0	0,0672
Занятость, абс. (%):					
работающий	270 (58,1)	53,4–62,6	113 (46,9)	40,5–53,4	0,0053
неработающие по разным причинам	195 (41,9)	37,4–46,6	128 (53,1)	46,6–59,6	

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника, ДИ – доверительный интервал

*Данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M ± SD)

Доля пациентов, имевших инвалидность по основному заболеванию, также была статистически значимо больше при БК – 56% против 36,6% при ЯК (рис. 2).

Диагноз ЯК и БК был верифицирован с помощью стандартных методов, частота применения которых в исследуемом периоде приведена в табл. 3.

Лекарственная терапия

По результатам ретроспективного анализа глубиной в 2 года до включения пациентов в исследование определены основные схемы лекарственной терапии (табл. 4).

Более четверти пациентов с ЯК получали схемы лечения на основе препаратов из группы 5-АСК в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) или без них (схема 1). При БК такая схема использовалась статистически значимо реже – всего в 3,7%.

Реже применялись комбинированные схемы – с частотой от 13 до 24% как при ЯК, так и при БК (см. табл. 4):

- 5-АСК с последующим дополнительным назначением иммуносупрессора (ИС) ± ГКС (схема 5). Частота назначения таких схем при ЯК и БК не различалась;
- стандартная терапия (СТ) включала любой препарат из группы 5-АСК, ИС или ГКС (за исключением генно-инженерного биологического препарата (ГИБП)) с последующим полным

Таблица 2. Характеристика заболевания у исследуемой когорты пациентов с воспалительным заболеванием кишечника на момент включения в исследование INTENT

Показатель	Язвенный колит (n=465), % (абс.)	Болезнь Крона (n=241), % (абс.)	Значение p (различия в зависимости от нозологии)
Протяженность/локализация			
тотальный	58,9 (274)		–
левосторонний	33,1 (154)		
проктит	8 (37)		
терминальный илеит		23,7 (57)	
илеоколит		54,8 (132)	
колит		20,3 (43)	
верхние отделы ЖКТ (изолированные)		1,2 (3)	
Характер течения			
рецидивирующий	72,9 (339)	60,6 (146)	0,0011
непрерывный	27,1 (126)	39,4 (95)	
Частота осложнений в анамнезе в период до 2 лет к моменту включения в исследование	12,9 (40)	57,4 (136)	0,0001
Частота ВКП	23,4 (109)	28,2 (68)	0,1705

ВКП – внекишечные проявления, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

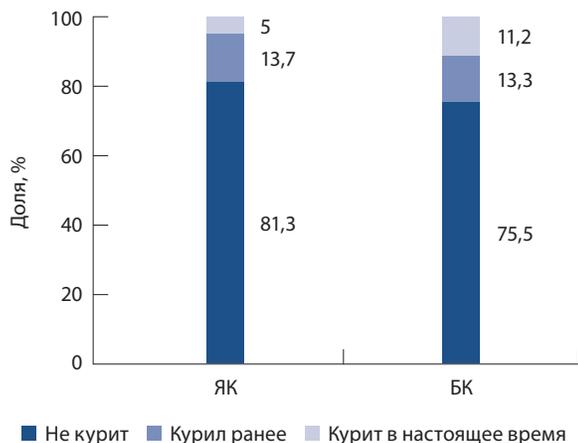


Рис. 1. Статус курения у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника на момент включения в исследование INTENT; БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит; $p < 0,001$

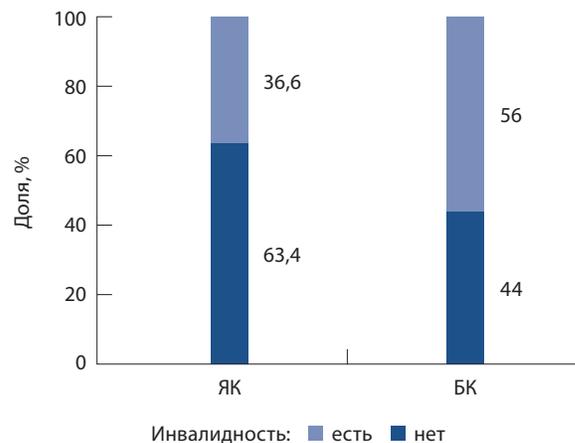


Рис. 2. Статус инвалидности по основному заболеванию у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника на момент включения в исследование INTENT; БК – болезнь Крона, ЯК – язвенный колит; $p < 0,05$

прекращением лечения либо сокращением до монотерапии ГКС (схема 6). Такой вариант при ЯК применяли статистически значимо чаще, чем при БК (в 14,8% против 5%);

- 5-АСК с последующей комбинацией с ИС и затем назначение любого ингибитора фактора некроза опухоли-альфа (иФНО- α) как основного препарата, но при этом больные продолжали принимать аminosалицилаты или ИС либо обе группы препаратов (схема 3). При БК эту схему использовали статистически значимо чаще, чем при ЯК;
- начало лечения с иФНО- α в комбинации с любым препаратом СТ без последующих изменений (схема 8). Эту схему статистически

значимо чаще применяли при БК (в 24,1% против 13,6% при ЯК).

Еще реже применяли следующие терапевтические схемы:

- старт терапии с 5-АСК с последующим назначением ГИБП при сохранении 5-АСК (схема 2). Частота подобного подхода при ЯК и БК не различалась (4,5 и 2,5% соответственно);
- начало лечения с иФНО- α в сочетании с любым препаратом СТ, затем отмена ГИБП при сохранении СТ или ее отмене (схема 4). Эту схему применяли без значимых статистических различий при ЯК и БК: в 4,3 и 7,5% случаев соответственно.

Самой частой схемой при ЯК была комбинация 5-АСК и ГКС. Общая частота назначения ГИБП при ЯК (схемы 2, 3, 4, 8, 9) составила 39,4%. При БК наиболее часто назначались ГИБП в первой линии терапии в сочетании со СТ или без нее (24,1%), общая частота применения ГИБП была существенно выше, чем при ЯК и составила 66,4% (схемы 2, 3, 4, 8, 9). Ведолизумаб при БК назначали статистически значимо чаще, чем при ЯК (в 10,4 и 3,4% соответственно, $p = 0,0003$). Следует отметить, что препараты 5-АСК присутствовали почти во всех схемах лечения БК, что не соответствует отечественным и международным клиническим рекомендациям [2].

Существующие сегодня российские и международные клинические рекомендации предусматривают длительность терапии ГКС не более 12 недель (84 дня), ГКС не используются для поддерживающей терапии. Нежелательны и повторные курсы монотерапии ГКС при рецидиве заболевания [1, 2, 11, 12].

Таблица 3. Количество пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, которым проводились различные диагностические методы исследования (как минимум единожды в период до 2 лет до включения в исследование INTENT)

Метод	Язвенный колит, %	Болезнь Крона, %
Биомаркеры*	89,9	90,9
Эндоскопия	96,6	92,5
Биопсия	68	58,9
Рентген ЖКТ	20,9	36,5
МРТ/КТ	9,5	51,5
УЗИ кишечника	17,2	38,2

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

*С-реактивный белок и/или фекальный кальпротектин

**Таблица 4.** Распределение участников исследования INTENT по схемам лекарственной терапии и их длительности

№ п/п	Схема терапии	Частота назначения, n (%)		
		язвенный колит (n = 465)	болезнь Крона (n = 241)	значение p (различия в зависимости от нозологии)
1.	5-АСК ± ГКС	118 (25,4)	9 (3,7)	0,0001
2.	5-АСК → иФНО-α ± 5-АСК	21 (4,5)	6 (2,5)	0,2181
3.	5-АСК → ИС + 5-АСК → иФНО-α ± ИС ± 5-АСК	63 (13,5)	53 (22,0)	0,0052
4.	иФНО-α ± СТ → отмена ГИБП ± СТ	20 (4,3)	18 (7,5)	0,0812
5.	5-АСК → ИС + 5-АСК ± ГКС	83 (17,9)	55 (22,8)	0,1331
6.	СТ → отмена терапии ± ГКС	69 (14,8)	12 (5,0)	0,0001
7.	ИС + 5-АСК ± ГКС → 5-АСК ± ГКС	12 (2,6)	5 (2,0)	0,7994
8.	иФНО-α ± СТ	63 (13,6)	58 (24,1)	0,0007
9.	Схемы, включающие ведолизумаб	16 (3,4)	25 (10,4)	0,0003

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ГКС – глюкокортикостероиды, ИС – иммуносупрессоры, иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли-α, СТ – стандартная терапия: любой препарат из групп 5-АСК, ИС или ГКС за исключением ГИБП

Таблица 5. Особенности применения глюкокортикостероидов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, не получавших биологическую терапию

№	Схема терапии	Длительность применения ГКС, медиана (25–75%)
Язвенный колит		
1.	5-АСК ± ГКС • 5-АСК + ГКС • ГКС	Циклы – 2 (1–7) Дни – 117 (75,5–206) Дни – 33 (30–94)
2.	5-АСК → ИС + 5-АСК ± ГКС • 5-АСК + ГКС • ИС + 5-АСК + ГКС • ГКС	Циклы – 2 (1–8) Дни – 186,5 (146,75–217,25) Дни – 95 (31–146,5) Дни – 209 (165,5–398,0)
3.	СТ → отмена терапии ± ГКС • 5-АСК + ГКС • ИС + 5-АСК + ГКС • ГКС	Циклы – 1 (1–5) Дни – 104,0 (89,5–131,0) Дни – 91 (89,5–100,0) Дни – 75,5 (6,5–159,75)
Болезнь Крона		
1.	5-АСК → ИС + 5-АСК ± ГКС • 5-АСК + ГКС • ИС + 5-АСК + ГКС • ГКС	Циклы – 2 (1–5) Дни – 164 (150,5–177,5) Дни – 93 (60–149) Дни – 121,5 (121,25–121,75)

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, ИС – иммуносупрессоры, СТ – стандартная терапия: любой препарат 5-АСК, ИС или ГКС за исключением генно-инженерного биологического препарата

Анализ реальной практики применения ГКС позволил выявить ряд особенностей и негативных моментов (табл. 5):

- половина пациентов с ЯК и БК в рамках большинства схем терапии получали более

2 курсов ГКС в течение рассматриваемого периода времени, в ряде случаев от 5 до 8 курсов, то есть почти непрерывно;

- один курс ГКС получали лишь пациенты с ЯК, начавшие лечение со СТ с постепенной ее



отменой и назначением ГКС или без них (медиана числа курсов равна 1);

- средняя длительность курсов ГКС в большинстве схем как для ЯК, так и для БК колебалась в интервале 91–209 дней, что значительно превышает рекомендуемую продолжительность;
- лишь в единичных схемах продолжительность лечения ГКС соответствовала 33–75 дням.

Обсуждение

INTENT представляет собой первое крупное исследование клинической практики лечения пациентов с ВЗК средней и тяжелой степени в Российской Федерации, Республике Казахстан и Республике Беларусь. Ретроспективный обзор включал данные по амбулаторному лечению, что также может быть использовано для изучения и критической оценки сложившейся практики. Несмотря на промежуточный характер представленных данных, они могут служить наглядным отражением сложившейся практики лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми ВЗК.

Анализ демографических данных показывает, что ВЗК в схожей мере подвержены оба пола. ВЗК дебютируют в большинстве случаев до 40 лет, в нашем исследовании возраст манифестации при БК был в среднем 29,66 года, при ЯК – 34,45 года. Средний период времени от дебюта до включения в исследование при БК составил почти 6 лет по сравнению с 7,3 года при ЯК. Как возраст пациентов на момент включения в исследование, так и возраст манифестации и время от дебюта заболевания до включения в исследование были статистически значимо ниже у больных БК, нежели ЯК. При этом семейный анамнез ВЗК встречался крайне редко. Важным фактором развития и течения ВЗК считается курение. По этому критерию доля больных-курильщиков на момент проведения исследования была статистически значимо выше при БК по сравнению с ЯК, что совпадает с международными данными [13]. В целом демографические показатели пациентов соответствовали мировым тенденциям [14] (см. табл. 1).

Тяжесть течения ВЗК подтверждается изучением характера клинического течения – чуть больше четверти пациентов с ЯК и почти 40% с БК имели хроническое непрерывное течение (периоды ремиссии более 6 мес. отсутствовали). Частота развития осложнений в период до 2 лет, предшествующих включению в исследование, при ЯК составила 12,9%, тогда как при БК таких пациентов уже более половины. Частота развития внекишечных проявлений при ЯК и БК близка и составляла от четверти до трети всех пациентов.

60% пациентов с ЯК имеют обширное поражение кишечника – левосторонний или тотальный колит. 55% пациентов с БК имели поражение подвздошной и толстой кишки (илеocolит). Частота осложнений и характер течения ВЗК рассмотренной когорты в целом согласуются с данными международных эпидемиологических исследований [15].

Анализ диагностической практики показывает, что изучение биомаркеров (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) как минимум единожды в течение двух лет до момента включения в исследование применялось у 89,9% при ЯК и 90,9% при БК.

Изучение практики лекарственной терапии позволило получить ценные результаты. Большинство пациентов с ЯК получают стандартную терапию, в то время как пациенты с БК – чаще биологическую терапию ГИБП. Основная часть ГИБП приходилась на препараты из групп иФНО-α, которые суммарно получали более 40% участников рассмотренной когорты пациентов с ЯК и БК. У 74,9% пациентов (76,6% больных ЯК и 71,8% больных БК) не было зарегистрировано внекишечных проявлений, но, несмотря на это, на кишечно-селективную биологическую терапию – препарат ведолизумаб – приходилось около 6% (3,4% при ЯК и 10,4% при БК) участников. Одним из критериев целесообразности назначения ГИБП может быть потребность в 2 и более курсах ГКС [16, 17], а как видно из представленных результатов, на практике часто назначение курсов стероидной терапии фиксировали по 2 и более раза в анамнезе у пациентов, которым никогда не назначалась биологическая терапия, что указывает на значительную неудовлетворенную потребность в ГИБП.

В практике лекарственной терапии БК, несмотря на высокую частоту использования ГИБП, по-прежнему распространено применение для поддержания ремиссии препаратов 5-АСК, которые признаны недостаточно эффективными при лечении среднетяжелых и тяжелых форм БК [18–20] и в Клинических рекомендациях 2020 г. исключены из перечня средств терапии, рекомендуемых для поддержания ремиссии [2].

Самым критичным аспектом сложившейся практики следует признать назначение ГКС, избыточное и по частоте, и по длительности применения, в том числе у пациентов, которым никогда не назначалась биологическая терапия. При рекомендованном ограничении приема ГКС в 12 недель в большинстве случаев данная рекомендация не соблюдается, значительная доля участников принимала ГКС более полугода.



Полученные результаты предоставляют богатый материал для анализа. Высокая частота осложнений, значимое число пациентов с прогрессирующим течением и обширным поражением ЖКТ, а также распространенность неоптимальных схем терапии служат отражением недостатков сложившейся практики, которые необходимо исправить. Выявленные особенности медикаментозного лечения в реальной клинической практике могут быть использованы для коррекции клинических рекомендаций в будущем. Полученные данные также ясно указывают на наличие потребности в повышении информированности врачей в отношении современных подходов к терапии ВЗК.

Заключение

Исследование INTENT впервые позволило достаточно подробно изучить текущую клиническую практику лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми ВЗК в Российской Федерации, Республике Беларусь и Республике Казахстан. Несмотря на промежуточный характер представленных данных, они уже позволяют сделать ряд важных выводов для совершенствования медицинской помощи при ВЗК:

- относительно часто встречаются ошибочные стратегии лечения пациентов с ВЗК (например, отмена терапии после достижения ремиссии – см. паттерны 4 и 6 в табл. 4), что может быть вызвано как недостаточной информированностью врачей о современных подходах (в том числе персонифицированном подходе) к терапии, так и недостаточной приверженностью пациентов к назначенной терапии;
- в связи с недостаточной решительностью лечащих врачей в принятии решения о назначении биотерапии необходимо дальнейшее разъяснение рисков чрезмерного необоснованного использования стероидов и позднего назначения ГИБП, распространение данных о преимуществах биологической терапии при своевременном ее назначении;
- учитывая, что у большинства пациентов не обнаружено внекишечных проявлений, а данные многоцентровых исследований [21, 22] показали преимущество назначения ведолизумаба у бионаивных пациентов, при этом не оказывающего влияния на эффективность последующих линий биотерапии [23, 24], представляется логичным активное внедрение в клиническую практику кишечно-селективной терапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование и конфликт интересов

Исследование и представленный анализ были проведены при организационной и финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс».

Участие авторов

О.В. Князев и Е.А. Белоусова – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.И. Абдулганиева, И.В. Губонина, Д.А. Кайбуллаева,

Ю.Х. Мараховский, Е.Ю. Чашкова и М.В. Шапина – разработка дизайна клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; О.Б. Щукина, Б.Б. Гегенава и Н.С. Олиферук – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОА, Ачкасов СИ, Валуиных ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ, Головенко ОВ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Князев ОВ, Макаручук ПА, Москалев АИ, Нанаева БА, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Павленко ВВ, Полуэктова ЕА, Светлова ИО, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Фролов СА, Хлынова ОВ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Шептулин АА, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019;18(4):7–36. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OA, Achkasov SI, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Makarchuk PA, Moskaliev AI, Nanaeva BA, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Pavlenko VV, Poluektova EA, Svetlova IO, Tarasova LV, Tkachev AV, Frolov SA, Khlynova OV, Chashkova EYu, Shapina MV, Sheptulin AA, Shifrin OS, Shchukina OB. [Project: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2019;18(4):7–36. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36.]
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020;19(2):8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2020;19(2):8–38. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.]
3. Князев ОВ, Шкурко ТВ, Фадеева НА, Бакулин ИГ, Бордин ДС. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(3):4–12. [Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, Bakulin IG, Borodin DS. Epidemiology of chronic inflammatory bowel diseases. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(3):4–12.]



- din DS. [Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(3):4–12. Russian.]
4. Плотникова ЕЮ, Чашкова ЕЮ. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Лечащий врач*. 2019;(8): 14–20. [Plotnikova EYu, Chashkova EYu. [Certain aspects for treatment of inflammatory bowel disease]. *Lechashchiy Vrach [Attending Physician]*. 2019;(8):14–20. Russian.]
5. Горгун ЮВ, Боровнёва ЕА, Столярова ТА, Юркевич АС, Жарская ОМ, Владимировича ИА, Саевич НИ. Хронические воспалительные заболевания кишечника в Республике Беларусь. *Лечебное дело*. 2017;3(55): 5–12. [Gorgun JV, Borauniova KA, Stolyarova TA, Yurkevich AS, Zharskaya OM, Saevich NI, Vladimirova IA. [Chronic inflammatory bowel disease in the Republic of Belarus]. *Lechebnoe Delo [Medical Care]*. 2017;3(55):5–12. Russian.]
6. Kaibullayeva J, Ualiyeva A, Oshibayeva A, Dushpanova A, Marshall JK. Prevalence and patient awareness of inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a cross-sectional study. *Intest Res*. 2020;18(4):430–437. doi: 10.5217/ir.2019.00099.
7. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Валуйский ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ЮО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Щукина ОБ, Язенко НС, Яковлев АА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5): 445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. [Belousova EA, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Alexeenko SA, Baranovsky AYU, Valuyskiy EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyarin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. [Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5): 445–463. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.]
8. Халиф ИЛ, Шапина МВ, Головенко АО, Белоусова ЕА, Чашкова ЕЮ, Лахин АВ, Князев ОВ, Барановский АЮ, Николаева НН, Ткачев АВ. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54–62. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62. [Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, Belousova YA, Chashkova EYu, Lakhin AV, Knyazev OV, Baranovsky AYU, Nikolayeva NN, Tkachev AV. [Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study)]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):54–62. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62.]
9. Belousova E, Khalif I. Tu1290 Social, Demographic and Clinical Features of Inflammatory Bowel Disease in Russia. *Gastroenterology*. 2012;142(5 Suppl 1):S-794. doi: 10.1016/S0016-5085(12)63083-2.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
11. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, Kucharzik T, Molnár T, Raine T, Sebastian S, Tavares de Sousa H, Dignass A, Carbonnel F, European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769–784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
12. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myreliid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
13. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(8):717–725. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.002.
14. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(3):380–389. doi: 10.1111/jgh.14872.
15. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235–241.
16. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, Feagan B, Sands B, Loftus Jr EV, Panaccione R, D'Haens G, Bernstein CN, Geary R, Ng SC, Mantzaris GJ, Sartor B, Silverberg MS, Riddell R, Koutroubakis IE, O'Morain C, Lakatos PL, McGovern DPB, Halfvarson J, Reinisch W, Rogler G, Kruis W, Tysk C, Schreiber S, Danese S, Sandborn W, Griffiths A, Moum B, Gasche C, Pallone F, Travis S, Panes J, Colombel JF, Hanauer S, Peyrin-Biroulet L. Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67(2):244–254. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312648.
17. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):348–354.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001.
18. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, O Lindsay J, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P, ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
19. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):305–353. doi: 10.1007/s00535-018-1439-1.
20. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee BH, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ,



Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H, IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*.

2019;68 Suppl 3:s1–s106. doi: 10.1136/gut-jnl-2019-318484.

21. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, James A, Smyth M. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroen-*

terol Hepatol. 2017;15(2):229–239.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.08.044.

22. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, Abhyankar B, Lasch K. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Therapy Inflamm*

Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study

O.V. Knyazev¹ • E.A. Belousova² • D.I. Abdulganieva³ • I.V. Gubonina⁴ • J.A. Kaibullayeva⁵ • Yu.Kh. Marakhouski⁶ • E.Yu. Chashkova⁷ • M.V. Shapina⁸ • O.B. Shchukina⁹ • B.B. Gegenava¹⁰ • N.S. Oliferuk¹⁰

Background: The analysis of data obtained from real world clinical practice of management of patients with inflammatory bowel diseases (IBD) is an effective tool to improve medical care for this patient category. Studies of the kind are rare in Russia, which hinders a critical assessment of the current situation and optimization of the established approaches.

Aim: To study real world practice of medical treatment of patients with moderate and severe IBD in the Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan.

Materials and methods: We analyzed intermediate results from the INTENT study (NCT03532932), which is a multinational, multicenter, retrospective and prospective, non-interventional observation trial being performed in the Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan. The retrospective analysis included data from 706 patients above 18 years of age with confirmed diagnosis of moderate/severe ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) made at least 2 years before the study entry, with acute exacerbations of the disease at the study entry or within the last 2 years. Data were collected during routine management; at the study entry the patients were treated with a standard regimen including 5-aminosalicylic acid (5-ASA) agents, glucocorticosteroids (GCS) and immunosuppressants (IS), as well as genetically engineered biological agents (GEBA).

Results: Among 706 IBD patients, 465 had UC and 241 had CD. The male to female ratios in both groups were similar. Mean age of the UC patients was higher than that of the CD patients (41.8 [95% confidence interval (CI) 40.6–43.0] years vs 35.6 [95% CI 33.9–37.3] years, $p=0.0001$). The same difference was noted for the mean age of

disease manifestation (34.5 [95% CI 33.29–35.61] vs 29.7 [95% CI 28.03–31.3] years, $p=0.0001$) and for mean duration of disease from the time of diagnosis to the study entry (7.3 [95% CI 6.77–7.9] for UC and 5.9 [95% CI 5.3–6.59] years for CD, $p=0.0027$). The proportion of patients with familial history of IBD was low (3.2 and 0.8%, respectively, $p=0.0672$). The number of smokers with CD was more than 2-fold higher than those with UC (11.2% vs 5%, $p<0.001$). 58.1% of the patients in the UC group and 47.0% of those from the CD group were employed ($p<0.05$). 36.6% of the UC patients and 56.0% of the CD patients had the legal disability status due to underlying disease ($p<0.005$).

The relapsing course of the disease was noted in 72.9% with UC and 60.6% with CD, while in the rest of the patients the disease had the continuous course. The degree of UC involvement corresponded to pancolitis in 58.9% of the cases, to left-sided colitis in 33.1%, and to proctitis in 8%. The distribution of CD location was as follows: ileocolitis 54.8%, terminal ileitis 23.7%, colitis 20.3%, isolated upper gastrointestinal tract involvement 1.2%. The prevalence of complicated UC was 12.9%, and that of the complicated CD 57.4% ($p=0.0001$). There were no difference in the rate of extraintestinal manifestations between UC and CD (23.4 and 28.2%, respectively, $p=0.1705$).

UC and CD groups differed by their treatment patterns. In the UC group, 5-ASA+GCS regimens were given to 25.4% of the patients, whereas in the CD group, to 3.7% ($p\leq 0.0001$). The second frequent regimens were: 5-ASA with subsequent IS±GCS (17.9% in UC, 22.8% in CD, $p=0.1331$); standard regimen (any 5-ASA agent, IS or GCS, but not GEBA) with subsequent treatment withdrawal or its reduction to GCS monotherapy (14.8% in UC, 5% in CD, $p=0.0001$); 5-ASA with a subsequent

combination with IS, then any tumor necrosis factor- α inhibitor (iTNF- α) as the basic treatment with continuation of 5-ASA and/or IS (22% in CD vs 13.5% in UC, $p=0.0052$); treatment initiation from iTNF- α combined with any standard agent without any subsequent modification (24.1% in CD and 13.6% in UC, $p=0.0007$). Less frequent the following treatment regimens were used: initial treatment with 5-ASA and subsequent iTNF- α with continuation of 5-ASA (4.5% in UC and 2.5% in CD, $p=0.2181$); initial treatment with iTNF- α in combination with any standard agent with subsequent GEBA withdrawal and continuation of a standard regimen or its withdrawal (4.3% in UC and 7.5% in CD, $p=0.0812$).

The cumulative frequency of GEBA administration at various stages of treatment for CD (66.4%) was significantly higher than for UC (39.4%). Vedolizumab for CD was administered more frequently than for UC (10.4 and 3.4%, respectively, $p=0.0003$). The analysis of habitual GCS use revealed a number of negative trends, namely, half of the IBD patients received more than 2 GCS courses within 2 years, and in some cases the number of GCS courses amounted to 5–8. Mean duration of a GCS course in most regimens for UC and CD was in the range of 91 to 209 days, which is significantly higher than the recommended treatment duration of 12 weeks (83 days).

Conclusion: With a number of its demographic characteristics and clinical particulars, the study cohort of patients with IBD is compatible to global trends: the male to female ratio, mean patients' age, young age at disease manifestation, smoking status, prevalence of extraintestinal manifestations and the location of CD. It is of note that 5-ASA is included into almost all treatment regimens for CD, which does not meet the treatment strategy



Bowel Dis. 2017;23(1):97–106. doi: 10.1097/MIB.0000000000000979.

23. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, Bassel M, Brett N, Lissos T, Lopez C, Natsios A, Saha S, Kifnidi C, Demuth D, Patel H, Mantzaris GJ. Abstract P1091. Clinical Effectiveness of First-Line Anti-TNF Therapies and Second-Line Anti-TNF Therapy Post-Vedolizumab

ab Discontinuation in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. In: United European Gastroenterology. Therapeutic Drug Monitoring. Abstracts 2019. Barcelona, Oct 19–23, 2019.

24. Bar-Gil Shitrit A, Ben-Ya'acov A, Siterman M, Waterman M, Hirsh A, Schwartz D, Zittan E, Adler Y, Koslowsky B, Avni-Biron I, Chow-

ers Y, Ron Y, Israeli E, Ungar B, Yanai H, Marshak N, Ben-Horin S, Eliakim R, Dotan I, Goldin E, Kopylov U. Safety and effectiveness of ustekinumab for induction of remission in patients with Crohn's disease: A multicenter Israeli study. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(4):418–424. doi: 10.1177/2050640620902956.

recommended in the guidelines. Frequent administration and long duration of GCS therapy also is in contradiction with the guidelines. Of significant concern is rather rare and late administration of GEBA, especially for UC. We believe that the identified pitfalls are associated both with low awareness of doctors on the current strategies of IBD management and with low patients' compliance to treatment.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, epidemiology, medical treatment, real world clinical practice, 5-aminosalicylic acid, glucocorticosteroids, immunosuppressants, genetically engineered biological agents, vedolizumab

For citation: Knyazev OV, Belousova EA, Abdulganieva DI, Gubonina IV, Kaibullayeva JA, Marakhouski YuKh, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Gegenava BB, Oliferuk NS. Real world practice of medical treatment for moderate and severe inflammatory bowel diseases in Russian Federation, Republic of Belarus and Republic of Kazakhstan: intermediate results of the INTENT study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(7):443–454. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-061.

Received 29 September 2021; revised 24 October 2021; accepted 30 October 2021; published online 16 December 2021

Funding and conflict of interests

The study and its analysis were performed under administrative and financial support from Takeda Pharmaceuticals Ltd.

Authors' contributions

O.V. Knyazev and E.A. Belousova, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.I. Abdulganieva, I.V. Gubonina, J.A. Kaibullayeva, Yu.Kh. Marakhouski, E.Yu. Chashkova, and M.V. Shapina, design of the clinical part of the study, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; O.B. Shchukina, B.B. Gegenava, and N.S. Oliferuk, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Oleg V. Knyazev – MD, PhD, Head of Department of Inflammatory Bowel Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7250-0977>

✉ 86 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 691 10 16. E-mail: oleg@bk.ru

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

Diana I. Abdulganieva – MD, PhD, Professor, First Vice-rector, Head of Chair of Hospital Therapy³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Jamilya A. Kaibullayeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Gastroenterology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>. E-mail: kaibullaev@mail.ru

Yury Kh. Marakhouski – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Gastroenterology and Nutritiology⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7327-7762>. E-mail: marakhouski@yahoo.co.uk

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Coloproctologist, Leading Research Fellow, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>. E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Marina V. Shapina – MD, PhD, Head of Department of Research in Inflammatory and Functional Bowel Disorders⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>. E-mail: shapina.mv@yandex.ru

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Head of Center of Inflammatory Bowel Disease⁹. E-mail: burmao@gmail.com

Badri B. Gegenava – MD, PhD, Medical Advisor¹⁰; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-9780>. E-mail: badri.gegenava@takeda.com

Natalya S. Oliferuk – MD, PhD, Therapeutic Area Head (Gastroenterology)¹⁰. E-mail: natalya.oliferuk@takeda.com

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86–6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

⁴ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁵ Research Institute of Cardiology and Internal Medicine; 120/25 Ayteke bi, Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan

⁶ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3–3 P. Brovki ul., Minsk, 220013, Republic of Belarus

⁷ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

⁸ National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

⁹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

¹⁰ Takeda Pharmaceutical Company Limited; 2–1 Usacheva ul., Moscow, 119048, Russian Federation



Оригинальная статья

Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов

Бордин Д.С.^{1,2,3} • Кролевец Т.С.⁴ • Ливзан М.А.⁴

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии²; профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины факультета последипломного образования³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: dbordin@mail.ru

Кролевец Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>
✉ 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация.
Тел.: +7 (913) 156 04 14.
E-mail: mts-8-90@mail.ru

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Цель – оценка комплаентности врачей первичного звена в отношении выполнения рекомендаций по диагностике и лечению *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний на основании проведенного анкетирования.

Материал и методы. Проведено анонимное добровольное онлайн-анкетирование 775 врачей: 459 (59,2%) врачей по специальности «терапия», 279 (36%) – «гастроэнтерология», 34 (4,4%) – «эндоскопия». Уровень согласия респонденты выражали в баллах: «0» – не знаю, «1» – не согласен, «2» – согласен не полностью и «3» – полностью согласен.

Результаты. Полностью согласными диагностировать и лечить *H. pylori* у больных хроническим атрофическим гастритом были 613 (79,4%) врачей, у родственников 1-й линии родства больных раком желудка – 602 (78,0%), у пациентов с хроническим поверхностным гастритом – 525 (68,0%), у больных язвенной болезнью в период ремиссии – 423 (54,8%), при синдроме диспепсии – 336 (43,4%). В равной степени врачи были привержены к эрадикационной терапии у пациентов, которым планируется длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – 386 (50,0%) и 397 (51,4%) соответственно. Терапевты выражали меньшую приверженность к лечению и диагностике *H. pylori* при приеме как ИПП ($\chi^2=66,525$, $p=0,004$), так и НПВП ($\chi^2=103,354$, $p=0,003$). Среди методов первичной диагностики *H. pylori* врачи предпочитали использовать ¹³C-уреазный дыхательный тест (545 (70,6%) врачей) и морфологическое исследование гистобиоптата (574 (74,4%)), а в качестве контрольных – анализы кала (иммуноферментный

анализ и полимеразная цепная реакция). Наиболее эффективной схемой эрадикационной терапии первой линии респонденты считали стандартную тройную терапию с кларитромицином, усиленную висмутом (606 (78,5%)). В качестве способов достижения большей эффективности эрадикационной терапии врачи чаще были готовы использовать в схемах эрадикации эзомепразол или рабепразол (70,6%), добавлять препараты висмута (79,4%), чем применять в схеме эрадикации ребамипид (35%), пробиотики (44,9%) и/или удваивать дозу ИПП (44,2%). Респонденты продемонстрировали обеспокоенность низкой приверженностью пациентов к лечению (59,4%) и ограниченностью диагностических возможностей (49,4%).

Заключение. Комплаентность в отношении соблюдения рекомендаций по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний достаточна и может зависеть как от осведомленности врачей, так и от доступности предлагаемых диагностических и лечебных методов.

Ключевые слова: приверженность, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*, рекомендации

Для цитирования: Бордин ДС, Кролевец ТС, Ливзан МА. Готовы ли врачи первичного звена соблюдать протоколы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: результаты опроса 2020–2021 годов. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):455–468. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-051.

Поступила 13.08.2021; доработана 09.11.2021; принята к публикации 11.11.2021; опубликована онлайн 22.11.2021

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация



Международные и российские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, постулируют необходимость эрадикации этой инфекции для лечения хронического гастрита и профилактики осложнений, таких как язвенная болезнь и рак желудка [1–4]. Эффективность достижения этих целей зависит от приверженности как пациента, так и врача к выполнению клинических рекомендаций. В реальной клинической практике существует ряд ключевых вопросов, отношение к которым влияет на эффективность внедрения принципов диагностики и лечения *H. pylori* [5].

Целью была оценка комплаентности врачей первичного звена в отношении выполнения рекомендаций по диагностике и лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний на основании проведенного анкетирования.

Материал и методы

Нами проведено добровольное онлайн-анкетирование 775 врачей, работающих в медицинских организациях поликлинического типа (446 (37,5%) человек), стационарного типа (197 (25,4%) человек) и в частных организациях (129 (16,6%) человек). Опрос проводился в период с июля 2020 по январь 2021 г., содержал 9 вопросов и был вторым с 2018–2019 гг. [6, 7]. Опросник позволял оценить знания и степень согласия врачей с утверждениями, касающимися показаний к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, наиболее эффективных схем антихеликобактерной терапии первой линии, методов повышения эффективности лечения, методов и сроков проведения контроля эффективности эрадикации *H. pylori*, а также условий, затрудняющих диагностику инфекции и проведение терапии. Уровень согласия респонденты выражали в баллах: «0 баллов» означало «не знаю», «1» – «не согласен», «2» – «согласен не полностью» и «3» – «полностью согласен». География ответов была обширна: 294 (37,9%) респондента из Сибирского федерального округа, 259 (33,5%) из Центрального, 165 (21,3%) из Южного, 10 (1,3%) из Северо-Западного и 4 (0,5%) из Дальневосточного. Из городов дальнего (Турция, Латвия) и ближнего (Казахстан, Украина, Белоруссия, Молдавия) зарубежья поступило 43 (5,5%) ответа. Среди респондентов большинство работают по специальности «терапия» – 459 (59,2%) врачей, 279 (36%) врачей работают по специальности «гастроэнтерология», 34 (4,4%) врача – «эндоскопия». Средний возраст респондентов составил $42,9 \pm 12,0$ года, стаж работы – $15,9 \pm 11,9$ года. Среди опрошенных

специалистов 272 (35,1%) врача имели высшую квалификационную категорию, 85 (10,6%) – первую, 36 (4,6%) – вторую, 378 (48,8%) врачей категории не имели.

Для оценки приверженности врачей к клиническим рекомендациям мы проанализировали качественно и количественно ответы на представленные вопросы в зависимости от специальности врачей, их квалификационной категории и стажа работы. Ввиду наличия статистических выбросов данных и/или ошибок при введении ответа респондентами, при общем количестве опрошенных 775 врачей валидными к анализу оказались 772 ответа.

Работу с данными исследования и графический анализ осуществляли с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, языка программирования Python 3.0 и специализированных библиотек анализа данных (NumPy, Pandas). Количественные данные представлены в виде среднего с указанием стандартного отклонения, а также в виде медианы с указанием 25- и 75-го перцентилей для величин с неправильным распределением. Качественные данные представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для проверки нулевой гипотезы в номинальной шкале использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Сравнение двух не связанных друг с другом групп проводили при помощи критерия Манна – Уитни для количественных данных. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

В ответе на **вопрос 1 о заболеваниях, при которых нужно диагностировать и проводить эрадикацию инфекции *H. pylori***, количество полностью согласных респондентов, независимо от специальности и стажа, распределилось следующим образом: при язвенной болезни в период обострения полностью согласны назначать эрадикационную терапию 668 (86,5%) опрошенных, при хроническом атрофическом гастрите – 613 (79,4%), при хроническом поверхностном гастрите – 525 (68,0%), при язвенной болезни в период ремиссии – 423 (54,8%), при синдроме диспепсии – 336 (43,4%).

Наибольший процент несогласия отмечен для синдрома диспепсии – 191 (24,7%) доктор. В отношении диспепсии также зафиксировано наибольшее количество затрудняющихся ответить на вопрос (10 (1,3%) человек). Примечательно, что врачи, затрудняющиеся ответить, работали по специальности «терапия» ($\chi^2 = 50,562$, $p = 0,045$). Стаж работы по специальности «терапия» в данной группе не влиял на ответ (несогласия



Таблица 1. Распределение ответов среди врачей разных специальностей по вопросу назначения эрадикации *H. pylori* в случае планируемого длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (вопрос 1)

Варианты ответа	Ответы, абс. (%)			Всего (n=772)
	Специальность			
	гастроэнтеролог (n=279)	терапевт (n=459)	эндоскопист (n=34)	
Не знаю	2 (0,7)	12 (2,7)	2 (5,7)	16 (2,1)
Не согласен	38 (13,6)	162 (35,4)	10 (28,6)	210 (27,2)
Согласен не полностью	29 (10,4)	112 (24,5)	8 (22,9)	149 (19,3)
Полностью согласен	211 (75,4)	171 (37,4)	15 (42,9)	397 (51,4)

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

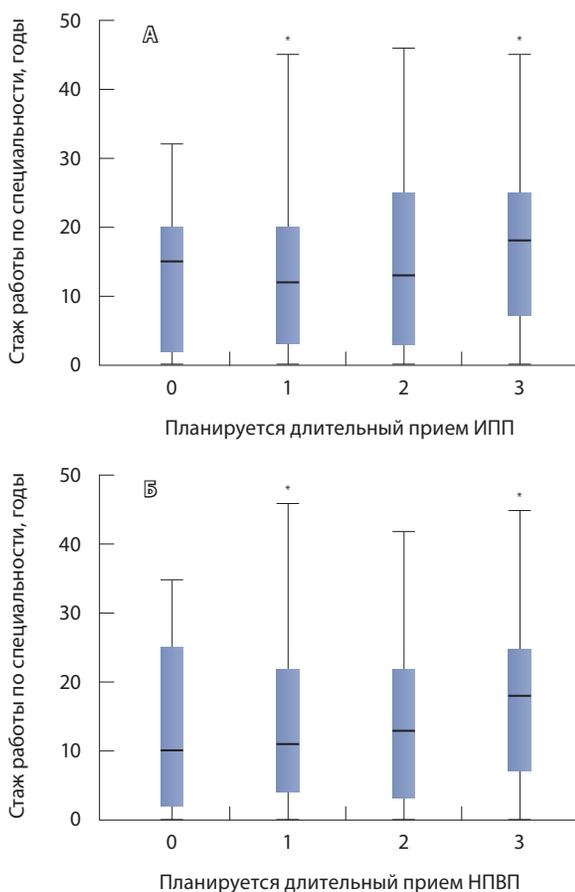


Рис. 1. Диаграмма размаха ответов на вопрос 1 в отношении согласия о диагностике и лечении инфекции *H. pylori* у пациентов, которым планируется длительное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) (А) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (Б), в зависимости от стажа врачей; * статистически значимое различие; «0» – не знаю, «1» – не согласен, «2» – согласен не полностью, «3» – полностью согласен

и затруднения) (медиана стажа по специальности в данных группах составила 15 лет (от 4 до 22)).

Врачи были согласны назначать эрадикационную терапию родственникам 1-й линии родства больных раком желудка – 602 (78,0%) опрошенных. При сравнительном анализе выявлено, что не знающими ответа в отношении данного утверждения были только врачи по специальности «терапия» ($\chi^2=65,186$, $p=0,034$). Ответы различались в зависимости от стажа работы: по данному утверждению незнающие и полностью согласные имели одинаковый стаж (медиана 15 (3–23) лет), а ответившие несогласием имели вполнину меньший стаж (медиана 6 (1–18) лет). Лечить всех пациентов, у которых выявлена *H. pylori*, был согласен 471 (61,0%) доктор.

В равной степени врачи были согласны с назначением терапии пациентам, которым планируется длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – 386 (50,0%) и 397 (51,4%) соответственно. Меньшее согласие с необходимостью диагностики и лечения *H. pylori* при планировании приема как ИПП, так и НПВП выражали терапевты в сравнении с гастроэнтерологами ($\chi^2=66,525$, $p=0,004$ и $\chi^2=103,354$, $p=0,003$ соответственно). Распределение ответов среди врачей разных специальностей по вопросу назначения эрадикации *H. pylori* в случае планируемого длительного приема НПВП отражено в табл. 1.

Количество терапевтов и гастроэнтерологов среди всех согласных проводить лечение в ситуации длительного приема ИПП было равным. Несогласные диагностировать и лечить *H. pylori* при длительном приеме НПВП статистически значимо имели стаж работы по специальности на 5–7 лет меньше, чем выразившие согласие с данным утверждением: медиана 11 (4–22) лет против 18 (7–25) лет ($\chi^2=103,354$, $p=0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и в отношении длительного приема ИПП: несогласные с данным утверждением врачи имели меньший стаж в сравнении с полностью согласными – 12 (3–20) лет против 18 (7–25) лет ($\chi^2=67,525$, $p=0,008$) (рис. 1).

В ответе на вопрос 2 о методах первичной диагностики инфекции *H. pylori* врачи предпочитали использовать ^{13}C -уреазный дыхательный тест (545 (70,6%) врачей) и морфологическое исследование гастробиоптата (574 (74,4%)), а также серологический метод (328 (42,5%)) и быстрый уреазный тест (453 (58,7%)).

В отношении анализов кала методами иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление

антигена *H. pylori* процент согласных был сравним – 339 (43,9%) и 430 (55,7%) соответственно. Однако именно в отношении данного вопроса наибольшее число врачей затруднились с ответом (6,7%) или были не согласны (18,9%).

В целом распределение ответов на вопрос 2 по перекрестным таблицам в зависимости от специальности было по всем утверждениям статистически значимо различным ($p=0,004$), что связано с большим процентом ответов «не знаю» или «согласен не полностью» среди терапевтов (табл. 2). При этом не выявлено статистически значимых корреляционных взаимосвязей между стажем врачей разных специальностей и высокой частотой ответов по данному вопросу ($p=0,67$).

В отношении **вопроса 3 о том, что необходимо для получения достоверных результатов диагностики инфекции *H. pylori***, ответы врачей распределились одинаково по всем утверждениям – необходимость прекращения приема ИПП за 2 недели, антибактериальных препаратов и препаратов висмута не менее чем за 4 недели до исследования (табл. 3).

Мы обнаружили только статистически значимое различие ответов по вопросу необходимости отмены приема ИПП в зависимости от стажа (рис. 2). А именно, врачи, не имеющие сформированного мнения по данному вопросу или почти согласные с настоящим утверждением, имели стаж до 20 лет по специальности ($\chi^2=72,345$, $p=0,006$).

В ответ на **вопрос 4 о наиболее эффективной схеме эрадикационной терапии первой линии** респонденты назвали стандартную тройную

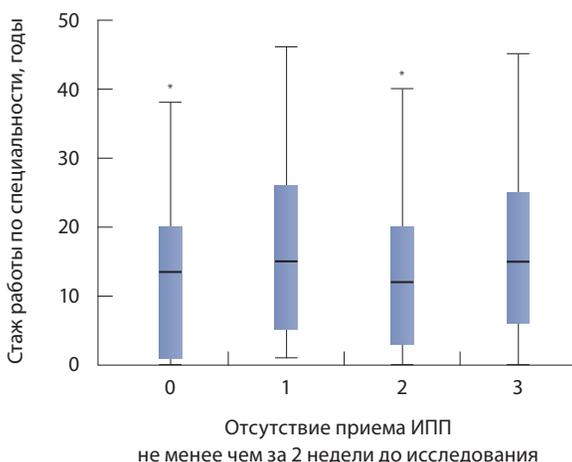


Рис. 2. Диаграмма размаха ответов врачей на вопрос 3 о необходимости отмены приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) в зависимости от стажа; * статистически значимое различие; «0» – не знаю, «1» – не согласен, «2» – согласен не полностью, «3» – полностью согласен

терапию с кларитромицином, усиленную висмутом (606 (78,5%)). Данная схема терапии получила наименьший процент несогласия среди как гастроэнтерологов (3,2%), так и терапевтов (4,8%). Последовательная схема терапии или стандартная тройная с джозамицином, в том числе усиленная висмутом, встретили равный процент согласия и несогласия, независимо от специальности, при этом в отношении последовательной терапии отмечен наибольший процент несогласных ее использовать (табл. 4). Статистически значимо чаще высказывали несогласие использовать последовательную терапию врачи с большим стажем по своей специальности ($\chi^2=78,343$, $p=0,047$).

Отмечена большая готовность назначать последовательную схему терапии в качестве первой линии среди терапевтов ($\chi^2=87,433$, $p=0,006$), тогда как гастроэнтерологи либо не были согласны, либо выражали сомнения.

В **вопросе 5 об особенностях проведения эрадикационной терапии** наибольший процент полного согласия среди респондентов зарегистрирован в отношении продолжительности эрадикационной терапии, равной 14 дням (654 (84,7%)). Назначать лечение на 7 дней были согласны 50 (6,5%) при 584 (75,6%) несогласных. На продолжительность эрадикационной терапии 10 дней при сохранении эффективности были согласны 154 (19,9%) респондента, при том что количество несогласных и не полностью согласных по данному вопросу оказалось равным – 299 (38,7%) и 303 (39,2%) соответственно. Статистически значимо чаще выражали незнание и/или сомнения по данным вопросам терапевты, а в отношении 10-дневной терапии статистически значимо чаще согласие высказывали врачи с меньшим стажем независимо от специальности ($\chi^2=98,786$, $p=0,007$).

Согласны с коррекцией дозы ИПП или отказом от них при проведении эрадикации у больных атрофическим гастритом были 28,4%, не согласны 40,8%, независимо от стажа, специальности или квалификации. Врачи не были согласны корректировать дозы препаратов-компонентов эрадикационной терапии в зависимости от веса пациента (63%). По данным утверждения регистрировался наибольший процент незнания (до 6,5%), статистически значимо чаще среди терапевтов ($\chi^2=103,402$, $p=0,004$).

В качестве способов, позволяющих достигнуть большей эффективности эрадикационной терапии (**вопрос 6**), врачи были согласны использовать в схемах эрадикации эзомепразол или рабепразол (545 (70,6%)), добавлять препараты висмута (613 (79,4%)), применять ребамипид (270 (35%)),

**Таблица 2.** Распределение ответов врачей на вопрос о методах первичной диагностики инфекции *H. pylori* в зависимости от специальности (вопрос 2)

Вопрос и варианты ответа		Ответы, абс. (%)			
		Специальность			Всего (n = 772)
		гастроэнтеролог (n = 279)	терапевт (n = 459)	эндоскопист (n = 34)	
Серологический метод	Не знаю	0	14 (3,1)	1 (2,9)	15 (1,9)
	Не согласен	62 (22,1)	94 (20,6)	11 (31,4)	167 (21,6)
	Согласен не полностью	86 (30,7)	164 (35,9)	12 (34,3)	262 (33,9)
	Полностью согласен	132 (47,1)	185 (40,5)	11 (31,4)	328 (42,5)
Быстрый уреазный тест	Не знаю	1 (0,4)	14 (3,1)	0	15 (1,9)
	Не согласен	35 (12,5)	42 (9,2)	5 (14,3)	82 (10,6)
	Согласен не полностью	97 (34,6)	114 (24,9)	11 (31,4)	222 (28,8)
	Полностью согласен	147 (52,5)	287 (62,8)	19 (54,3)	453 (58,7)
Исследование гастробиоптата	Не знаю	1 (0,4)	8 (1,8)	0	9 (1,2)
	Не согласен	12 (4,3)	41 (9,0)	2 (5,7)	55 (7,1)
	Согласен не полностью	49 (17,5)	80 (17,5)	5 (14,3)	134 (17,4)
	Полностью согласен	218 (77,9)	328 (71,8)	28 (80,0)	574 (74,4)
Исследование кала методом ИФА	Не знаю	2 (0,7)	29 (6,3)	1 (2,9)	32 (4,1)
	Не согласен	36 (12,9)	103 (22,5)	7 (20,0)	146 (18,9)
	Согласен не полностью	94 (33,6)	144 (31,5)	17 (48,6)	255 (33,0)
	Полностью согласен	148 (52,9)	181 (39,6)	10 (28,6)	339 (43,9)
Исследование кала методом ПЦР	Не знаю	8 (2,9)	42 (9,2)	2 (5,7)	52 (6,7)
	Не согласен	24 (8,6)	58 (12,7)	9 (25,7)	91 (11,8)
	Согласен не полностью	61 (21,8)	127 (27,8)	11 (31,4)	199 (25,8)
	Полностью согласен	187 (66,8)	230 (50,3)	13 (37,1)	430 (55,7)
^{13/14} С-уреазный дыхательный тест	Не знаю	2 (0,7)	24 (5,3)	3 (8,6)	29 (3,8)
	Не согласен	13 (4,6)	37 (8,1)	5 (14,3)	55 (7,1)
	Согласен не полностью	37 (13,2)	93 (20,4)	13 (37,1)	143 (18,5)
	Полностью согласен	228 (81,4)	303 (66,3)	14 (40,0)	545 (70,6)
Хелик-тест	Не знаю	3 (1,1)	48 (10,5)	3 (8,6)	54 (7,0)
	Не согласен	105 (37,5)	36 (7,9)	9 (25,7)	150 (19,4)
	Согласен не полностью	97 (34,6)	124 (27,1)	16 (45,7)	237 (30,7)
	Полностью согласен	75 (26,8)	249 (54,5)	7 (20,0)	331 (42,9)

ИФА – иммуноферментный анализ, ПЦР – полимеразная цепная реакция

**Таблица 3.** Распределение частоты ответов врачей на вопрос в отношении действий, необходимых для получения достоверных результатов диагностики инфекции *H. pylori* (вопрос 3)

Вопрос и варианты ответа	Ответы, абс. (%) (n = 772)	
Отсутствие приема ИПП не менее чем за 2 недели до исследования	Не знаю	20 (2,6)
	Не согласен	73 (9,5)
	Согласен не полностью	133 (17,2)
	Полностью согласен	546 (70,7)
Отсутствие приема антибактериальных препаратов не менее чем за 4 недели до исследования	Не знаю	14 (1,8)
	Не согласен	47 (6,1)
	Согласен не полностью	85 (11,0)
	Полностью согласен	626 (81,1)
Отсутствие приема препаратов висмута не менее чем за 4 недели до исследования	Не знаю	18 (2,3)
	Не согласен	58 (7,5)
	Согласен не полностью	145 (18,8)
	Полностью согласен	551 (71,4)

ИПП – ингибиторы протонной помпы

пробиотики (347 (44,9%)) и/или удваивать дозу ИПП (341 (44,2%)).

Следует отметить, что по поводу применения ребамипида был зарегистрирован наибольший процент незнания (119 (15,4%) докторов), чаще среди терапевтов ($\chi^2 = 59,508$, $p = 0,022$).

Не вызвала сомнений у опрошенных **необходимость проведения контрольных тестов (вопрос 7)** после эрадикации (651 (84,3%)) и не ранее чем через 30 дней после окончания лечения (605 (78,4%)). Мы отмечали статистически значимо большую частоту ответов «не знаю» и «не согласен» среди терапевтов в сравнении с гастроэнтерологами (до 15%, $\chi^2 = 37,511$, $p = 0,003$). При этом, по мнению врачей, только $52,6 \pm 10,4\%$ пациентов согласны и выполняют рекомендованные им контрольные тесты.

Наиболее подходящими тестами для контроля эрадикации (вопрос 8) врачи разных специальностей практически в равной степени назвали выполнение анализов кала, морфологического исследования гастробиоптата и $^{13/14}\text{C}$ -дыхательного теста (табл. 5), при этом выбор ответа не зависел от их специальности или опыта работы. Примечательно, что относительно применения в качестве контрольных тестов анализа кала методами ИФА и ПЦР статистически значимо больше был процент не имеющих собственного мнения среди терапевтов в сравнении с врачами других специальностей (от всех затрудняющихся

ответить на данный вопрос в отношении анализов кала 92% составляли терапевты касательно анализа кала ИФА ($\chi^2 = 32,162$, $p = 0,009$) и 79,6% – терапевты касательно анализа кала ПЦР ($\chi^2 = 27,066$, $p = 0,008$).

Серологический метод в качестве контрольного согласны использовать 135 (17,5%) врачей, быстрый уреазный тест – 223 (28,9%). Статистически значимо чаще не согласны назначать серологический метод врачи, медиана стажа которых составила 16 (7–26) лет, что на 10 лет больше, чем медиана стажа по другим вариантам ответов ($p = 0,005$).

В отношении **вопроса 9 о том, что затрудняет выполнение международных и российских рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori***, респонденты были прежде всего обеспокоены низкой приверженностью к лечению пациентов (59,4%) и ограниченностью в диагностических возможностях (49,4%). При этом существующие схемы терапии врачи рассматривали как безопасные и эффективные. В отношении дефицита времени на приеме ответы распределились равномерно среди не согласных, согласных не полностью и полностью согласных с данным утверждением – 233 (30,2%), 245 (31,7%) и 253 (32,8%) соответственно. Статистически значимо больший недостаток времени имели врачи по специальности «терапия» в сравнении с врачами других специальностей ($\chi^2 = 55,175$, $p = 0,002$), с медианой стажа 10 лет.

**Таблица 4.** Распределение частоты ответов врачей на вопрос в отношении наиболее эффективной эрадикационной схемы (вопрос 4)

Вопрос и варианты ответа	Ответы, абс. (%) (n = 772)	
Стандартная тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин)	Не знаю	8 (1,0)
	Не согласен	101 (13,1)
	Согласен не полностью	367 (47,5)
	Полностью согласен	296 (38,3)
Стандартная тройная терапия, усиленная висмутом	Не знаю	5 (0,6)
	Не согласен	36 (4,7)
	Согласен не полностью	125 (16,2)
	Полностью согласен	606 (78,5)
Квадротерапия с висмутом	Не знаю	18 (2,3)
	Не согласен	177 (22,9)
	Согласен не полностью	269 (34,8)
	Полностью согласен	308 (39,9)
Последовательная терапия	Не знаю	63 (8,2)
	Не согласен	265 (34,3)
	Согласен не полностью	232 (30,1)
	Полностью согласен	212 (27,5)
Стандартная тройная терапия с джозамицином	Не знаю	76 (9,8)
	Не согласен	200 (25,9)
	Согласен не полностью	304 (39,4)
	Полностью согласен	177 (22,9)
Стандартная тройная терапия с джозамицином, усиленная висмутом	Не знаю	73 (9,5)
	Не согласен	156 (20,2)
	Согласен не полностью	250 (32,4)
	Полностью согласен	273 (35,4)

ИПП – ингибиторы протонной помпы

Обсуждение

Согласно Киотскому соглашению [1], *H. pylori* признана ведущей причиной развития хронического гастрита, язвенной болезни, аденокарциномы или MALT-лимфомы желудка [8]. В российских согласительных документах [3, 9] язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения и ремиссии, хронический гастрит, в том числе атрофический, наследственная предрасположенность к раку желудка, стадии раннего рака желудка рассматриваются в качестве обязательных для диагностики и устранения *H. pylori*.

В отношении данного положения отмечен высокий процент согласия и осведомленности по результатам нашего исследования.

Полученные нами результаты анкетирования по-прежнему свидетельствуют о невысоком уровне согласия и высоком проценте сомнения врачей по вопросу диагностики и лечения *H. pylori* в случае длительного приема ИПП и НПВП, а также при симптомах диспепсии. Подобную тенденцию отмечают и другие исследователи из разных стран. На основании данных опроса врачей из 15 российских городов установлено, что диагностику

**Таблица 5.** Распределение частоты ответов врачей на вопрос 6 в отношении контрольных тестов выявления *H. pylori*

Вопрос и варианты ответа	Ответы, абс. (%) (n = 772)	
Серологический метод	Не знаю	16 (2,1)
	Не согласен	465 (60,2)
	Согласен не полностью	156 (20,2)
	Полностью согласен	135 (17,5)
Быстрый уреазный тест	Не знаю	23 (3,0)
	Не согласен	265 (34,3)
	Согласен не полностью	261 (33,8)
	Полностью согласен	223 (28,9)
Морфологическое исследование гастробиоптата	Не знаю	20 (2,6)
	Не согласен	144 (18,7)
	Согласен не полностью	191 (24,7)
	Полностью согласен	417 (54,0)
Выявление антигенов <i>H. pylori</i> в кале методом ИФА	Не знаю	50 (6,5)
	Не согласен	153 (19,8)
	Согласен не полностью	252 (32,6)
	Полностью согласен	317 (31,1)
Выявление антигенов <i>H. pylori</i> в кале методом ПЦР	Не знаю	54 (7,0)
	Не согласен	91 (11,8)
	Согласен не полностью	199 (25,8)
	Полностью согласен	428 (55,4)
¹³ / ¹⁴ C-уреазный дыхательный тест	Не знаю	35 (4,5)
	Не согласен	83 (10,8)
	Согласен не полностью	158 (20,5)
	Полностью согласен	496 (64,2)
Хелик-тест	Не знаю	53 (6,9)
	Не согласен	236 (30,6)
	Согласен не полностью	224 (29,0)
	Полностью согласен	259 (33,5)

ИФА – иммуноферментный анализ, ПЦР – полимеразная цепная реакция

H. pylori при язвенной болезни и хроническом гастрите проводят более чем в 80% случаев, а при систематическом применении НПВП и для профилактики рака желудка – в 3 раза реже [10]. Опрос 430 докторов первичного звена из Испании показал похожую тенденцию: наиболее часто диагностика *H. pylori* проводилась при язвенной болезни (95% респондентов), и существенно реже (39,2%) – при наличии симптомов диспепсии [11].

Наибольший процент согласия среди докторов (65%) диагностировать и лечить *H. pylori* был отмечен в Корее [12]. Масштабное исследование среди европейских стран позволило выявить различную убежденность врачей первичного звена в отношении необходимости тестирования и лечения *H. pylori* по всем показаниям: Великобритания – 47%, Польша – 40%, Греция – 32% [13]. Среди израильских врачей первичного звена в отношении



необходимости проводить эрадикацию при диспепсическом синдроме процент согласия был равен 66%, тогда как при терапии НПВП и/или ацетилсалициловой кислотой – только 19% [14]. В Италии более 60% врачей первичного звена имели неправильные убеждения при ответе на вопрос о необходимости лечения лиц, инфицированных *H. pylori* и принимающих НПВП. Были зарегистрированы следующие ответы: отмена НПВП и/или ацетилсалициловой кислоты, замена на другой препарат, монотерапия ИПП, отказ от проведения эрадикации [15]. Исследование в США показало, что врачи в 75% случаев формально придерживаются постулата «тестируй и лечи» в отношении инфекции *H. pylori*, но по факту выполняют только его «половину»: тестируют, но в трети случаев лечения не назначают [16, 17].

Обращаясь к международным рекомендациям и российским согласительным документам, мы видим, что применение ИПП изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита, а эрадикация данной инфекции у больных как атрофическим, так и поверхностным гастритом может скорректировать высокую или низкую кислотопродукцию [18]. Римские критерии IV подчеркивают необходимость эрадикации *H. pylori* для дифференциальной диагностики между функциональной диспепсией и *H. pylori*-ассоциированной диспепсией [19]. Исследования подтверждают исчезновение симптомов диспепсии после проведения эрадикационной терапии. Снижение относительного риска при этом составило 10% [20]. Учитывая повышенный риск формирования пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки у инфицированных *H. pylori*, проведение эрадикации может существенно повлиять на прогноз [21]. В этой связи крайне важно привлечение внимания терапевтов независимо от стажа работы к диагностике и лечению *H. pylori* при планировании длительного применения ИПП и НПВП, а также у больных с диспепсическим синдромом.

Таким образом, базируясь на результатах собственных исследований и коллег из разных стран, можно констатировать: приверженность постулату «тестируй и лечи» среди докторов разных специальностей остается низкой [22]. Невыполнение данной рекомендации мы можем объяснить ограниченностью диагностических возможностей, которую отметили около 45% респондентов. Вместе с тем в российских рекомендациях XIX Съезда Научного общества гастроэнтерологов отмечено, что заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований верхних отделов пищеварительного тракта продолжают оставаться

высокими, поэтому в России проведение эзофагогастродуоденоскопии показано всем пациентам с диспепсическими жалобами независимо от возраста и пола [23]. По результатам нашего опроса врачи действительно предпочитают использовать в первичной диагностике *H. pylori* дыхательные тесты и/или морфологическое исследование гастробиоптатов (в зависимости от выбранной стратегии диагностики) по сравнению с серологическими методами, чувствительность и специфичность которых различается в зависимости от производительности тест-систем. Отмечается недоверие врачей к применению исследования кала методами ИФА и ПЦР для диагностики *H. pylori* первично и после лечения, что, вместе с тем, может быть удобно для некоторой категории лиц и дешевле в сравнении с дыхательными тестами. Известно, что диагностическая ценность неинвазивных методик повышается в отсутствие приема ИПП в течение не менее 2 недель, предшествующих тесту, а антибиотиков и препаратов висмута – в течение 4 недель до проведения теста. Об этом опрошенные нами терапевты и гастроэнтерологи знают достаточно.

Результаты нашего исследования в отношении терапии первой линии согласуются с другими данными о высокой частоте применения стандартной тройной терапии с кларитромицином [3, 9]. Выбор схемы терапии определяется резистентностью к кларитромицину, использование стандартной тройной терапии возможно в регионах, где она не превышает 15% [2]. Но данных по субъектам Российской Федерации недостаточно. Российская гастроэнтерологическая ассоциация сообщает, что средняя резистентность к кларитромицину находится на уровне 8,3% [3], однако по результатам отдельных исследований в европейской части России она может достигать 32,6% [24]. Добавление солей висмута к стандартной тройной терапии первой линии способствует повышению эффективности терапии, что обусловлено его синергическим с антибиотиками действием и преодолением резистентности [25, 26]. Этот подход встречает высокую степень согласия врачей. По мнению большинства, продолжительность лечения должна составлять 14 дней, тем не менее до сих пор ряд респондентов ошибочно считают возможным лечение инфекции *H. pylori* в течение 7 дней.

В качестве одного из способов повышения эффективности эрадикации рекомендовано добавление ребамипида [27]. Рандомизированные контролируемые исследования, включившие 611 пациентов, показали эффективность эрадикационной терапии с ребамипидом, равную 73,3%. При этом при включении ребамипида частота



побочных эффектов от применения эрадикационной терапии (тошнота, металлический привкус во рту, нарушение стула) не отличалась от таковой без применения этого средства [28]. Исследования в Японии, Южной Корее и России показали повышение эффективности эрадикации при использовании ребамипида до 82,72% против 73,99% без такового [29]. Данный препарат вошел в стандарты лечения взрослых пациентов с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* [3, 30], в качестве средства увеличения эффективности терапии. Но у опрошенных нами врачей применение ребамипида в составе эрадикационной терапии встречает сомнения или несогласие.

По данным нашего исследования, врачи рекомендовали проведение контрольных тестов, но только 52,6 ± 10,4% пациентов согласны и выполняют их. Важную роль в повышении комплаентности может играть информированность пациента. В Японии благодаря разработанным и поддержанным на государственном уровне мерам профилактики рака желудка 51% населения знает, что *H. pylori* является канцерогеном 1-го типа [31]. В этой связи возможным решением проблемы несоблюдения пациентами рекомендаций видится индивидуальный подход и наблюдение после лечения, в том числе с помощью смарт-систем. В Ирландии установили, что структурированное консультирование в виде «назначения лечения и последующего наблюдения» позволило достигнуть высокого уровня приверженности пациента к лечению и эффективности эрадикации [32]. В Китае похожее исследование показало, что дополнительные телефонные звонки от врача не приводят к увеличению эффективности лечения, но статистически значимо повышают комплаенс (91,3% против 77,5%), удовлетворенность от лечения (75,3% против 51,6%) и значимо уменьшают частоту побочных эффектов антибиотикотерапии (15,1% против 58,1%) [33]. В открытом проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании с включением 350 пациентов, проведенном в России (Сибирский федеральный округ), оценено влияние приверженности пациентов к лечению *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [34]. В основной группе, получившей подробные разъяснения о важности диагностики и лечения инфекции *H. pylori*, все пациенты показали высокую комплаентность: согласно проведенному опросу, все они приняли не менее 90% из назначенных врачом препаратов, а уровень эффективности эрадикации достиг 86%. В группе сравнения, которая получала аналогичное лечение, но без мотивационных действий, число таблеток, принятых в ходе проводимого лечения, составило менее 70% от назначенных

врачом, а уровень эффективности эрадикации был равен 74,9%. Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь уровня комплаентности и эффективности лечения [35, 36].

Не менее важным в достижении успеха лечения представляется «позитивное мышление» врача, что по данным исследований не всегда находится на ожидаемом уровне. В связи с этим хотелось бы напомнить об исследовании 1154 врачей из 14 регионов Российской Федерации, по результатам которого около 20% специалистов отказались принять участие в тестировании, не желая знать свой *H. pylori* статус. Около 50% докторов отметили в анкете, что не будут принимать антибиотики в случае обнаружения инфекции, 20% – что будут принимать только пробиотики или препараты висмута, и лишь 30% врачей были готовы лечиться по общепринятым консенсусам с применением ИПП и как минимум двух антибиотиков. Из 619 инфицированных врачей курс антихеликобактерной терапии прошли только 117 (18,9%) человек [37]. Согласно результатам исследования распространенности *H. pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани, по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста обследовано 315 медицинских работников, из 57 инфицированных *H. pylori* готовность пройти эрадикацию и последующие тесты выразили только 35 (61,4%) человек [38].

Заключение

По вопросам показаний к эрадикационной терапии, методов диагностики *H. pylori*, применения контрольных тестов после эрадикации и выбора препаратов в схеме эрадикационной терапии были получены ответы, согласующиеся с имеющимися рекомендациями. Выявлена недостаточная осведомленность врачей первичного звена, в частности терапевтов, и приверженность по вопросам назначения эрадикации при длительном использовании ИПП и НПВП, функциональной диспепсии, использования ребамипида в качестве средства повышения эффективности терапии первой линии. Недоступность диагностических методов, равно как и дефицит времени на приеме, по мнению врачей, могут лежать в основе недостижения ожидаемой эффективности лечения *H. pylori*. Таким образом, комплаентность в отношении соблюдения протоколов диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний по результатам исследования может быть оценена как достаточная, и зависит как от осведомленности докторов, так и от внешних факторов доступности предлагаемых диагностических и лечебных методов. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа подготовлена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НШ-2558.2020.7, соглашение № 075-15-2020-036 от 17.03.2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Д.С. Бордин – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Т.С. Кролевец – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; М.А. Ливзан – анализ результатов исследования, написание текста, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P, faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM, European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1): 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шептулин АА, Трухманов АС, Баранская ЕК, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Дехнич НН, Козлов РС, Кляритская ИЛ, Корочанская НВ, Курилович СА, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Ткачев АВ, Хлынов ИБ, Цуканов ВВ. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1): 55–70. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya EK, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Tkachev AV, Khlynov IB, Tsukanov VV. [Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.]
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
- Cheng HC, Liou JM, Luo Jiing-Chyuan, Chiu CT, Wu MS, Lee YC, Wu CY, Wu DC, Hsu PI, Chang CC, Chang WL, Lin JT, Sheu BS. The implementation of the consensus on the management of *Helicobacter pylori* and barriers to consensus. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12533. doi: 10.1111/hel.12533.
- Krolevets T, Bordin D, Livzan M, Osipenko M, Tokareva L. Consent of doctors to follow the Maastricht consensus report. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12647:91. doi: 10.1111/hel.12647.
- Бордин ДС, Кролевец ТС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Токарева ЛИ, Чебаненко ЕВ. Приверженность врачей первичного звена рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(36):22–31. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31. [Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA, Osipenko MF, Tokareva LI, Chebanenko YeV. [Consent of Doctors to Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases Associated with *Helicobacter pylori*]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2019;15(36):22–31. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-36-22-31.]
- Мозговой СИ, Ливзан МА, Кролевец ТС, Шиманская АГ. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6): 49–59. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59. [Mozgovoi SI, Livzan MA, Krolevets TS, Shimanskaya AG. [Neuroendocrine Tumour as a Diagnostic and Prognostic Criterion for Autoimmune Gastritis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):49–59. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59.]
- Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ, Ардатская МД, Ахмедов ВА, Бордин ДС, Бурков СГ, Бутов МА, Голованова ЕВ, Голофеевский ВЮ, Гриневиц ВБ, Джулай ГС, Добрица ВП, Еремина ЕЮ, Жигалова ТН, Иваников ИО, Исаков ВА, Казюлин АН, Калинин АВ, Козлова ИВ, Комиссаренко ИА, Корниенко ЕА, Корочанская НВ, Курилович СА, Кучерявый ЮА, Ли ЕД, Ли ИА, Левченко СВ, Ливзан МА, Логинов АФ, Лоранская ИД, Маев ИВ, Максимов ВА, Миллер ДА, Минушкин ОН, Низов АА, Орешко ЛС, Осипенко МФ, Пальцев АИ, Пасечников ВД, Радченко ВГ, Русланов МН, Саблин ОА, Сагынбаева ВЭ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Сарсенбаева АС, Селиверстов ПВ, Симаненков ВИ, Ситкин СИ, Старостин БД, Суворов АН, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Успенский ЮП, Хлынова ОВ, Хомерики НМ, Хомерики СГ, Цуканов ВВ, Чернин ВВ, Чернышев АЛ, Шархун ОО, Щербак ПЛ, Яковенко ЭП. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(2): 3–21. [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, Ardatskaya MD, Akhmedov VA, Bordin DS, Burkov SG, Butov MA, Golovanova EV, Golofeyevskiy VYu, Grinevich VB, Dzhulay GS, Dobritsa VP, Eremina EYu, Zhigalova TN, Ivanikov IO, Isakov VA, Kazyulin AN, Kalinin AV, Kozlova IV, Komissarenko IA, Kornienko EA, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Kucheryavyy YuA, Li ED, Li IA, Levchenko SV, Livzan MA, Loginov AF, Loranskaya ID, Maev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Pal'tsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenkov VI, Sitkin SI, Starostin BD, Suvorov AN, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskiy YuP, Khlynova OV, Khomeriki NM, Khomeriki SG, Tsukanov VV, Chernin VV, Chernyshev AL, Sharkhun OO, Scherbakov PL, Yakovenko EP. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-as-



- sociated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. Russian.]
10. Дехнич НН, Козлов РС, Саблин ОА, Прищепова ЕА. Диагностика *Helicobacter pylori* и выбор эрадикационной терапии: результаты анкетирования врачей в различных регионах Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2):33–41. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-33-41. [Dekhnich NN, Kozlov RS, Sablin OA, Prischepova YA. [Helicobacter pylori infection diagnostics and choice of eradication treatment: results of inquiry of doctors from different regions of Russian Federation]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):33–41. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-33-41.]
 11. Cano-Contreras AD, Rascón O, Amieva-Balmori M, Ríos-Gálvez S, Maza YJ, Meixueiro-Daza A, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(1):16–24. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2017.02.004.
 12. Kim BG, Kim JW, Jeong JB, Jung YJ, Lee KL, Park YS, Hwang JH, Kim JU, Kim NY, Lee DH, Jung HC, Song IS. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World J Gastroenterol*. 2006;12(1):66–69. doi: 10.3748/wjg.v12.i1.66.
 13. Seifert B, Rubin G, de Wit N, Lionis C, Hall N, Hungin P, Jones R, Palka M, Mendive J. The management of common gastrointestinal disorders in general practice A survey by the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) in six European countries. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):659–666. doi: 10.1016/j.dld.2008.02.020.
 14. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1035–1040. doi: 10.1097/MEG.0000000000000659.
 15. Zullo A, Hassan C, Olivetti D, Chirriati A, Chiri DA, Marotti G, Morelli L, Morini S. *Helicobacter pylori* management in non-steroidal anti-inflammatory drug therapy patients in primary care. *Intern Emerg Med*. 2012;7(4):331–335. doi: 10.1007/s11739-011-0578-7.
 16. Canbaz S, Sunter AT, Peksen Y, Leblebicioglu H. Survey of general practitioners' knowledge about *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol*. 2005;5:4. doi: 10.1186/1471-230X-5-4.
 17. Howden CW, Blume SW, de Lissoyoy G. Practice patterns for managing *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal symptoms. *Am J Manag Care*. 2007;13(1):37–44.
 18. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Барановский АЮ, Баранская ЕК, Клярская ИЛ, Корочанская НВ, Кучерявый ЮА, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Тарасова ГН, Трухманов АС, Хлынов ИБ, Шептулин АА. Инфекция *Helicobacter pylori* при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонной помпы (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):26–32. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32. [Ivashkin VT, Maev IV, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Baranovsky AYU, Baranskaya YK, Klyaritskaya IL, Korochanskaya NV, Kucheryavy YuA, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkov VI, Tarasova GN, Trukhmanov AS, Khlynov IB, Sheptulin AA. [Helicobacter pylori infection at long-term treatment by proton pump inhibitors for acid-related diseases (Literature review and resolution of Advisory council, March 22, 2018)]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):26–32. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-26-32.]
 19. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
 20. Ливзан МА, Кролевец ТС, Мозговой СИ, Костоглод ТВ, Костоглод АВ. Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200037. [Livzan MA, Krolevets TS, Mozgovoy SI, Kostoglod TV, Kostoglod AV. [Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis]. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. Russian. doi: 10.26442/20751753.2020.8.200037.]
 21. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ, Мартынов АИ, Яхно НН, Арутюнов ГП, Алексеева ЛИ, Абузарова ГР, Евсеев МА, Кукушкин МЛ, Копенкин СС, Лиля АМ, Лапина ТЛ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Ребров АП, Скоробогатых КВ, Чичасова НВ. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno NN, Arutyunov GP, Alekseyeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatikh KV, Chichasova NV. [Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.]
 22. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Вологжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Зайцев ОВ, Алексеенко СА, Абдулхаков РА, Дехнич НН, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Плотникова ЕЮ, Тарасова ЛВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышников НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИВ, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Мегraud F, O'Morain C, Ramas M, Nysen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (HP-EUREG): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 год. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156. [Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Ilchishina TA, Voynovan IN, Sarsenbaeva AS, Zaitsev OV, Alekseyenko SA, Abdulkhakov RA, Dehnich NN, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Plotnikova EYu, Tarasova LV, Maev IV, Kucheryavy YuA, Baryshnikova NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovsky AYU, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutina AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nysen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. European registry *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how has clinical practice changed in Russia from 2013 to 2018 years. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):16–24. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.]
 23. Лазебник ЛБ, Алексеев СА, Лялюкова ЕА, Самсонов АА, Бордин ДС, Цуканов ВВ, Алексеев НЮ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Аркин ОБ, Ахмедов ВА, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Басхаева РГ, Батищева ГА, Белова ИИ, Васильев НН, Визе-Хрипунова МА, Власова ТВ, Воронина НВ, Вьючнова ЕС, Вялов СС, Гимаева ЗФ, Голованова ЕВ, Гребенева ЛС, Григорьева ИН, Дехнич НН, Дмитриева ТВ, Долгалев ИВ, Дроздов ВН, Дятчина ЛИ, Жесткова ТВ, Жилина АА, Казакова ЕВ, Карева ЕН, Кашкина ЕИ, Кизова ЕА, Козлова ИВ, Козлова НМ, Колесникова СМ, Колодей ЕН, Компаниец ОГ, Кононова АГ, Коньшко НА, Корочанская НВ, Кулакова НВ, Кургузова ДО, Лапина ЕД, Ли ЕД, Лузина ЕВ, Мирончев ОВ, Мозес КБ, Мокшина МВ, Мубаракшина ОА, Невзорова ВА, Непомнящих ДЛ, Николаева НН, Онучина ЕВ, Оттева ЭН, Панина ЕС, Пахомова ИГ, Петрова ММ, Петрунько ИЛ, Пешехонов СГ, Плешкова МА, Подьяпольская ИА, Позднякова ОЮ, Пonomарева ИБ, Путинцева ИВ, Рыжкова ОВ, Сайфутдинов РГ, Сарсенбаева АС, Свиридо-



- ва ТН, Селиванова ГБ, Сереброва СЮ, Смолькова ЛГ, Стародубцев АК, Степченко АА, Стефанюк ОВ, Тарасова ГН, Томина ЕА, Туркина СВ, Турчина МС, Уметов МА, Федорина ОВ, Федорова ЛВ, Хабаровова ЮА, Хамнангадаев ИИ, Хлынова ОВ, Хрипунова ИГ, Чернышева ЕН, Шатохина НС, Шевяков МА, Шпунтов МГ, Юрченко ИН, Яковлев АА, Яков ОВ, Янковая ТН. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(5):4–18. [Lazebnik LB, Alexeenko SA, Lyalukova EA, Samsonov AA, Bordin DS, Tsukanov VV, Alekseev NYu, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Arkin OB, Akhmedov VA, Bakulin IG, Bakulina NV, Bashaeva RG, Batischeva GA, Belova II, Vasilyev NN, Vise-Khripunova MA, Vlasova TV, Voronina NV, Vyuchnova ES, Vyalov SS, Gimaeva ZF, Golovanova EV, Grebeneva LS, Grigorieva IN, Dekhnich NN, Dmitrieva TV, Dolgalev IV, Drozdov VN, Dyatchina LI, Zhestkova TV, Zhilina AA, Kazakova EV, Kareva EN, Kashkina EI, Kizova EA, Kozlova IV, Kozlova NM, Kolesnikova SM, Kolodey EN, Kompaniets OG, Kononova AG, Konyshko NA, Korochanskaya NV, Kulakova NV, Kurguzova DO, Lapina ED, Lee ED, Luzina EV, Mironchev OV, Mozes KB, Mokshina MV, Mubarakshina OA, Nevzorova VA, Nepomnyashchikh DL, Nikolaeva NN, Onuchina EV, Otteva EN, Panina ES, Pakhomova IG, Petrova MM, Petrunko IL, Peshekhonov SG, Pleshkova MA, Podyapolskaya IA, Pozdnyakova OYu, Ponomareva IB, Putintseva IV, Ryzhkova OV, Saifutdinov RG, Sarsenbaeva AS, Sviridova TN, Selivanova GB, Serebrova SYu, Smolkova LG, Starodubtsev AK, Stepchenko AA, Stefaniuk OV, Tarasova GN, Tomina EA, Turkina SV, Turchina MS, Umetov MA, Fedorishina OV, Fedorova LV, Khabarova YuA, Khamnagadaev II, Khlynova OV, Khripunova IG, Chernysheva EN, Shatokhina NS, Shevyakov MA, Shpuntov MG, Yurchenko IN, Yakovlev AA, Yacob OV, Yankovaya TN. Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. Russian.]
24. Цуканов ВВ, Каспаров ЭВ, Васютин АВ, Тонких ЮЛ. Эрадикация *Helicobacter pylori*. Медицинский Совет. 2015;(13):26–29. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-26-29. [Tsukanov VV, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh YuL. [Eradication of *Helicobacter Pylori*]. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2015;(13):26–29. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2015-13-26-29.]
25. He X, Liao X, Li H, Xia W, Sun H. Bismuth-Induced Inactivation of Ferric Uptake Regulator from *Helicobacter pylori*. *Inorg Chem*. 2017;56(24):15041–15048. doi: 10.1021/acs.inorgchem.7b02380.
26. Бордин ДС, Мареева ДВ, Токмулина РА, Войнован ИН, Эмбутниекс ЮВ. Как повысить эффективность эрадикационной терапии в России. Эффективная фармакотерапия. 2018;(32):8–12. [Bordin DS, Mareyeva DV, Tokmulina RA, Voynovan IN, Embutnieks YuV. [How to Increase the Eradication Therapy Effectiveness in Russia]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2018;(32):8–12. Russian.]
27. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. Терапевтический архив. 2020;92(12):97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455. [Andreev DN, Maev IV. [Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology]. *Therapeutic Archive*. 2020;92(12):97–104. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.]
28. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29 Suppl 4:20–24. doi: 10.1111/jgh.12769.
29. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. 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. doi: 10.3390/jcm8091498.
30. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шептулин АА, Трухманов АС, Абдулхаков РА, Алексеенко СА, Дехнич НН, Козлов РС, Кляритская ИЛ, Курилович СА, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4–21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21. [Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Khlynov IB. [Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017)]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.]
31. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Tsugane S. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: a population-based survey. *BMC Public Health*. 2006;6:2. doi: 10.1186/1471-2458-6-2.
32. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication – the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):163–171. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x.
33. Peng X, Song L, Chen W, Zheng Y. [Effect of telephone follow-up on compliance and *Helicobacter pylori* eradication in patients with *Helicobacter pylori* infection]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017;42(3):308–312. Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.03.012.]
34. Осипенко МФ, Ливзан МА, Бикбулатова ЕА. «Комплаентность» пациента как один из факторов, определяющих эффективность эрадикационной терапии. Терапевтический архив. 2014;86(2):27–31. [Osipenko MF, Livzan MA, Bikbulatova EA. [Patient compliance as one of the factors determining the efficiency of eradication therapy]. *Therapeutic Archive*. 2014;86(2):27–31. Russian.]
35. O'Connor HJ. *Helicobacter pylori* and dyspepsia: physicians' attitudes, clinical practice, and prescribing habits. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):487–496. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01183.x.
36. Бордин Д, Белоусова Н, Воробьева Н, Зеленикин С. Язвенная болезнь: пути повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2011;(4):43–47. [Bordin D, Belousova N, Vorobyeva N, Zelenikin S. [Peptic ulcer disease: ways to enhance the efficiency of *Helicobacter pylori* eradication]. *Vrach (The Doctor)*. 2011;(4):43–47. Russian.]
37. Бакулина НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Ильчишина ТА. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;(12):20–24. [Bakulina NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(12):20–24. Russian.]
38. Бордин ДС, Плавник РГ, Невмерзичский ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Войнован ИН, Эмбутниекс ЮВ. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):40–49. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49. [Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhtskiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Voynovan IN, Embutnieks YuV. [Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–49. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.]



Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of *Helicobacter pylori*-associated diseases: the survey results 2020–2021

D.S. Bordin^{1,2,3} • T.S. Krolevets⁴ • M.A. Livzan⁴

Objective: To assess compliance of physicians with diagnostic and management guidelines for *H. pylori*-associated diseases with a questionnaire-based survey.

Materials and methods: We conducted an anonymous voluntary online survey of 775 physicians of the following specialties: internal medicine 459 (59.2%), gastroenterology 279 (36%), and endoscopy 34 (4.4%). The respondents expressed their level of agreement with the questionnaire items as follows: 0 – I do not know, 1 – disagree, 2 – partially agree, and 3 – fully agree.

Results: 613 (79.4%) of the physicians fully agreed to diagnose and treat *H. pylori* in patients with chronic atrophic gastritis, 602 (78.0%) in the 1st degree relatives of gastric cancer patients, 525 (68.0%) in patients with chronic superficial gastritis, 423 (54.8%) in peptic ulcer at remission, and 336 (43.4%) in those with dyspepsia syndrome. The physicians were equally compliant with eradication therapy in the patients, for whom long term use of proton pump inhibitors (PPI) or non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) is being planned (386 (50.0%) and 397 (51.4%), respectively). Internists were less compliant with diagnosis and management of *H. pylori* in patients taking both PPI ($\chi^2=66.525$, $p=0.004$) and NSAID ($\chi^2=103.354$, $p=0.003$). Among the primary diagnostic tools for *H. pylori* the physicians preferred ¹³C-urease breath test (545 physicians, or 70.6%) and gastric bioptate morphology (574, or 74.4%), and among the control diagnostic methods they chose faeces

analyses (enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction). The respondents considered bismuth-enhanced standard triple therapy with clarithromycin to be the most effective regimen for the 1st line eradication therapy (606, 78.5%). To increase the efficacy of eradication therapy, the physicians were more prone to administer esomeprazole or rabeprazole (70.6%), bismuth-based agents (79.4%), than to use rebamipid (35%), probiotics (44.9%) and/or to double PPI doses (44.2%). The respondents expressed their concerns with low patient compliance to treatment (59.4%) and limited diagnostic capabilities (49.4%).

Conclusion: Physician's compliance with the guidelines on diagnosis and management of *H. pylori*-associated diseases is adequate and might depend on both their awareness and availability of the proposed diagnostic and therapeutic methods.

Key words: compliance, diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*, guidelines

For citation: Bordin DS, Krolevets TS, Livzan MA. Are physicians ready to comply with the guidelines for diagnosis and management of *Helicobacter pylori*-associated diseases: the survey results 2020–2021. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(7):455–468. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-051.

Received 13 August 2021; revised 9 November 2021; accepted 11 November 2021; published online 22 November 2021

Dmitry S. Bordin – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract¹; Professor, Chair of Internal Diseases and Gastroenterology²; Professor, Chair of Outpatient Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: dbordin@mail.ru

Tatyana S. Krolevets – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Gastroenterology⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>
✉ 12 Lenina ul., Omsk, 644099, Russian Federation. Tel.: +7 (913) 156 04 14. E-mail: mts-8-90@mail.ru

Maria A. Livzan – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Funding

The survey has been prepared under the Presidential grant for the state support for the leading research entities (internal number NSh-2558.2020.7) (agreement # 075-15-2020-036 from March 17, 2020) "Development of technologies for maintenance of health in a comorbid patient of gastroenterological profile based on the control of compliance".

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

D.S. Bordin, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript; T.S. Krolevets, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the study results, text writing; M.A. Livzan, analysis of the study results, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86–6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

³ Tver State Medical University; 4 Sovetskaya ul., Tver, 170100, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University; 12 Lenina ul., Omsk, 644099, Russian Federation



Оригинальная статья

Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFA*, *IL10* у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы

Жилин И.В.^{1,2} • Чашкова Е.Ю.¹ • Жилина А.А.² • Цыремпилова А.Ч.³

Жилин Иван Валерьевич – врач-колопроктолог¹, аспирант²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>
✉ 672039, г. Чита, ул. Бабушкина, 32Б–58, Российская Федерация.
Тел.: +7 (914) 482 92 81.
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Жилина Альбина Александровна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Цыремпилова Арюна Чимитдоржиевна – врач-гастроэнтеролог, заведующая отделением гастроэнтерологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2810-1113>

Актуальность. Проводимые в мире исследования генетического материала, вариантов полиморфизма и прогностических моделей генов, связанных с иммуно-ассоциированными заболеваниями, выявили различия в трансэтнических когортах населения, обуславливающие фенотипические и другие особенности течения таких заболеваний. Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое иммунное воспаление слизистой оболочки толстой кишки. При ЯК обнаружено более 100 полиморфизмов генов, ассоциированных с многофакторными интегральными взаимодействиями.

Цель – изучить полиморфизм генов *ITGA4*(rs1143674, rs1449263), *ITGB7*(rs11574532), *TNFA*(rs1800629), *IL10*(rs1800871, rs1800896) у больных ЯК – представителей бурятской этнической группы, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.

Материал и методы. В исследование включено 49 человек: пациенты с ЯК (n=24) и здоровые добровольцы (n=25), сопоставимые по полу, возрасту и этнической принадлежности. Материалом для молекулярно-генетического анализа методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени служили образцы ДНК из лейкоцитов цельной крови.

Результаты. Различия распространения генотипов *ITGA4*(rs1143674, rs1449263), *ITGB7*(rs11574532), *TNFA*(rs1800629), *IL10*(rs1800871) между группами не достигали статистической значимости (p > 0,05). У гомозигот *IL10*(rs1800896) GG шансы развития ЯК были выше по сравнению с носителями других полиморфных вариантов (отношение шансов (ОШ) 24; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,783–206,969; p = 0,001).

Гомозиготы AA реже встречались среди пациентов по сравнению со здоровым контролем (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,049–0,589; p = 0,004). Анализ распределения частот генотипов всех исследуемых генов с учетом клинических особенностей заболевания не показал статистически значимых результатов (p > 0,05). По результатам проведенной бинарной логистической регрессии установлено: генотип *IL10*(rs1800896) GG был предиктором ЯК с чувствительностью 96% и специфичностью 50% (AUC 0,760; 95% ДИ 0,621–0,899; p = 0,002; стандартная ошибка 0,71).

Заключение. Гомозиготный вариант *IL10*(rs1800896)GG выступает предиктором развития ЯК, а гомозиготы AA статистически значимо чаще встречаются среди здоровых лиц бурятской когорты.

Ключевые слова: язвенный колит, бурятская этническая группа, кишечный интегрин $\alpha 4\beta 7$, полиморфизм гена *ITGA4*(rs1143674), *ITGA4*(rs1449263), полиморфизм гена *ITGB7*(rs11574532), полиморфизм гена *TNFA*(rs1800629), полиморфизм гена *IL10*(rs1800871), *IL10*(rs1800896)

Для цитирования: Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Цыремпилова АЧ. Полиморфизм генов *ITGA4*, *ITGB7*, *TNFA*, *IL10* у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):469–476. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.

Поступила 16.09.2021; доработана 04.11.2021; принята к публикации 08.11.2021; опубликована онлайн 16.11.2021

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия; 670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12, Российская Федерация



Согласно современным взглядам на патогенез язвенного колита (ЯК), у пациентов разной этнической принадлежности это заболевание обусловлено сложным взаимодействием между генетикой хозяина, иммунитетом, факторами окружающей среды, кишечной микрофлорой и характеризуется иммунным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1–4].

Среди населения азиатских стран заболеваемость ЯК ниже, чем в странах Западной Европы, Канады, Швеции, США [1, 2]. Буряты – этническая группа, относящаяся к монголоязычным народам, численностью 461 389 человек (по результатам последней переписи населения), проживает преимущественно на территории Республики Бурятия (287 тыс.), Иркутской области (77 тыс.), в том числе в Усть-Ордынском Бурятском округе (54 тыс.), и Забайкальском крае (73 тыс.), главным образом в Агинском Бурятском округе (50 тыс.) [5].

Исследования Томского НИИ медицинской генетики показали, что межпопуляционные различия бурятского населения по совокупности пяти полиморфных локусов составляют не более 1% [6]. Это указывает на отсутствие интенсивного притока генов из других популяций, то есть подтверждает значительную генетическую изолированность бурятского этноса [6]. Проведенные ранее исследования бурятской когорты пациентов говорят о наличии клинических особенностей течения ряда патологических процессов, таких как сахарный диабет 1-го типа [7], заболевания сердечно-сосудистой системы [8] и др. Учитывая многонациональный характер населения России, изучение особенностей течения заболеваний у малых этнических групп видится актуальным для нашей страны направлением, особенно в условиях персонализированной медицины.

В основе патогенеза ЯК лежит взаимодействие провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9]. Важный процесс миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления обеспечивает интегрин $\alpha 4\beta 7$, состоящий из одноименных субъединиц ($\alpha 4$ -ITGA4, $\beta 7$ -ITGB7) [10]. Публикации, посвященные изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) *IL10*, *TNFA* в развитии ЯК, наиболее широко представлены в литературе, однако носят противоречивый характер. Работы, в которых проводилось исследование SNP ITGA4 и ITGB7, единичны, и в них изучали роль этих полиморфных вариантов

в патологии сердечно-сосудистой [10] и нервной систем [11]. Проведя поиск в базах данных PubMed, Web of Science, eLIBRARY.RU, мы не обнаружили исследований по изучению связи SNP *IL10*, *TNFA*, *ITGA4*, *ITGB7* с развитием ЯК у бурят.

Цель исследования – изучить полиморфизм генов *ITGA4*(*rs1143674*, *rs1449263*), *ITGB7*(*rs11574532*), *TNFA*(*rs1800629*), *IL10*(*rs1800871*, *rs1800896*) у больных ЯК – представителей бурятской этнической группы, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края.

Материал и методы

В ретроспективное исследование с 2017 по 2020 гг. включено 49 человек бурятской национальности, родившихся и проживающих на территории Иркутской области, Бурятии и Забайкальского края. Набор пациентов проводился в центре воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) ГБУЗ «Иркутская Ордена "Знак почета" областная клиническая больница» (г. Иркутск); в отделении гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Семашко» (г. Улан-Удэ) и в отделении колопроктологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Чита). В основную группу включены пациенты с ЯК ($n = 24$; средний возраст 47,5 (42,9; 49,0) года). Контроль представлен здоровыми добровольцами ($n = 25$; средний возраст 43,5 (41,7; 48,3) года), которые были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой ($p > 0,05$).

Критериями включения в исследование были установленный диагноз ЯК, возраст пациентов от 18 до 75 лет, бурятская национальность. Критериями исключения считали иную этническую принадлежность, наличие онкологических заболеваний, болезней крови, эндокринной патологии в стадии декомпенсации, воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, беременность и лактацию, детский возраст, наличие другой патологии органов желудочно-кишечного тракта, в том числе болезни Крона, недифференцированного колита.

Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Здоровым добровольцам группы контроля проводили следующие виды обследования: изучали лабораторные показатели крови, выполняли видеоилеоскопию и видеогастроскопию для исключения патологии желудочно-кишечного тракта.



Для контроля генетической однородности групп у участников исследования уточнялось генеалогическое древо до третьего поколения. Установление диагноза, назначение терапии ЯК осуществляли согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2017 г. [12].

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови. Исследования проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «ДНК-Технология», Москва). В работе использовали стандартные наборы праймеров *ITGA4(rs1143674, rs1449263)* научно-производственной фирмы ООО «Тестген» (г. Ульяновск), *ITGB7(rs11574532)* фирмы ООО «Синтол» (г. Москва), *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* фирмы ООО «Литех» (г. Москва), согласно инструкции производителя. Генетические исследования выполнены на базе лаборатории молекулярной генетики Научно-исследовательского института медицинской экологии (НИИ молекулярной медицины) ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (приказ № 216 от 13.09.1993).

Статистическая обработка результатов проведена согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (SAMPL)» [13]. Нормальность распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальности распределения признака отвергалась, в связи с чем результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25%; 75%)). Для сравнения значений численных характеристик групп использовали критерий Манна – Уитни. В ходе статистического анализа номинальные данные описывали с указанием процентных долей и абсолютных значений. Статистический анализ значимости различий распределения номинальных показателей в исследовании проводили при помощи таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) [14]. Статистическую значимость отношения шансов (ОШ) оценивали исходя

из 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех случаях. Учитывая дихотомическое распределение зависимой переменной (наличие или отсутствие факта заболевания), связь с независимыми переменными (факторами риска) оценили при помощи бинарной логистической регрессии [15]. По результатам регрессионного анализа построена ROC-кривая с последующим определением площади под ней (AUC). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics v.25.0 (International Business Machines Cation, license No. Z125-3301-14, США).

Исследование спланировано и проведено согласно Хельсинкской декларации (1964 г.) и одобрено на заседании локального этического комитета ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» в 2016 г.

Результаты

Распределение частот SNP *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Различия частот распределения SNP генов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871)* между группами не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ встречаемости SNP *IL10(rs1800896)* между пациентами и контролем показал, что у гомозигот GG шансы заболевания ЯК были выше (ОШ 24; 95% ДИ 2,783–206,969; $p = 0,001$) по сравнению с носителями других полиморфных вариантов. В то же время гомозиготы AA статистически значимо реже встречались среди пациентов, чем среди здоровых добровольцев (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,049–0,589; $p = 0,004$) (табл. 1).

Согласно результатам бинарной логистической регрессии выявлено, что полиморфные варианты *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNFA(rs1800629)*, *IL10(rs1800871)* не оказывали влияния на развитие заболевания. Вместе с тем обнаружено, что *IL10(rs1800896)* был фактором риска развития ЯК (табл. 2).

Исходя из результатов проведенного анализа, следует, что генотип *IL10(rs1800896)GG* был предиктором ЯК. Чувствительность данного заключения составила 96%, специфичность – 50% (AUC 0,760; 95% ДИ 0,621–0,899; $p = 0,002$; стандартная ошибка 0,71) (рисунок).

**Таблица 1.** Частоты распределения генотипов между группами

Ген	Генотип	Группа		Статистическая значимость
		язвенный колит (n = 24), % (абс.)	контроль (n = 25), % (абс.)	
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	TT	17 (4)	28 (7)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 p = 0,603
	TC	38 (9)	40 (10)	
	CC	45 (11)	32 (8)	
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	AA	17 (4)	12 (3)	$\chi^2 = 1,011$ df = 2 p = 0,603
	AG	45 (11)	52 (13)	
	GG	38 (9)	36 (9)	
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	CC	92 (22)	84 (21)	$\chi^2 = 0,670$ df = 1 p = 0,413
	CT	8 (2)	16 (4)	
<i>TNF(rs1800629)</i>	GG	88 (21)	88 (22)	$\chi^2 = 1,203$ df = 2 p = 0,548
	GA	12 (3)	8 (2)	
	AA	0 (0)	4 (1)	
<i>IL10(rs1800871)</i>	CC	92 (22)	92 (23)	$\chi^2 = 0,006$ df = 1 p = 0,966
	CT	8 (2)	8 (2/4)	
<i>IL10(rs1800896)</i>	GG	50 (12)	4 (1)	$\chi^2 = 13,793$ df = 2 p = 0,001
	GA	21 (5)	28 (7)	
	AA	29 (7)	68 (17)	

df – степень свободы, n – число обследуемых, p – уровень значимости, χ^2 – хи-квадрат Пирсона

Обсуждение

В нашем исследовании впервые изучена связь SNP *ITGA4(rs1143674, rs1449263)*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNF α (rs1800629)*, *IL10(rs1800871, rs1800896)* с развитием и фенотипическими особенностями ЯК у генетически однородной бурятской группы пациентов коренного населения Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края. Мы не обнаружили связи генотипов *ITGA4(rs1143674, rs1449263)* с заболеваемостью ЯК, клиническими особенностями течения заболевания ($p > 0,05$). Учитывая малый размер выборки, было бы интересно подтвердить полученные данные в исследованиях с большим количеством пациентов в сравнении с другими генетически однородными этническими группами.

По данным экспериментальных исследований, утрата функции генов субъединиц $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$, $\beta 7$ у животных приводила к серьезным нарушениям развития лимфоидной

ткани желудочно-кишечного тракта, а также к врожденным дефектам иммунного ответа – глистным инвазиям [16]. D.A. van Heel и соавт. рассмотрели ген *ITGB7* как фактор риска развития ВЗК [17], изучив случаи семейного анамнеза ВЗК у 254 больных ЯК, 13 – недифференцированным колитом и 300 – болезнью Крона. Авторы не обнаружили связей SNP *ITGB7* ни с частотами распределения между контролем и пациентами, ни с фенотипическими проявлениями ВЗК. И в нашем исследовании распределение генотипов *ITGB7* не зависело от заболеваемости и фенотипических особенностей ЯК ($p > 0,05$).

В 2019 г. мы опубликовали обзор, в который отобрали 25 исследований, включая 2 метаанализа, посвященных изучению роли SNP *TNF α (rs1800629)* в этиологии и патогенезе ВЗК [18]. Результаты этих исследований иногда носили противоречивый характер у разных этнических групп, однако вклад данного полиморфного

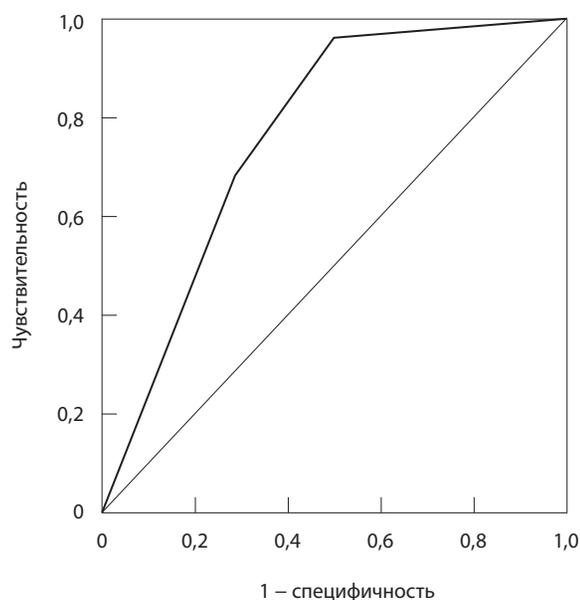


Таблица 2. Результаты логистической регрессии

Зависимая переменная	В	Ср. кв. ош.	Вальд	Exp (В)	Значение p	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
<i>ITGA4(rs1143674)</i>	-0,622	0,544	1,309	0,537	0,253	0,185	1,558
<i>ITGA4(rs1449263)</i>	0,464	0,545	0,725	1,591	0,394	0,546	4,634
<i>ITGB7(rs11574532)</i>	0,583	1,130	0,266	1,792	0,606	0,195	16,431
<i>TNFA(rs1800629)</i>	-0,168	0,893	0,035	0,845	0,851	0,147	4,865
<i>IL10(rs1800871)</i>	0,757	1,229	0,379	2,132	0,538	0,192	23,710
<i>IL10(rs1800896)</i>	1,709	0,518	10,884	5,525	0,001	2,001	15,254
Константа	-1,998	1,248	2,563	0,136	0,109		

В – значения нестандартизованных коэффициентов регрессии, Exp (В) – критерий значимости коэффициента В, p – уровень значимости, Вальд – значения критерия Вальда, ДИ – доверительный интервал, ср. кв. ош. – среднеквадратичная ошибка

варианта в патогенез ВЗК несомненен. Интересно, что положительная ассоциация *TNFA(rs1800629)* с заболеваемостью ЯК доказана у жителей Восточной Азии, тогда как у европейцев и жителей Ближнего Востока она подтверждается отдельными сообщениями. Корреляция *TNFA(rs1800629)* с клиническими проявлениями не установлена ни в одной из публикаций, включенной в обзор [18]. Вместе с тем важную роль *TNFA(rs1800629)* в этиологии ЯК можно считать доказанной. Противоречивость результатов разных исследований, возможно, объясняется



ROC-кривая (чувствительность и специфичность по результатам регрессионного анализа)

генетической неоднородностью групп пациентов, поскольку в отдельных работах подбор участников осуществляли с учетом принципа этнического однообразия. Для более глубокого понимания роли полиморфизма исследуемых генов в этиопатогенезе ВЗК, поиска новых мишеней для подбора персонализированной лекарственной терапии, идентификации пациентов с вероятным прогнозом хирургического лечения необходимо продолжить исследования в однородных этнических группах разных стран. Сравнительный анализ распределения генотипов *TNFA(rs1800629)* между пациентами и контролем среди выборки коренного населения в нашем исследовании не показал статистически значимых результатов ($p > 0,05$). Кроме того, различия между группами с учетом фенотипических особенностей ЯК не достигали порогового уровня ($p > 0,05$).

Публикации, посвященные изучению роли *IL10(rs1800871, rs1800896)* в развитии ЯК, широко представлены в литературе, однако имеют противоречивый характер [19–21]. А. Shiotani и соавт. провели сравнение экспрессии гена *IL10* в слизистой оболочке сигмовидного отдела и прямой кишки между пациентами с ЯК и здоровыми добровольцами [20]. Вариант *IL10(rs1800871)* CC встречался значительно чаще среди пациентов с ЯК, чем в контроле (16 и 0% соответственно; $p = 0,007$). Авторы пришли к выводу, что *IL10(rs1800871)*CC выступает предиктором развития ЯК в японской популяции [20].

N. Ebrahimi Daryani и соавт. изучили связь между SNP *IL10(rs1800871, rs1800896)* и клиническими особенностями ВЗК на гомогенной



когорте представителей иранской популяции [21]. В работу включено 40 пациентов с болезнью Крона и 35 с ЯК. Группу контроля составили 140 здоровых добровольцев. Авторы не выявили статистически значимых различий в распределении частот аллелей, генотипов (*rs1800871* и *rs1800896*) с ЯК. S. Quiroz-Cruz и соавт. оценили роль *IL10(rs1800896)* в развитии ЯК на примере 93 пациентов с ВЗК из Мексики [19]. Контрольная группа была сформирована из 200 здоровых добровольцев. Установлено, что *IL10(rs1800896)* AG связан с повышенным риском развития ЯК ($p=0,005$). В то же время полиморфный вариант AA выступал в роли протективного генотипа ($p=0,011$ для ЯК и $p=0,0038$ для болезни Крона). Авторы пришли к выводу, что SNP *IL10(rs1800896)* принимает участие в развитии ЯК в мексиканской популяции. В нашем исследовании гомозиготы AA также достоверно чаще встречались среди здоровых добровольцев, чем в группе пациентов. При этом гомозиготный вариант GG выступал в роли фактора риска развития ЯК.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения научно-исследовательской работы «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (№ гос. регистрации 01201280993) ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ «ИНЦХТ»). Представленный к публикации материал является фрагментом диссертационной работы И.В. Жилина «Лабораторно-генетические предикторы хирургического лечения язвенного колита у европеоидов и представителей бурятской этнической группы, проживающих на территории Иркутской области, Республики Бурятия и Забайкальского края». Финансирование осуществлялось ФГБНУ «ИНЦХТ» за

счет средств на утвержденную научно-исследовательскую работу и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России – на проведение молекулярно-генетических исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

И.В. Жилин – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста; Е.Ю. Чашкова – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста, редактирование

рукописи; А.А. Жилина – написание текста, редактирование рукописи; А.С. Цыремпилова – сбор материала, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Выражаем благодарность доценту кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России к.м.н. В.А. Мудрову за помощь в статистической обработке материала.

Заключение

Гомозиготный вариант *IL10(rs1800896)GG* оказался фактором развития ЯК у представителей бурятской этнической группы. SNP *ITGA4(rs1449263, rs1143674)*, *ITGB7(rs11574532)*, *IL10(rs1800871)*, *TNFA(rs1800629)* не влияли на развитие ЯК и клиническую картину заболевания. Представляется целесообразным проведение исследований биомаркеров-кандидатов активности ЯК, дальнейшее развитие современных технологий генотипирования и секвенирования с выделением генов и локусов восприимчивости с целью раскрытия ключевых позиций патофизиологии ВЗК, а также для поиска лекарственных мишеней. В настоящее время верификация SNP заданных генов остается доступной опцией, которую можно использовать в научных и практических целях для индивидуального подбора таргетной терапии. Однако внедрение полученных результатов возможно при условии проведения более масштабных исследований в генетически однородных этнических когортах. ©

Литература / References

1. Язвенный колит: клинические рекомендации [Интернет]. 2020. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb. [Ulcerative colitis: Clinical recommendations [Internet]. 2020. Russian. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358274/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb.]
2. Shi W, Zou R, Yang M, Mai L, Ren J, Wen J, Liu Z, Lai R. Analysis of Genes Involved in Ulcerative Colitis Activity and Tumorigenesis Through Systematic Mining of Gene Co-expression Networks. *Front Physiol.* 2019;10:662. doi: 10.3389/fphys.2019.00662.
3. Ledergerber M, Lang BM, Heinrich H, Biedermann L, Begeré S, Zeitz J, Krupka N, Rickenbacher A, Turina M, Greuter T, Schreiner P, Roth R, Siebenhüner A, Vavricka SR, Rogler G, Beerenwinkel N, Misselwitz B; Swiss IBD Cohort Study Group. Abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease: association with single-nucleotide polymorphisms prevalent in irritable bowel syndrome and clinical management. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):53. doi: 10.1186/s12876-021-01622-x.
4. Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, Shah SC. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211004493. doi: 10.1177/17562848211004493.
5. Национальный состав России 2021 (перепись 2010) [Интернет]. Доступно на: <http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii>. [National composition of Russia 2021 (2010 census) [Internet]. Russian. Available from: <http://www.statdata.ru/nacionalnyj-sostav-rossii>.]



6. Денисова ГА. Структура генофондов этнических групп Южной и Центральной Сибири. Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. 2009;(3):78–85. [Denisova GA. [The gene pool structures of ethnic groups from South and Central Siberia]. Bulletin of the North-East Scientific Center, Russia Academy of Sciences Far East Branch. 2009;(3):78–85. Russian.]
7. Дедов ИИ, Колесникова ЛИ, Бардымова ТП, Прокофьев СА, Иванова ОН. Клинические, генетические и метаболические особенности сахарного диабета у больных бурятской популяции. Сахарный диабет. 2006;9(3):2–5. doi: 10.14341/2072-0351-6166. [Dedov II, Kolesnikova LI, Bardymova TP, Prokof'ev SA, Ivanova ON. [Clinical, genetic and metabolic features of diabetes mellitus in patients of the Buryat population]. Diabetes mellitus. 2006;9(3):2–5. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-6166.]
8. Киреева ВВ, Орлова ГМ, Верлан НВ, Бессонова ЛО, Лемешко ЕХ. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009;90(7):34–36. [Kireeva VV, Orlova GM, Verlan NV, Bessonova LO, Lemeshko EH. [Prognostic significance of ischemic heart disease risk factors among the ethnic group near the Lake Baikal]. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2009;90(7):34–36. Russian.]
9. Lord JD, Long SA, Shows DM, Thorpe J, Schwedhelm K, Chen J, Kita M, Buckner JH. Circulating integrin alpha4/beta7+ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype. Clin Immunol. 2018;193:24–32. doi: 10.1016/j.clim.2018.05.006.
10. Гончарова ИА, Назаренко МС, Бабушкина НП, Марков АВ, Печерина ТБ, Кашталп ВВ, Тарасенко НВ, Понасенко АВ, Барабараш ОЛ, Пузырёв ВП. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. Молекулярная биология. 2020;54(2):224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044. [Goncharova IA, Nazarenko MS, Babushkina NP, Markov AV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Tarasenko NV, Ponasenko AV, Barabarash OL, Puzryev VP. [Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction]. Molecular Biology. 2020;54(2):224–232. Russian. doi: 10.31857/S0026898420020044.]
11. Correia C, Coutinho AM, Almeida J, Lontro R, Lobo C, Miguel TS, Martins M, Gallagher L, Conroy J, Gill M, Oliveira G, Vicente AM. Association of the alpha4 integrin subunit gene (ITGA4) with autism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009;150B(8):1147–1151. doi: 10.1002/ajmg.b.30940.
12. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Халиф ИЛ, Белюсова ЕА, Шифрин ОС, Абдуганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Болыхов КВ, Валуиских ЕЮ, Варданян АВ, Веселов АВ, Веселов ВВ., Головенко АО, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Губонина ИВ, Жигалова ТН, Кашников ВН, Кизова ЕА, Князев ОВ, Костенко НВ, Куляпин АВ, Морозова НА, Муравьев АВ, Низов АА, Никитина НВ, Николаева НН, Никулина НВ, Одинцова АХ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Потапов АС, Румянцев ВГ, Светлова ИО, Ситкин СИ, Тиммербулатов ВМ, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Фролов СА, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Щукина ОБ, Яковлев АА. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2017;1(59):6–30. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigorev EG, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Kizova EA, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Nikulina NV, Odintsova AKh, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Rummyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EI, Frolov SA, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. [Clinical guide of Russian Association of Gastroenterology and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis]. Koloproctologia (Russian Journal of Coloproctology). 2017;1(59):6–30. Russian.]
13. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. Int J Nurs Stud. 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
14. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020;(1):151–163. [Mudrov VA. [Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package]. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020;(1):151–163. Russian.]
15. Мудров ВА. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020;(2):177–190. [Mudrov VA. [Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package]. The Transbaikalian Medical Bulletin. 2020;(2):177–190. Russian.]
16. Etzioni A, Harlan J. Adhesion molecules and leukocyte adhesion defects. In: Smith E, Puck J, Ochs H (eds). Primary Immunodeficiency Diseases, a Molecular and Genetic Approach. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 435–452.
17. van Heel DA, Carey AH, Jewell DP. Identification of novel polymorphisms in the beta7 integrin gene: family-based association studies in inflammatory bowel disease. Genes Immun. 2001;2(8):455–460. doi: 10.1038/sj.gene.6363810.
18. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарев БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNFα в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. Альманах клинической медицины. 2019;47(6):548–558. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067. [Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Pushkarev BS, Korotaeva NS. [The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups]. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(6):548–558. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.]
19. Quiroz-Cruz S, Posada-Reyes B, Alatorre-García T, Del Real-Calzada CM, García-Samper J, Escobar-Gutiérrez A, Vázquez-Chacón CA, Martínez-Guarneros JA, Cruz-Rivera M, Vaughan G, Fonseca-Coronado S. Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(1):10–16. doi: 10.1097/MEG.0000000000001540.
20. Shiotani A, Kusunoki H, Kimura Y, Ishii M, Imamura H, Tarumi K, Hanabe N, Kamada T, Hata J, Haruma K. S100A expression and interleukin-10 polymorphisms are associated with ulcerative colitis and diarrhea predominant irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2013;58(8):2314–2323. doi: 10.1007/s10620-013-2677-y.
21. Ebrahimi Daryani N, Saghazadeh A, Moosavi S, Sadr M, Shahkarami S, Soltani S, Farhadi E, Rezaei N. Interleukin-4 and interleukin-10 gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease. Immunol Invest. 2017;46(7):714–729. doi: 10.1080/08820139.2017.1360343.



ITGA4, ITGB7, TNF α , IL10 genes polymorphisms in the ethnic Buryat patients with ulcerative colitis

I.V. Zhilin^{1,2} • E.Yu. Chashkova¹ • A.A. Zhilina² •
A.Ch. Tsyrempilova³

Background: Worldwide studies of genetic material, polymorphisms and prognostic gene models for immune-associated disorders have established differences in trans-ethnic population cohorts, which determine phenotypic and other characteristics of the course of these diseases. Ulcerative colitis (UC) is a chronic immune inflammation of the colon mucosa. More than 100 gene polymorphisms associated with multiple integrated cross-talks have been discovered.

Aim: To study the *ITGA4*, *ITGB7*, *TNF α* , *IL10* genes polymorphisms in patients with ulcerative colitis belonging to the Buryat ethnic group and living in Irkutsk region, Buryat Republic and Transbaikalia territory.

Materials and methods: The study included a total of 49 subjects, 24 of them being UC patients and 25 healthy volunteers, compatible in gender, age and ethnic background. The molecular genetic analysis by real time polymerase chain reaction was performed with DNA samples from whole peripheral blood leucocytes.

Results: The differences in the prevalence of the *ITGA4(rs1143674)*, *rs1449263*, *ITGB7(rs11574532)*, *TNF α (rs1800629)*, and *IL10(rs1800871)* genotypes were non-significant ($p > 0.05$). The *IL10(rs1800896)* GG homozygote patients had higher odds ratio (OR) for UC compared to the carriers of other polymorphisms (OR 24; 95% confidence interval (CI) 2.783–206.969; $p = 0.001$). The AA homozygote type was less frequent among UC

patients compared to healthy volunteers (OR 0.17; 95% CI 0.049–0.589; $p = 0.004$). The analysis of genotype frequency distribution of all studied genes including clinical characteristics of the disease showed no significant results ($p > 0.05$). The binary logistic regression analysis has shown that *IL10(rs1800896)GG* was an UC predictor with sensitivity of 96% and specificity of 50% (AUC 0.760; 95% CI 0.621–0.899; $p = 0.002$; standard error 0.71).

Conclusion: The GG genotype of *IL10(rs1800896)* is a UC predictor, whereas the AA genotype is significantly more prevalent among healthy subjects of the Buryat cohort.

Key words: ulcerative colitis, Buryat ethnic group, intestinal integrin $\alpha 4\beta 7$, *ITGA4(rs1143674)*, *ITGA4(rs1449263)* gene polymorphism, *ITGB7(rs11574532)* gene polymorphism, *TNF α (rs1800629)* gene polymorphism, *IL10(rs1800871)*, *IL10(rs1800896)* gene polymorphism

For citation: Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Tsyrempilova ACh. *ITGA4*, *ITGB7*, *TNF α* , *IL10* genes polymorphisms in the ethnic Buryat patients with ulcerative colitis. Almanac of Clinical Medicine. 2021;49(7):469–476. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.

Received 16 September 2021; revised 4 November 2021; accepted 8 November 2021; published online 16 November 2021

Ivan V. Zhilin – Coloproctologist¹, Postgraduate Student²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-0198>

✉ 32B–58 Babushkina ul., Chita, 672039, Russian Federation. Tel.: +7 (914) 482 92 81.
E-mail: zhivoj1113@yandex.ru

Elena Yu. Chashkova – MD, PhD, Coloproctologist, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

Albina A. Zhilina – MD, PhD, Gastroenterologist, Associate Professor, Chair of Therapy, Faculty of Advanced Training and Staff Retraining²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>

Aryuna Ch. Tsyrempilova – Gastroenterologist, Head of Department of Gastroenterology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2810-1113>

Funding

The study was performed as a part of the Research Project “Biomedical technologies for prevention and treatment of organ insufficiency in reconstructive and reparative surgery” (the state registration number 01201280993) by the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. The manuscript is a fragment of the MD thesis by I.V. Zhilin “Laboratory genetic predictors of surgical intervention for ulcerative colitis in Caucasian patients and Buryat ethnic group patients living in Irkutsk region, Republic of Buryatia and Transbaikalia Region”. The study was financed by the above mentioned institution from the research budget and by Chita State Medical Academy for molecular genetic studies.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

I.V. Zhilin, the study concept and design, data collection, management and analysis, statistical analysis, text writing; E.Yu. Chashkova, the study concept and design, data collection, text writing and editing; A.A. Zhilina, text writing and editing; A.Ch. Tsyrempilova, data collection, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

We would like to acknowledge V.A. Mudrov, MD, Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology of the Medical and Stomatological Faculties of Chita State Medical Academy for his assistance in the statistical analysis.

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

² Chita State Medical Academy; 39a Gor'kogo ul., Chita, 672000, Russian Federation

³ N.A. Semashko Republican Clinical Hospital; 12 Pavlova ul., Ulan-Ude, 670047, Russian Federation



Оригинальная статья

Предоперационная механическая очистка кишечника в сочетании с пероральным приемом антибактериальных препаратов в профилактике осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения

Иванов Ю.В.^{1,2} • Смирнов А.В.¹ • Винокуров А.В.¹ • Злобин А.И.¹ • Станкевич В.Р.¹ • Данилина Е.С.¹

Иванов Юрий Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением¹, гл. науч. сотр. лаборатории минимально инвазивной хирургии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Смирнов Александр Вячеславович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>
✉ 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 204 81 48. E-mail: alvsmirmov@mail.ru

Винокуров Александр Витальевич – ординатор кафедры хирургии Академии постдипломного образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8026-1216>. E-mail: vinokuroff.sasha2015@yandex.ru

Злобин Александр Иванович – канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения¹

Станкевич Владимир Романович – врач-хирург хирургического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>. E-mail: v-stankevich@yandex.ru

Данилина Екатерина Станиславовна – врач-хирург хирургического отделения, старший лаборант кафедры хирургии Академии постдипломного образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-3795>. E-mail: danilina.katja@bk.ru

Цель – оценить эффективность комбинации механической очистки кишечника (МОК) с пероральным приемом антибактериальных препаратов при подготовке пациента к передней резекции прямой кишки в профилактике послеоперационных осложнений.

Материал и методы. Проанализированы ближайшие результаты лечения 77 пациентов, которым выполнена передняя резекция прямой кишки по поводу рака прямой кишки и рака ректосигмоидного соединения. 45 пациентов были подготовлены к операции только в объеме МОК. У 32 пациентов перед операцией помимо МОК были назначены пероральные антибактериальные препараты ципрофлоксацин и метронидазол.

Результаты. Общий уровень послеоперационных осложнений составил 6,25% (2 из 32 пациентов) в группе комбинированной подготовки к операции и 15,5% (7 из 45 пациентов) в группе применения только МОК. Нагноение раны развилось у 1 пациента в группе комбинированной подготовки и у 4 больных в группе применения только МОК. Несостоятельности анастомоза в группе комбинированной подготовки не было, тогда как при использовании только МОК несостоятельность анастомоза отмечена у 2 больных.

Заключение. Использование комбинации приема пероральных антибактериальных препаратов в сочетании с МОК перед передней резекцией прямой кишки позволяет достичь крайне низкой частоты несостоятельности колоректального анастомоза. Необходимы дальнейшие исследования эффективности данной схемы подготовки с их обсуждением на уровне профессиональных сообществ.

Ключевые слова: колоректальный рак, передняя резекция прямой кишки, кишечная микрофлора, несостоятельность колоректального анастомоза

Для цитирования: Иванов ЮВ, Смирнов АВ, Винокуров АВ, Злобин АИ, Станкевич ВР, Данилина ЕС. Предоперационная механическая очистка кишечника в сочетании с пероральным приемом антибактериальных препаратов в профилактике осложнений хирургического лечения рака прямой кишки и ректосигмоидного соединения. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):477–484. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-062.

Поступила 06.09.2021; доработана 11.12.2021; принята к публикации 13.12.2021; опубликована онлайн 16.12.2021

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; 115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

Рак прямой кишки и ректосигмоидного соединения входит в десятку самых распространенных в России злокачественных новообразований с численностью контингента больных 118 человек на 100 000 населения. В 2019 г. зарегистрировано 30 244 новых случая заболевания. При этом ведущим методом

лечения остается хирургический: в 2019 г. было оперировано 93,3% пациентов, подлежащих радикальному лечению [1]. Наиболее грозным осложнением передней резекции прямой кишки признается несостоятельность колоректального анастомоза, которая возникает у 1,5–15,2% больных, а летальность при этом достигает 4,7% [2–4].



Полагают, что подобно заживлению кожной раны процесс заживления колоректального анастомоза проходит через 3 фазы: воспалительную, пролиферативную и ремоделирования. В ходе воспалительной фазы анастомоз стремительно теряет свою прочность, которая уменьшается на 70% в течение ближайших 48 часов [5]. В дальнейшем фибробласты и гладкомышечные клетки синтезируют новый коллаген, который укрепляет анастомоз. Нарушение процесса заживления связано с развитием несостоятельности анастомоза.

По всей вероятности, важную роль в заживлении анастомоза играет микрофлора кишечника. Выделяют 2 вида кишечной микробиоты с разным составом: микробиоту просвета кишечника и слизистой кишки. Показано, что при высокой численности *Bacteroidaceae* и *Lachnospiraceae* воспалительная фаза затягивается, а бактериальные коллагеназы вызывают истощение кишечного коллагена [6].

В последние годы появились данные, согласно которым оптимальный состав микрофлоры достигается при подготовке пациента к операции путем сочетания механической очистки кишечника (МОК) и приема пероральных антибактериальных препаратов (ППАП). МОК уменьшает объем фекалий и улучшает доставку антибактериальных препаратов к слизистой оболочке кишечника [6]. Данная методика потенциально должна приводить к уменьшению частоты несостоятельности колоректального анастомоза в послеоперационном периоде, однако в ходе ранее проведенных исследований были получены противоречивые результаты, что и обуславливает актуальность настоящей работы.

Цель исследования – оценить эффективность сочетания приема ППАП с МОК при подготовке пациента к передней резекции прямой кишки в профилактике послеоперационных осложнений.

Материал и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное сплошное исследование. В 2017–2020 гг. в Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России авторами выполнено 77 передних резекций прямой кишки по поводу рака прямой кишки (60 пациентов) или ректосигмоидного соединения (17 пациентов). Характеристики пациентов отражены в табл. 1. Мужчин было 40, женщин – 37. Медианный возраст составил 65 лет, интерквартильный размах – от 60 лет до 71 года.

В исследование включены все пациенты, оперированные в центре за 4-летний период. Начиная с сентября 2018 г. всем пациентам проводили комбинированную подготовку в виде МОК в сочетании с ППАП, до этого момента применяли только МОК.

Проанализированы ближайшие результаты хирургического лечения, сравнение проводили между двумя группами пациентов:

1) пациенты, которым в качестве предоперационной подготовки выполнена МОК в комбинации с ППАП (с сентября 2018 по декабрь 2020 г., 32 больных);

2) пациенты, которым в качестве предоперационной подготовки выполнялась только МОК (с января 2017 по август 2018 г. набрано 45 больных).

В целом группы были однородными по изученным характеристикам. В группе комбинированной подготовки превалировало высокое расположение опухоли, тогда как в группе использования МОК чаще регистрировали среднюю локализацию. Вместе с тем пациентов с низким расположением опухоли, для которых риск развития осложнений традиционно считается выше, в процентном соотношении в группе комбинированной подготовки было даже больше.

Механическую очистку кишечника проводили с применением слабительных средств на основе макрогола в соответствии с инструкцией по медицинскому использованию данных препаратов. Пероральная антибактериальная профилактика включала прием ципрофлоксацина 500 мг в сочетании с метронидазолом 2 г в 19:00 и 22:00.

За 30–40 минут до операционного разреза начинали парентеральную антибиотикопрофилактику ципрофлоксацином 400 мг и метронидазолом 500 мг внутривенно. Парентеральную антибиотикопрофилактику не продолжали более 24 часов.

Лапароскопическим доступом оперировано 53 пациента, открытым – 24.

Техника операции. У всех пациентов выполняли переднюю резекцию прямой кишки с тотальной или субтотальной мезоректумэктомией. При локализации опухоли выше уровня тазовой брюшины проводили высокое пересечение нижней брыжеечной артерии в области ее устья, при расположении опухоли ниже уровня тазовой брюшины нижнюю брыжеечную артерию пересекали сразу после отхождения левой ободочной артерии, но с обязательным удалением апикальных лимфоузлов. Прямую кишку пересекали артикуляционным эндоскопическим сшивающе-режущим



Таблица 1. Основные характеристики больных

Показатель	Тип операции		Значение <i>p</i>
	МОК + ППАП (n = 32)	МОК (n = 45)	
Возраст, Ме [Q1; Q3], годы	64 [60; 69]	66 [59; 76]	0,32
Мужчины, абс. (%)	15 (46,9)	25 (55,5)	0,45
Женщины, абс. (%)	17 (53,1)	20 (44,5)	0,45
Рак прямой кишки, абс. (%)	23 (71,9)	37 (82,2)	0,28
Рак ректосигмоидного соединения, абс. (%)	9 (28,1)	8 (17,8)	0,28
ASA II, абс. (%)	8 (25)	15 (33,3)	0,43
ASA III, абс. (%)	18 (56,3)	22 (48,9)	0,52
ASA IV, абс. (%)	6 (18,7)	8 (17,8)	0,91
Локализация опухоли (расстояние до ануса), абс. (%):			
низкая (от 3 до 5 см)	9 (28,1)	8 (17,8)	0,218
средняя (от 6 до 10 см)	8 (25)	24 (53,3)	0,01
высокая (свыше 11 см)	15 (46,9)	13 (28,9)	0,06
Предшествующая химиолучевая терапия, абс. (%)	5 (15,6)	5 (11,1)	0,56
Лапароскопический доступ, абс. (%)	20 (62,5)	33 (73,3)	0,31
Превентивная трансверзостомия, абс. (%)	13 (40,6)	15 (33,3)	0,51

ASA – классификация объективного статуса больного, разработанная Американским обществом анестезиологов (ASA); МОК – механическая очистка кишечника; ППАП – прием пероральных антибактериальных препаратов

аппаратом. Колоректальный анастомоз «конец в конец» формировали с помощью циркулярного сшивающего аппарата с диаметром головки от 28 до 31 мм. Во всех случаях мы применяли следующую технику наложения аппаратного анастомоза. После введения аппарата в культю прямой кишки выдвигание троакара через стенку кишки осуществляли ближе к левому углу культи. Таким образом, после прошивания и пересечения ткани кишки оставался только один угол (правый) анастомозированной культи прямой кишки, а не два, как при стандартной методике наложения аппаратного шва. Оставшийся угол погружали в просвет кишки с помощью одного П-образного шва, надежно закрывая тем самым участок углового скрепочного шва. Во всех случаях проводили интраоперационную оценку герметичности анастомоза с помощью воздушной пробы. Если проба была положительной или сомнительной, накладывали дополнительные серозно-мышечные швы атравматической иглой на 2, 4, 6, 8, 10 и 12 часах по условному циферблату. При низком

расположении колоректального анастомоза (менее 10 см от наружного края анального канала), а также при отягчающих факторах его формирования или наличии сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск его несостоятельности, дополнительно накладывали превентивную разгрузочную двухствольную трансверзостому в эпигастрии или левом подреберье. Во всех случаях операцию заканчивали или чрезбрюшинным дренированием малого таза, или чреспромежностным пресакральным дренированием крестцовой ямки.

В послеоперационном периоде оценивали клинические и лабораторные показатели, при необходимости выполняли рентгенологические и ультразвуковые исследования. В случае выявления несостоятельности колоректального анастомоза для оценки ее тяжести применяли классификацию International Study Group of Rectal Cancer (А – необходима активная терапия; В – необходима активная консервативная терапия, но без релапаротомии; С – необходима релапаротомия)



[3]. Дальнейшая тактика лечения зависела от клинико-лабораторных данных и степени тяжести возникшего осложнения.

Сравнительной оценке подвергнуты лишь непосредственные результаты оперативного лечения в 2 группах: послеоперационные осложнения, послеоперационный койко-день, послеоперационная летальность и отдельно количество несостоятельств колоректального анастомоза.

Изучено только влияние предоперационной подготовки на ближайший результат операции. Поскольку мы считаем группы однородными, отдельное воздействие таких факторов, как локализация опухоли, предшествующая лучевая терапия, вид операционного доступа, не учитывали.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Различия между количественными характеристиками определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение качественных характеристик проводили при помощи метода χ^2 (хи-квадрат). Полученные различия признавались статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$ (95% точности).

Результаты

Характеристика непосредственных результатов оперативного лечения отражена в табл. 2. Общий уровень послеоперационных осложнений

составил 6,25% в группе комбинированной подготовки к операции и 15,5% в группе применения только МОК. Нагноение раны развилось у 1 пациента в группе комбинированной подготовки и у 4 больных в группе использования только МОК, при этом у одного из них была эвентрация, потребовавшая устранения в условиях операционной под общим обезболиванием. У 2 пациентов (по одному в каждой группе) в течение первых суток послеоперационного периода развилось внутрибрюшное кровотечение, потребовавшее хирургического гемостаза.

Несостоятельность колоректального анастомоза возникла только в 2 наблюдениях в группе МОК, в группе комбинированной подготовки несостоятельств анастомоза не было. В одном наблюдении анастомоз располагался на расстоянии 5 см от наружного края анального канала, в другом – 6 см. В обоих случаях первичные операции у данных пациентов были закончены формированием превентивной трансверзостомы. У одного больного из сопутствующих заболеваний имелся сахарный диабет 2-го типа (уровень гликированного гемоглобина 8,5%) на фоне ожирения II степени (индекс массы тела 37), другой пациент перед оперативным лечением проходил курсы неоадьювантной химиотерапии. Согласно классификации International Study Group of Rectal Cancer, возникшие несостоятельности колоректального анастомоза отнесены к классам А и В, то есть повторного оперативного вмешательства не требовалось. При этом лишь в 1 случае

Таблица 2. Результаты оперативного лечения

Характеристика пациентов	Тип операции		Значение <i>p</i>
	МОК+ППАП (n=32)	МОК (n=45)	
Продолжительность операции, Ме [Q1; Q3], часы	180 [150; 210]	205 [180; 277]	0,11
Кровопотеря, Ме [Q1; Q3], мл	100 [100; 250]	100 [100; 212]	0,92
Осложнения по Clavien-Dindo, абс. (%)			
I–II	1 (3,12)	5 (12,5)	0,198
III–V	1 (3,12)	2 (4,4)	0,77
Несостоятельность колоректального анастомоза по ISGRC, абс. (%)			
A	0	1 (2,2)	0,39
B	0	1 (2,2)	0,39
Послеоперационный койко-день, Ме [Q1; Q3]	8 [7; 10]	9 [7; 13]	0,9
Летальность, абс.	0	0	

ISGRC – классификация International Study Group of Rectal Cancer, МОК – механическая очистка кишечника, ППАП – прием пероральных антибактериальных препаратов



на 3-и сутки после операции наблюдали клинико-лабораторную картину осложнения (класс В), проявившуюся субфебрильной температурой тела (37,6 °С), повышением уровня лейкоцитов в крови до $15,4 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивного белка до 70 мг/л, а также появлением незначительного количества (30 мл) мутного отделяемого по страховочному дренажу, выведенному через переднюю брюшную стенку. Отсутствие симптомов раздражения брюшины, признаков свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу по данным ультразвукового исследования, наличие функционирующей превентивной трансверзостомы позволили избрать консервативную тактику ведения больного. На фоне скорректированной антибактериальной терапии (цефоперазон + сульбактам по 4,0 г 2 раза в сутки внутривенно капельно + линезолид по 600 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно) и ежедневного двукратного промывания страховочного дренажа (0,9% раствор натрия хлорида) состояние пациента стабилизировалось, лабораторные показатели нормализовались, выписан на 11-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

У второго больного несостоятельность колоректального анастомоза возникла на 4-е сутки после операции и была отнесена к классу А, так как отсутствовали какие-либо клинико-лабораторные проявления. Осложнение диагностировано по характеру отделяемого по страховочному дренажу, установленному чреспромежностно. Как и в первом случае, несостоятельность колоректального анастомоза подтверждена с помощью проктографии. Данное осложнение не повлияло на проводимую послеоперационную терапию, и пациент был выписан на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Механическая очистка кишечника перед колоректальными операциями оставалась догмой на протяжении более века. Однако в значительном числе исследований не удалось доказать каких-либо преимуществ МОК перед отсутствием какой-либо подготовки в принципе. Вместе с тем недостатки методики хорошо известны: дискомфорт пациента, нарушения водно-электролитного баланса, изменения кишечной микрофлоры и слизистой толстой кишки с увеличением эффекта бактериальной транслокации [7, 8]. От применения МОК постепенно отказывались после накопления результатов об ее неэффективности в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях [9, 10], кульминацией которых стала публикация в 2011 г. Кокрановского

систематического обзора, подтвердившего отсутствие преимуществ использования МОК [11]. Более того, в другом метаанализе установлено, что МОК фактически увеличивает риск послеоперационной хирургической инфекции [12].

Высокая эффективность пероральных антибактериальных препаратов в сочетании с МОК обнаружена фактически случайно [13]. В двух крупных ретроспективных исследованиях, основанных на данных Национальной программы улучшения качества хирургической помощи Американского колледжа хирургов (ASC-NSQIP), представлены данные о том, что МОК в комбинации с пероральными антибактериальными препаратами сокращает послеоперационные осложнения почти вдвое [14, 15].

В 2018 г. К.Е. Rollins и соавт. провели всесторонний систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований и обсервационных когортных исследований с целью сравнения связи между послеоперационными результатами в колоректальной хирургии при использовании пероральных антибактериальных препаратов с МОК или без МОК [16]. Комбинация МОК с пероральными антибактериальными препаратами по сравнению с одной МОК ассоциировалась со значительным снижением хирургической инфекции (отношение рисков (ОР) 0,51), несостоятельности анастомоза (ОР 0,62), 30-дневной летальности (ОР 0,58), количества послеоперационных осложнений (ОР 0,67), кишечной непроходимости (ОР 0,72) без разницы в частоте инфицирования *Clostridium difficile* [16].

В 2018 г. J.W.T. Toh и соавт. представили результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований, посвященных влиянию различных режимов подготовки кишечника на хирургические инфекционные осложнения [17]. Их окончательные результаты показали значительное снижение риска общих и послеоперационных инфекционных осложнений при использовании МОК в комбинации с пероральными антибактериальными препаратами. Данный режим подготовки к операции был признан авторами лучшим [17].

В 2017 г. группой Европейского общества колопроктологии было проведено международное многоцентровое проспективное исследование пациентов, перенесших левостороннюю резекцию толстой кишки. Оно было направлено на установление связи между режимом подготовки пациента и риском развития несостоятельности анастомоза [18]. Из 3676 пациентов 618 получали перед операцией МОК и пероральные



антибактериальные препараты. Эта группа имела самый низкий уровень несостоятельности (6,1%) по сравнению с пациентами, получавшими только МОК (9,2%), и пациентами, не получившими никакой подготовки (8,7%) [18].

В 2019 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования SELECT, в котором изучали роль селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта в снижении частоты несостоятельности анастомозов у пациентов, перенесших колоректальную операцию [19]. В группе применения селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта в сравнении с группой приема только цефазолина в сочетании с метронидазолом отмечено значительное снижение послеоперационных инфекционных осложнений (14,9 против 26,9%). Однако в частоте развития несостоятельности анастомозов достоверной разницы получено не было, хотя их количество было меньше в группе селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (6,1 против 9,7%).

В 2020 г. были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования, проведенного в 1999–2004 гг. [20]. Эффективность МОК + ППАП по сравнению с МОК изучали у пациентов, перенесших резекцию прямой кишки. Исследование было остановлено при промежуточном анализе после набора только 80 пациентов (первоначально запланировано 280 пациентов) из-за статистически значимого снижения риска несостоятельности анастомоза у пациентов, получавших МОК + ППАП (5% против 20%, $p = 0,0425$).

Не во всех исследованиях комбинация МОК в сочетании с ППАП показала хороший эффект. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании MOBILE (2019) оценивали влияние использования МОК и пероральных антибактериальных препаратов в сравнении с отсутствием подготовки кишечника на снижение риска хирургических инфекционных осложнений. В исследование включались все колоректальные операции, резекции прямой кишки составляли 2,5% исследуемой популяции. Результаты не показали какой-либо существенной разницы в отношении раневых инфекционных осложнений, несостоятельности анастомоза или частоты повторных операций между двумя группами [21].

R. Garfinkle и соавт. проанализированы результаты колоректальных операций у 40 446 пациентов [22]. МОК снижала вероятность развития несостоятельности анастомоза по сравнению с отсутствием какой-либо подготовки на 16%, ППАП – на 40%, комбинация МОК

с ППАП – на 48%. Статистически значимых различий при сравнении ППАП с комбинацией МОК и ППАП получено не было [22].

В настоящее время ведущие профессиональные сообщества США закрепили в своих рекомендациях комбинацию МОК с ППАП в качестве ведущего способа подготовки пациента к хирургическому вмешательству [23–25]. Однако на общемировом уровне признания данного способа подготовки как единственно правильного пока нет. Еще более важно, что такая комбинированная подготовка повсеместно не закреплена на локальном уровне, в хирургических стационарах, где осуществляются колоректальные операции.

В нашем исследовании статистически значимых различий по количеству послеоперационных осложнений и несостоятельности анастомоза мы не получили, несмотря на отчетливую тенденцию к более благоприятному течению послеоперационного периода у пациентов с комбинированной подготовкой (МОК + ППАП). Данный факт связан с тем, что при общем небольшом количестве осложнений для получения статистической значимости необходимо исследование большего числа пациентов.

Наше исследование имеет и другие ограничения: оно носит ретроспективный характер; отсутствует рандомизация; однородность сравниваемых групп достаточна условна, поскольку в связи с малым количеством общей выборки мы не имели возможность отдельно учесть влияние локализации и распространенности опухоли, предшествующей лучевой терапии, оперативного доступа, индекса массы тела, наличия и степени выраженности сахарного диабета, приема стероидных препаратов, курения, гипохальбуциемии, степени потери массы тела и др.

Заключение

Сегодня имеются доказательства эффективности МОК в сочетании с ППАП в профилактике послеоперационных осложнений при резекции прямой кишки. Использование данной методики в комбинации с рядом технических особенностей выполнения операции позволяет достичь крайне низкой частоты несостоятельности колоректального анастомоза. Однако отсутствие крупных проспективных рандомизированных исследований не позволяет закрепить данный способ предоперационной подготовки в качестве ведущего на мировом уровне. Необходимы дальнейшие исследования эффективности комбинированной подготовки пациента с применением МОК и ППАП перед передней резекцией прямой кишки с их обсуждением на уровне профессиональных сообществ. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Федерального медико-биологического агентства № 121031900022-7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Ю.В. Иванов – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; А.В. Смирнов – концепция и дизайн исследования,

анализ данных, написание и редактирование текста; А.В. Винокуров, В.Р. Станкевич и Е.С. Данилина – сбор и обработка материала; А.И. Злобин – статистическая обработка данных, подбор и анализ литературы. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. Russian.]
- Кит ОИ, Геворкян ЮА, Солдаткина НВ. Пути улучшения результатов применения аппаратного анастомоза в хирургии рака прямой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(12):37–42. [Kit OI, Gevorkian IuA, Soldatkina NV. [Ways to improve the results of the staple suture use for the rectal anastomosis]. *Khirurgiya*. 2013;(12):37–42. Russian.]
- Алексеев МВ, Шельгин ЮА, Рыбаков ЕГ. Трансанальное укрепление низкого колоректального анастомоза: первый опыт и перспективы. Колопроктология. 2016;(4):15–21. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-4-15-21. [Aleksseev MV, Shelygin YuA, Rybakov EG. [The transanal reinforcement of low colorectal anastomosis: first experience and perspectives]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2016;(4):15–21. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2016-0-4-15-21.]
- Попов ДЕ. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки. Колопроктология. 2014;(2):48–56. [Popov DE. [Risk factors of anastomotic leakage in patients with rectal carcinoma]. *Koloproktologia [Coloproctology]*. 2014;(2):48–56. Russian.]
- Guayton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of perioperative anastomotic healing complications: Anastomotic stricture and anastomotic leak. *Adv Surg*. 2016;50(1):129–141. doi: 10.1016/j.yasu.2016.03.011.
- Agnes A, Puccioni C, D'Ugo D, Gasbarrini A, Biondi A, Persiani R. The gut microbiota and colorectal surgery outcomes: facts or hype? A narrative review. *BMC Surg*. 2021;21(1):83. doi: 10.1186/s12893-021-01087-5.
- Jung B, Lannerstad O, Pålman L, Arodell M, Unosson M, Nilsson E. Preoperative mechanical preparation of the colon: the patient's experience. *BMC Surg*. 2007;7:5. doi: 10.1186/1471-2482-7-5.
- Bucher P, Gervaz P, Egger JF, Soravia C, Morel P. Morphologic alterations associated with mechanical bowel preparation before elective colorectal surgery: a randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(1):109–112. doi: 10.1007/s10350-005-0215-5.
- Goldstone AR, Kennedy N, Metcalfe M. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery (Br J Surg 2004; 92: 409–414). *Br J Surg*. 2005;92(8):1046. doi: 10.1002/bjs.5127.
- Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Hershko D, Shabtai M, Krausz MM, Ayalon A. Is mechanical bowel preparation mandatory for left-sided colonic anastomosis? Results of a prospective randomized trial. *Tech Coloproctol*. 2006;10(2):131–135. doi: 10.1007/s10151-006-0266-1.
- Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(9):CD001544. doi: 10.1002/14651858.CD001544.pub4.
- Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg*. 2009;249(2):203–209. doi: 10.1097/SLA.0b013e318193425a.
- Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RL, Ochi S. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg*. 1977;186(3):251–259. doi: 10.1097/00000658-197709000-00003.
- Scarborough JE, Mantyh CR, Sun Z, Migaly J. Combined Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation Reduces Incisional Surgical Site Infection and Anastomotic Leak Rates After Elective Colorectal Resection: An Anal-
- ysis of Colectomy-Targeted ACS NSQIP. *Ann Surg*. 2015;262(2):331–337. doi: 10.1097/SLA.0000000000001041.
- Kiran RP, Murray AC, Chiuzaan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg*. 2015;262(3):416–425. doi: 10.1097/SLA.0000000000001416.
- Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The role of oral antibiotic preparation in elective colorectal surgery: A meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270(1):43–58. doi: 10.1097/SLA.0000000000003145.
- Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, Morgan G, Engel A, Ctercteko G. Association of mechanical bowel preparation and oral antibiotics before elective colorectal surgery with surgical site infection: A network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):e183226. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3226.
- 2017 European Society of Coloproctology (ESCP) collaborating group. Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit. *Colorectal Dis*. 2018;20 Suppl 6:15–32. doi: 10.1111/codi.14362.
- Abis GSA, Stockmann HBAC, Bonjer HJ, van Veenendaal N, van Doorn-Schepens MLM, Budding AE, Wilschut JA, van Egmond M, Oosterling SJ; SELECT trial study group. Randomized clinical trial of selective decontamination of the digestive tract in elective colorectal cancer surgery (SELECT trial). *Br J Surg*. 2019;106(4):355–363. doi: 10.1002/bjs.11117.
- Schardey HM, Wirth U, Strauss T, Kasperek MS, Schneider D, Jauch KW. Prevention of anastomotic leak in rectal cancer surgery with local antibiotic decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled single center trial. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(5):847–857. doi: 10.1007/s00384-020-03544-8.
- Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasila S, Ehrlich A, Pinta T, Schei-



nin T, Sallinen V. Mechanical and oral antibiotic bowel preparation versus no bowel preparation for elective colectomy (MOBILE): a multicentre, randomised, parallel, single-blinded trial. *Lancet*. 2019;394(10201):840–848. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31269-3.

22. Garfinkle R, Abou-Khalil J, Morin N, Ghitulescu G, Vasilevsky CA, Gordon P, Demian M, Boutros M. Is there a role for oral antibiotic preparation alone before colorectal surgery? ACS-NSQIP analysis by coarsened exact matching. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(7):729–737. doi: 10.1097/DCR.0000000000000851.

23. Migaly J, Bafford AC, Francone TD, Gaertner WB, Eskicioglu C, Bordeianou L, Feingold DL, Steele SR; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):3–8. doi: 10.1097/DCR.0000000000001238.

24. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines

for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):999–1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926.

25. Holubar SD, Hedrick T, Gupta R, Kellum J, Hamilton M, Gan TJ, Mythen MG, Shaw AD, Miller TE; Perioperative Quality Initiative (POQI) I Workgroup. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on prevention of postoperative infection within an enhanced recovery pathway for elective colorectal surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2017;6:4. doi: 10.1186/s13741-017-0059-2.

Preoperative mechanical bowel preparation combined with oral antibacterials in the prevention of complications of surgery for rectal and rectosigmoid junction cancer

Yu.V. Ivanov^{1,2} • A.V. Smirnov¹ • A.V. Vinokurov¹ • A.I. Zlobin¹ • V.R. Stankevich¹ • E.S. Danilina¹

Aim: To evaluate the efficacy of mechanical bowel preparation (MBP) combined with oral antibacterials for the prevention of postoperative complications when preparing a patient for anterior rectal resection.

Materials and methods: We analyzed short-term results in 77 patients who had undergone anterior rectal resection for rectal and rectosigmoid junction cancer. Forty five (45) patients were prepared for surgery only with MBP. In 32 patients, in addition to MBP, oral antibacterial agents ciprofloxacin and metronidazole were used preoperatively.

Results: The overall rate of postoperative complications was 6.25% (2/32 patients) in the group of combined preparation for surgery and 15.5% (7/45) in the group using only MBP. Surgical wound infection occurred in 1 patient in the combined preparation group and in 4 patients in the MBP only group. There was no anastomotic leak in the combined preparation group, whereas in the MBP only group, anastomotic leak occurred in 2 patients.

Conclusion: Combined use of oral antibacterials and MBP before anterior rectal resection makes it possible to achieve an extremely low rate of the colorectal anastomosis leak. Further studies into the efficacy of this preparation regimen are needed, along with their discussion in the professional communities.

Key words: colorectal cancer, anterior rectal resection, intestinal microflora, colorectal anastomosis incompetence

For citation: Ivanov YuV, Smirnov AV, Vinokurov AV, Zlobin AI, Stankevich VR, Danilina ES. Preoperative mechanical bowel preparation combined with oral antibacterials in the prevention of complications of surgery for rectal and rectosigmoid junction cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):477–484. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-062.

Received 6 September 2021; revised 11 December 2021; accepted 13 December 2021; published online 16 December 2021

Yuri V. Ivanov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Surgery¹; Chief Research Fellow, Laboratory of Minimally Invasive Surgery²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Alexander V. Smirnov – MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>
✉ 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 204 81 48. E-mail: alvsmirnov@mail.ru

Aleksandr V. Vinokurov – Resident, Chair of Surgery, Academy of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8026-1216>. E-mail: vinokuroff.sasha2015@yandex.ru

Alexander I. Zlobin – MD, PhD, Surgeon, Department of Surgery¹

Vladimir R. Stankevich – Surgeon, Department of Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>. E-mail: v-stankevich@yandex.ru

Ekaterina S. Danilina – Surgeon, Department of Surgery; Senior Laboratory Assistant, Chair of Surgery, Academy of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-3795>. E-mail: danilina.katja@bk.ru

Funding

The study was performed as a part of the State Project of the Federal Medical and Biological Agency # 121031900022-7.

Authors' contributions

Yu.V. Ivanov, concept and design of the study, text writing and editing; A.V. Smirnov, concept and design of the study, data analysis, text writing and editing; A.V. Vinokurov, V.R. Stankevich and E.S. Danilina, data collection and management; A.I. Zlobin, statistical analysis, literature search and analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation



Точка зрения

Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.)

Белоусова Е.А.¹ • Козлов И.Г.^{2,3} • Абдулганиева Д.И.⁴ • Алексеева О.П.^{5,6} • Губонина И.В.⁷ • Лищинская А.А.⁸ • Тарасова Л.В.^{9,10} • Чашкова Е.Ю.¹¹ • Шапина М.В.¹² • Шифрин О.С.³ • Щукина О.Б.¹³

22 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялся совет экспертов на тему «Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника». Целью совета экспертов было обсуждение современных подходов к определению последовательности назначения биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и выработка единой точки зрения по этому вопросу. Основными темами дискуссии стали участие иммунной системы в развитии болезни Крона и язвенного колита и их осложнений, эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на разных этапах лечения ВЗК. Участие в заседании ведущих экспертов России по вопросам лечения ВЗК, а также привлечение более узких специалистов позволило рассмотреть проблему с позиций мультидисциплинарности, глубже взглянуть на патогенез ВЗК, лучше понять процессы течения заболевания

в противоречивых ситуациях, когда клиническая ремиссия не сопровождается ремиссией эндоскопической. Одним из ожидаемых эффектов данного заседания совета экспертов должно стать улучшение практики назначения ГИБП, что достижимо прежде всего за счет внесения изменений в клинические рекомендации. Это позволило бы уточнить и закрепить алгоритмы назначения ГИБП при ВЗК, в том числе и оптимальную последовательность терапии в зависимости от механизма действия препарата и профиля пациента. Следствием закрепления оптимальной последовательности ГИБП в клинических рекомендациях может также стать расширение практики применения ГИБП на уровне локальных учреждений в субъектах, в которых, по причине малого опыта назначения ГИБП и отсутствия их четкого позиционирования в клинических рекомендациях, назначение ГИБП находится на недостаточном уровне.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли- α , антиинтегрины, ингибиторы интерлейкина-12/23, ингибиторы янус-киназ, ведолизумаб

Для цитирования: Белоусова ЕА, Козлов ИГ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Губонина ИВ, Лищинская АА, Тарасова ЛВ, Чашкова ЕЮ, Шапина МВ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника. Резолюция совета экспертов (Санкт-Петербург, 22 мая 2021 г.). Альманах клинической медицины. 2021;49(7):485–495. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-060.

Поступила 13.10.2021; доработана 03.11.2021; принята к публикации 26.11.2021; опубликована онлайн 16.12.2021

22 мая 2021 г. в Санкт-Петербурге состоялся совет экспертов на тему «Иммунологические аспекты определения правильной последовательности биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника». Его целью было обсуждение современных подходов к определению последовательности назначения биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и выработка единой точки зрения по этому вопросу. Основными темами дискуссии стали участие иммунной системы в развитии болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) и их осложнений, а также эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на разных этапах лечения ВЗК.

Совет экспертов был открыт выступлением профессора Е.А. Белоусовой, которое было

посвящено обзору существующих классов ГИБП и их месту в терапии ВЗК. Далее профессор О.С. Шифрин сделал доклад, посвященный современным представлениям о лечении ВЗК. В серии коротких выступлений профессор И.Г. Козлов осветил особенности механизма действия разных классов ГИБП, а также механизмы развития ключевых патологических процессов при ВЗК. После всех выступлений была организована дискуссия, посвященная позиционированию ГИБП с учетом особенностей механизмов действия препаратов и иммунных реакций на фоне ВЗК.

После заседания модераторы предложили участникам проект резолюции, отредактировали его в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный вариант резолюции, публикуемый ниже, утвержден всеми участниками совета экспертов.



Цели лечения воспалительных заболеваний кишечника

Основа современной терапии ВЗК – персонализированный подход, который подразумевает определение индивидуальных целей лечения, направленных на предотвращение и устранение инвалидизации, серьезных осложнений, а также на нормализацию качества жизни пациента. В процессе лечения проводится регулярный мониторинг состояния пациента, определение степени достижения поставленных целей лечения, эффективности проводимой терапии [1, 2]. Излечение ВЗК на современном этапе невозможно, поэтому задачей терапии является достижение ремиссии – клинической и эндоскопической, а также нормализации лабораторных показателей и позитивных изменений при гистологических исследованиях.

У пациентов с ЯК клиническая ремиссия характеризуется прекращением ректальных кровотечений и нормализацией функции кишечника (частоты и консистенции стула), устранением астении, восстановлением работоспособности и нормального качества жизни и др. Эндоскопическая ремиссия предполагает исчезновение ранимости слизистой оболочки и заживление язвенных дефектов и эрозий при сигмоскопии и колоноскопии (достижение индекса Мейо 0–1). К лабораторным показателям, положительная динамика которых свидетельствует о достижении ремиссии, относят отсутствие анемии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, ускоренной скорости оседания эритроцитов; С-реактивный белок и уровень фекального кальпротектина. Гистологическая ремиссия предполагает восстановление правильной ориентации крипт,

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 48 58.
E-mail: eabelous@yandex.ru

Козлов Иван Генрихович – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии²; профессор кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Института профессионального образования³

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д-р мед. наук, профессор, первый проректор, заведующая кафедрой госпитальной терапии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru

Алексеева Ольга Поликарповна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии⁵; директор Поволжского федерального гастроэнтерологического центра⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Лищинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог отделения воспалительных заболеваний кишечника⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета⁹; заведующая гастроэнтерологическим отделением, заведующая Республиканским гастроэнтерологическим центром¹⁰

Чашкова Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-колопроктолог, вед. науч. сотр., заведующая лабораторией реконструктивной хирургии научного отдела клинической хирургии¹¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>.
E-mail: elenachash1027@yandex.ru

Шапина Марина Владимировна – канд. мед. наук, руководитель отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника¹²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>.
E-mail: shapina.mv@yandex.ru

Шифрин Олег Самуилович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко³

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, руководитель Центра воспалительных заболеваний кишечника¹³. E-mail: burmao@gmail.com

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»; 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, 190, Российская Федерация

⁷ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»; 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, 15, Российская Федерация

¹⁰ Бу ЧР «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии; 428018, г. Чебоксары, Московский пр-т, 9, Российская Федерация

¹¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Российская Федерация

¹² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Салая Адиля, 2, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



отсутствие базального плазмозитоza и воспалительной инфильтрации, эпителизацию язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки [3].

Клиническая ремиссия при БК характеризуется исчезновением абдоминальной боли, нормализацией частоты и консистенции стула, отсутствием продуцирующих (активных или функционирующих) свищей и индивидуальных осложнений болезни. Эндоскопическая ремиссия определяется заживлением язв. Оценивают следующие основные лабораторные показатели: С-реактивный белок, уровень фекального кальпротектина, отсутствие анемии, лейкоцитоза, ускоренной скорости оседания эритроцитов. Желательна также положительная динамика гистологических исследований, однако она труднодостижима в случае БК в отличие от ЯК, поэтому не всегда может входить в цели лечения [3].

Лекарственная терапия

Подбор лекарственной терапии при ВЗК осуществляется непосредственно для конкретного пациента, необходима разработка индивидуальных схем терапии и регулярный мониторинг их эффективности. В целом, значимое влияние на исход лечения оказывает раннее начало терапии. Лучшие результаты достигаются в дебюте заболевания, в частности, при БК в течение первых 18 месяцев [4] с момента установления диагноза. По мере прогрессирования воспаления и развития осложнений достигнуть необходимых терапевтических целей становится все труднее, что сопровождается возрастающими частотой инвалидизации, потребностью в хирургическом лечении и частотой госпитализаций.

Лекарственная терапия ВЗК направлена главным образом на подавление воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и разрешение внекишечных проявлений, поэтому арсенал лекарственных средств ранее был представлен в основном противовоспалительными средствами и иммунодепрессантами.

Препараты первого поколения

Препараты первых поколений включают в себя глюкокортикостероиды, 5-аминосалициловую кислоту, тиопурины, метотрексат, циклоспорин. К недостаткам этих препаратов следует отнести их профиль безопасности, невозможность длительного приема отдельных препаратов, системную иммуносупрессию.

Генно-инженерные биологические препараты. Самым перспективным направлением лечения ВЗК в настоящее время принято считать применение ГИБП, которые сочетают в себе высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности, подходят для продолжительной поддерживающей терапии.

В терапии ВЗК применяются следующие классы ГИБП и малых молекул:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α , представители: инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб);
- антиинтегрины (ведолизумаб);
- ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-12/23 (устекинумаб);
- ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб).

Считается, что ГИБП для лечения ВЗК сопоставимы между собой по эффективности, однако целевые популяции пациентов для назначения конкретного ГИБП и последовательность их применения по-прежнему остаются предметом дискуссии [5, 6].

Ингибиторы фактора некроза опухоли- α

Исторически самой ранней группой ГИБП для лечения ВЗК были иФНО- α . Их внедрение позволило добиться заметных успехов в лечении ЯК и БК. Однако в данный момент клиническая практика определяет необходимость применения новых биологических молекул, так как часть пациентов не отвечает или теряет ответ на иФНО- α : у 15–30% пациентов развивается первичная неэффективность [7] и у 15–20% отмечается потеря ответа (вторичная неэффективность) [8]. Кроме того, доказан риск развития оппортунистических инфекций и ряда других нежелательных явлений на фоне терапии иФНО- α [9].

Ингибиторы интерлейкина-12/23

Еще один тип биологических препаратов – ингибиторы ИЛ-12/23. Показано, что устекинумаб, например, высоко эффективен и при ЯК, и при БК [10]. Как и иФНО- α , ингибиторы ИЛ-12/23 являются препаратами системного действия: так, устекинумаб помимо ЯК и БК показан для терапии бляшечного псориаза и псориазического артрита [11].

Ингибиторы янус-киназ

Ингибиторы янус-киназ, в частности их представитель тофацитиниб, представляют собой не биологические препараты, а малые молекулы. Как и все перечисленные выше группы препаратов,



ингибиторы янус-киназ оказывают системное действие. В настоящее время тофацитиниб одобрен для терапии ЯК (но не БК). Препарат характеризуется высокой эффективностью и быстрым ответом, в том числе у пациентов с сопутствующим поражением костно-суставной системы. Удобен в применении за счет таблетированной лекарственной формы. Однако тофацитиниб имеет значимые нежелательные явления в старшей возрастной группе пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями – повышенный риск тромбозов [9].

Ингибиторы интегринов

Уникальным по своему механизму действия представителем ГИБП для терапии ВЗК является ведолизумаб из группы антиинтегринов, характеризующийся селективным эффектом. Подавляющее большинство пациентов с ВЗК не имеют внекишечных проявлений [12, 13], что делает данную когорту потенциально актуальной для назначения кишечно-селективной терапии.

В регистрационном исследовании GEMINI-2 ведолизумаб показал высокую эффективность при БК в достижении как клинической, так и эндоскопической ремиссии, при этом был получен быстрый клинический ответ на терапию [14–16]. Подобные выводы подтверждаются и данными реальной клинической практики, преимущественно у пациентов с БК средней степени тяжести [17, 18]. Схожие показатели эффективности ведолизумаба отмечены при ЯК [19, 20]. Более того, прямое сравнение ведолизумаба и адалимумаба при ЯК показало статистически значимое превосходство ведолизумаба в отношении частоты клинической ремиссии и частоты заживления слизистой оболочки кишечника [19, 20]. Ведолизумаб проявляет максимальную эффективность у бионаивных пациентов, то есть у пациентов без применения ГИБП в предшествующих линиях терапии [14–16, 19, 20]. Вместе с тем при применении ведолизумаба в первой линии эффективность терапии иФНО-α во второй и последующих линиях не снижается, что было установлено в исследовании EVOLVE [21].

Одним из критериев целесообразности применения определенного ГИБП в конкретной клинической ситуации может быть его механизм действия, поэтому обсуждение патогенеза протекания ВЗК и особенностей механизма действия ГИБП с иммунологической точки зрения может способствовать выработке экспертной позиции по вопросам позиционирования ГИБП при ВЗК.

Иммунологические особенности терапии воспалительных заболеваний кишечника

Противовоспалительный эффект генно-инженерных биологических препаратов не абсолютен

Противовоспалительный эффект ГИБП из групп иФНО-α, ингибиторов ИЛ-12/23 и янус-киназ реализуется за счет ингибирования определенных цитокинов или цитокиновых сигнальных путей, что влечет за собой снижение интенсивности каскада воспалительных реакций [22, 23]. Однако на фоне применения ГИБП не происходит абсолютного понижения уровня соответствующего цитокина. Более того, оно крайне нежелательно, так как полное подавление определенных путей воспаления на системном уровне ведет к абсолютной иммуносупрессии, что является жизнеугрожающим состоянием. В ходе разработки ГИБП, предназначенных для подавления цитокинов, исследователи подбирают молекулы со сбалансированным ингибиторным эффектом, который дает определенное (не абсолютное!) снижение уровня цитокина. Чрезмерное подавление активности цитокинов может привести и к другому негативному явлению – за счет механизма отрицательной обратной связи продукция цитокина может значительно возрасти, что нивелирует эффект препарата и лишь усугубит течение заболевания.

Следующим обоснованием относительности противовоспалительного действия антицитокиновых ГИБП является тот факт, что воспалительная реакция может быть активирована посредством разных путей, и подавление одного цитокина способно уменьшить выраженность воспаления, но не подавить его полностью, так как воспаление будет поддерживаться продолжающейся или даже возросшей активностью других цитокинов [24–26]. На уровне клеток (например, Т-лимфоцитов) воспаление может быть запущено через продукцию целого спектра цитокинов в ходе межклеточных взаимодействий – за счет альтернативных путей активации воспаления. В клинической практике иллюстрацией этого механизма служат ситуации, когда теряется эффективность терапии препаратом при сохраненном уровне подавления целевого цитокина, либо когда наблюдается недостижение или частичное достижение эндоскопической ремиссии на фоне явного улучшения клинических проявлений заболевания и/или биохимических показателей.

Таким образом, несмотря на то что появление биологической терапии совершило революцию в лечении ВЗК, позволив достигать



долгосрочной ремиссии и хорошего качества жизни у ряда пациентов, большинство ГИБП приводят не к полному, а к частичному (хоть и выраженному) подавлению провоспалительных цитокинов в сложном воспалительном каскаде. Возможно, это обуславливает определенный процент пациентов-«неответчиков» и способствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Правильный подбор биологической терапии, индивидуальный подход к лечению ВЗК остаются актуальнейшими задачами, при решении которых следует учитывать все составляющие лечебного процесса, включая социально-экономическую.

Локализация противовоспалительного эффекта имеет значение

На фоне терапии ингибиторами цитокинов провоспалительная активность Т-лимфоцитов снижена сильно, но не полностью, что позволяет им, находясь в слизистой оболочке органов ЖКТ, поддерживать хроническое воспаление на том или ином уровне. Дополнительное негативное следствие системного применения большинства ингибиторов цитокинов – иммуносупрессия в «нецелевых» тканях, на фоне которой может повышаться риск возникновения оппортунистических инфекций [9].

Принципиально иное решение проблемы предлагают ГИБП, ингибирующие интегрин. В норме контролируемая миграция Т-лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника играет ключевую роль в иммунном надзоре здорового кишечника [24, 27, 28]. Усиленная миграция патогенных Т-лимфоцитов признана наиболее важным механизмом в патогенезе ВЗК и поддержании порочного круга высвобождения провоспалительных цитокинов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника [25, 26, 29–31]. Терапевтические мишени при ВЗК включают как системную активность цитокинов (иФНО- α , анти-ИЛ-12/23, янус-киназные ингибиторы), так и миграцию лимфоцитов (ведолизумаб) [32, 33]. Селективное целенаправленное взаимодействие с молекулами, которые опосредуют органоспецифический возврат (хоминг) активированных патогенных лимфоцитов в кишечник [34], позволяет снизить локальную воспалительную нагрузку [35–38] без системной иммуносупрессивной активности [39] и уменьшает повреждение тканей кишечника [15, 35, 38]. Предотвращение повышенной миграции Т-лимфоцитов, лежащей в основе раннего провоспалительного иммунного

ответа, представляет собой рациональный подход, помогающий ослабить последствия ВЗК [31, 40]. Массивная инфильтрация патогенными Т-лимфоцитами собственной пластинки кишечника – ключевой признак aberrантного иммунного ответа, определяющего начало ВЗК [25, 26, 29–31]. Одним из первых сигналов, возникающих после повреждения или инфицирования ткани, выступает активация специфических эндотелиальных молекул адгезии (лигандов), которые управляют инфильтрацией этими патогенными лимфоцитами [41]. Усиленная миграция также обусловлена индукцией поверхностных рецепторов хоминга (интегринов) на самих лимфоцитах в кишечнике [33]. Оказавшись в собственной пластинке, патогенные Т-лимфоциты могут напрямую повреждать ткань кишечника, что увеличивает проницаемость кишечного барьера [33, 42, 43] и делает возможным усиленное проникновение антигенов [26, 33]. Патогенные Т-лимфоциты также выделяют провоспалительные цитокины, что способствует дифференцировке других иммунных клеток, которые в дальнейшем повреждают слизистую оболочку и дополнительно высвобождают цитокины [26, 30, 33]. Возникающее в результате хроническое воспаление со временем приводит к структурным и функциональным нарушениям кишечника с последующей инвалидностью [26, 44].

Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокируя таким образом направленную миграцию лейкоцитов в ЖКТ и препятствуя развитию воспалительного процесса в кишечнике [45]. Ведолизумаб был одобрен для лечения язвенного колита и болезни Крона в США и странах Евросоюза в 2014 г., в России – в 2016 г.

Селективная блокада ведолизумабом миграции лимфоцитов в кишечник представляет собой уникальный специфический механизм, способствующий уменьшению миграции патогенных Т-лимфоцитов в собственную пластинку и тем самым ослаблению иммунного ответа и воспалительного процесса [32, 33, 35–38]. Поскольку экспрессия MAdCAM-1 (лиганд для $\alpha 4\beta 7$) усиливается в очагах воспаления в кишечнике [38, 46, 47], но не в других местах воспаления [47], возможно селективное воздействие на миграцию лимфоцитов в кишечник путем нарушения взаимодействия $\alpha 4\beta 7$, преимущественно экспрессируемого на патогенных Т-лимфоцитах,



возвращающихся в кишечник, с MAdCAM-1 [32, 33, 37]. Целенаправленное воздействие ведолизумабом на активированные лимфоциты, экспрессирующие $\alpha 4\beta 7$, может приводить к вытеснению провоспалительных патогенных клеток менее патогенными/провоспалительными иммунными клетками, что способствует развитию иммунной толерантности в слизистой оболочке кишечника [48, 49].

Блокировка интегринов ведет к снижению уровня проникновения патогенных Т-лимфоцитов в стенку кишечника и подавлению воспаления, что является преимуществом ведолизумаба. За счет селективности механизма подавления миграции путем нарушения функционирования $\alpha 4\beta 7$, экспрессируемого главным образом на патогенных Т-лимфоцитах, происходит их вытеснение менее патогенными/провоспалительными иммунными клетками, что способствует развитию иммунной толерантности в слизистой оболочке кишечника.

Фиброз как проявление прогрессирования воспалительного заболевания кишечника

Острое воспаление направлено на элиминацию повреждающего агента, регенерацию тканей и восстановление их функции, однако при ВЗК наряду с физиологическим имеется и патологическое воспаление. Помимо хронизации и перехода в состояние аутовоспаления возможен и другой исход – фиброзирование очага воспаления, то есть физическое ограничение очага воспаления или его замещение соединительной тканью. С одной стороны, это приводит к подавлению воспаления, с другой – к потере функции ткани в месте ее замещения фиброзной соединительной тканью, которая не способна дифференцироваться и подстраиваться под окружение. Более того, интеграция соединительной ткани с окружающими тканями ограничена, так как имеющиеся различия в строении клеточного матрикса не позволяют формировать полноценные межклеточные контакты, а ангиогенез через фиброзную соединительную ткань крайне затруднен. Появление фиброзной ткани в органе затрудняет его регенерацию и восстановление функциональности.

Необходимо отметить, что появление в органе фиброза не всегда означает, что он сохранится до конца жизни человека. При стечении определенных неблагоприятных обстоятельств (например, гипоксии) или вследствие физиологических механизмов элиминации фиброзных очагов возможна

их деструкция или регрессия. Деструкция очагов фиброза в результате активации встроенных в саму соединительную ткань металлопротеиназ сопровождается расплавлением области, что клинически может проявляться открытием язв или возникновением перфораций в слизистой оболочке и повторной активацией процесса воспаления.

В данном случае фиброз может быть рассмотрен как осложнение течения ВЗК [50], и его предотвращение будет способствовать сохранению функциональности ЖКТ пациента. У пациентов с БК недостаточное подавление воспалительного процесса может проявляться возникновением незаживающих либо медленно заживающих язв или афт в очагах воспаления даже на фоне клинической ремиссии, что приводит к недостижению эндоскопической и/или гистологической ремиссии. Одним из способов снизить вероятность данного варианта развития событий может стать селективная блокада миграции лимфоцитов в собственную пластинку кишечника на ранних этапах ВЗК [32, 33, 35–38].

Позиционирование генно-инженерных биологических препаратов в терапии воспалительных заболеваний кишечника

Системные генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли- α , ингибиторы интерлейкинов-12/23, ингибиторы янус-киназ

Учитывая выраженный противовоспалительный эффект системных ГИБП, оптимальными группами пациентов для их назначения являются:

- 1) пациенты с осложненным тяжелым и среднетяжелым течением ЯК и БК;
- 2) пациенты с выраженными внекишечными проявлениями ВЗК.

В ситуации правильной и своевременной медицинской помощи при ВЗК системные ГИБП могут рассматриваться как препараты выбора у пациентов с неблагоприятным течением заболевания, в остальных случаях – во второй и дальнейших линиях терапии.

Селективные генно-инженерные биологические препараты – антиинтегрины (ведолизумаб)

Среди ключевых особенностей ведолизумаба следует выделить локальность действия, проявляющуюся в ограничении миграции патогенных Т-лимфоцитов в стенку кишечника и подавлении их провоспалительного потенциала, отсутствие



доказанных рисков для инфекции, отсутствие влияния на эффективность системных ГИБП в последующей после ведолизумаба линии терапии.

Дополнительно можно отметить, что ведолизумаб характеризуется высоким потенциалом регенерации слизистой оболочки, так как при его применении в слизистой оболочке снижена концентрация Т-лимфоцитов, в той или иной степени сохраняющих провоспалительный потенциал.

На основании перечисленных особенностей представляется оптимальным применение антиинтегриновых ГИБП в следующих клинических ситуациях:

- 1) на ранних стадиях ЯК и БК;
- 2) в качестве первой линии биологической терапии;
- 3) у пациентов с отсутствием тяжелых осложнений;
- 4) у пациентов с отсутствием внекишечных проявлений ВЗК;
- 5) у среднетяжелых пациентов с умеренной активностью ВЗК;
- 6) у пациентов с дебютом ВЗК в пожилом возрасте – возможно, даже до препаратов конвенциональной терапии, в связи с сочетанием эффективности терапии и благоприятного профиля безопасности препарата (стратегия top-down).

Ожидается, что при организации своевременной медицинской помощи раннее назначение ведолизумаба целевой группе пациентов позволит заметно отсрочить возникновение осложнений ВЗК, а значит, снизить инвалидизацию и продлить срок качественной жизни пациентов¹.

COVID-19

В ходе дискуссии, посвященной возможности проведения вакцинации от COVID-19 на фоне терапии ГИБП при ВЗК, большинство экспертов высказалось против отмены ГИБП перед вакцинацией. Это означает допустимость вакцинации на фоне ГИБП, хотя, исходя из механизма действия системных ГИБП, можно ожидать, что ввиду иммуносупрессии вакцина может не оказать должного эффекта. Вышеуказанные опасения подтверждаются и клиническими данными [51].

Ведолизумаб характеризуется значительно меньшей иммуносупрессией, чем инфликсимаб,

что выражается в большей частоте сероконверсий у пациентов, получающих ведолизумаб, по сравнению с пациентами, получающими инфликсимаб, как при инфицировании, так и при вакцинации от COVID-19 [51, 52].

Заключение

Участие в совете ведущих экспертов России по вопросам лечения ВЗК, а также привлечение более узких специалистов позволило рассмотреть проблему с позиций мультидисциплинарности, глубже взглянуть на патогенез ВЗК, лучше понять процессы течения заболевания в противоречивых ситуациях, когда клиническая ремиссия не сопровождается ремиссией эндоскопической.

Важно отметить, что ГИБП в целом сопоставимы между собой по эффективности, и допустимо использовать каждый из них в любой линии терапии. Однако с целью максимизации выгоды для пациента, увеличения длительности ремиссии заболевания, уменьшения риска появления и прогрессирования осложнений необходимо определить целевые группы пациентов для назначения того или иного ГИБП. Ключом к индивидуализации терапии ВЗК может быть определение оптимальной последовательной терапии. Одним из аспектов выбора правильной последовательности терапии являются иммунологические механизмы действия каждого из ГИБП, а также возможные опции дальнейших линий терапии после назначения того или иного препарата.

Мнение большинства экспертов по вопросам позиционирования ГИБП при ВЗК в целом было согласованным. Ведолизумаб, вследствие селективного механизма действия, основанного на избирательной блокаде миграции лимфоцитов в ЖКТ, наиболее целесообразен для первой линии биологической терапии у пациентов с умеренной активностью ВЗК и отсутствием внекишечных проявлений. При этом важно назначать ведолизумаб на ранних сроках ВЗК. Результаты исследования VICTORY показали наибольшую эффективность препарата по сравнению с иФНО-α при его назначении в первые 24 месяца с момента установления диагноза, а также в целом его более высокую эффективность [53]. Раннее назначение ведолизумаба позволит в дальнейшем снизить риски осложнений ВЗК. Назначение ведолизумаба в первой линии не сопровождается

¹Ряд экспертов высказались за возможность комбинирования антиинтегринов с иммуносупрессорами из группы малых молекул, а также за возможность в ряде случаев (при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости средств конвенциональной терапии) применения ведолизумаба в качестве монотерапии на ранних стадиях ВЗК согласно стратегии top-down.



снижением эффективности ГИБП иного механизма действия, в частности анти-ФНО, в последующих линиях терапии, что было подтверждено результатами исследования EVOLVE [21].

Одним из озвученных и ожидаемых эффектов данного заседания совета экспертов должно стать улучшение практики назначения ГИБП, что достижимо прежде всего за счет внесения изменений в клинические рекомендации. Это позволило бы уточнить и закрепить алгоритмы назначения ГИБП при ВЗК, в том числе и оптимальную

последовательность терапии в зависимости от механизма действия препарата и профиля пациента. Следствием закрепления оптимальной последовательности ГИБП в клинических рекомендациях может также стать расширение практики их применения на уровне локальных учреждений в субъектах, в которых, по причине малого опыта назначения ГИБП и отсутствия их четкого позиционирования в клинических рекомендациях, назначение данных препаратов находится на недостаточном уровне. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Заседание совета экспертов проведено при финансовой поддержке компании Такеда.

Конфликт интересов

Е.А. Белоусова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Bristol Myers Squibb; И.Г. Козлов – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда; Д.И. Абдулганиева – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, О.П. Алексеева – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; И.В. Губонина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; А.А. Лишинская – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; Л.В. Тарасова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс,

ЮСБ, Пфайзер Инновации, Ферринг Фармасетикалс; Е.Ю. Чашкова – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; М.В. Шапина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Abbvie; О.С. Шифрин – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации; О.Б. Щукина – лектор, участник экспертных советов компаний Такеда, Джонсон & Джонсон, MSD Фармасьютикалс, ЮСБ, Пфайзер Инновации, Bristol Myers Squibb.

Участие авторов

Е.А. Белоусова, И.Г. Козлов – модераторы Совета экспертов; Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева, И.В. Губонина, А.А. Лишинская, Л.В. Тарасова, Е.Ю. Чашкова, М.В. Шапина, О.С. Шифрин, О.Б. Щукина – участники Совета экспертов. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909–1915. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
- Baumgart DC. Conventional medical management of ulcerative colitis: Tacrolimus. In: Baumgart D, editor. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Boston: Springer; 2012. pp. 487–494. doi: 10.1007/978-1-4614-0998-4_40.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Gearray R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
- Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, Panaccione R, Feagan B, Panés J, Danese S, Schreiber S, Ogata H, Hibi T, Higgins PD, Beaugerie L, Chowers Y, Louis E, Steinwurz F, Reinisch W, Rutgeerts P, Colombel JF, Travis S, Sandborn WJ. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1770–1776. doi: 10.1038/ajg.2012.117.
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Язвенный колит. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. КР 193/1. 2020. 68 с. [Интернет]. Доступно на: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>. [Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Coloproctology. Ulcerative Colitis. Clinical Guidelines. КР 193/1. 2020. 68 p. [Internet]. Available from: <https://ibd-care.ru/wp-content/uploads/2021/05/yazvennyj-kolit-2020.pdf>].
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Болезнь Крона. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. КР 176. 2020. 54 с. [Интернет]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1. [Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Coloproctology. Crohn's Disease. Clinical Guidelines. КР 176. 2020. 54 p. [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1].
- Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):685–698. doi: 10.1038/ajg.2011.103.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987–995. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x.



9. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(5):831–842. doi: 10.1093/ibd/izy313.
10. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, Baker T, Zhou Y, Volger S, Tikhonov I, Gasink C, Sands BE, Ghosh S. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: Pooled safety analysis of results from Phase 2/3 studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(7):994–1007. doi: 10.1093/ibd/izaa236.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Стелара® [Интернет]. Доступно на: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_shpr_imp_31.05.2021.pdf. [Stelara® – Instruction for medical use [Internet]. Available from: https://www.janssen.com/russia/sites/www_janssen_com_russia/files/stelara_shpr_imp_31.05.2021.pdf.]
12. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, French LE, Safroneeva E, Fournier N, Straumann A, Froehlich F, Fried M, Michetti P, Seibold F, Lakatos PL, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1794–1800. doi: 10.1097/MIB.0000000000000429.
13. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1116–1122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711–721. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
15. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, Siegelman J, Jones S, Bornstein JD, Feagan BG. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1007–1018.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.038.
16. Vermeire S, Loftus EV, Colombel J-F, Feagan B, Sandborn W, Sands B, Danese S, D'Haens G, Kaser A, Panaccione R, Rubin D, Shafran I, O'Byrne S, Geransar P, Previtali A, Khalid JM, Kaviya A. DOP021 Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with Crohn's disease: 5-year cumulative exposure of GEMINI 2 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. *J Crohns Colitis.* 2017;11(Suppl 1):S39. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.058.
17. Patel KR, Lee HH, Rastogi S, Singam V, Vakharia PP, Silverberg JL. Association of psoriasis with psychiatric hospitalization in United States children and adults. *Dermatology.* 2019;235(4):276–286. doi: 10.1159/000499564.
18. Bohm M, Sagi SV, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, Aniwani S, Meserve J, Weiss A, Kochhar G, Shashi P, Faleck D, Winters A, Chablaney S, Koliani-Pace JL, Boland B, Singh S, Hirten R, Shmidt E, Lasch K, Luo M, Hudesman D, Chang S, Lukin D, Sultan K, Swaminath A, Gupta N, Siegel CA, Kane S, Loftus EV, Sands BE, Sandborn WJ, Colombel J-F, Shen B, Dulai PS. OP025 Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(Suppl 1):S018. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.024.
19. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S. Vedolizumab shows superior efficacy versus adalimumab: results of varsity – the first head-to-head study of biologic therapy for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156(6 Suppl 1):S-81. doi: 10.1016/S0016-5085(19)36989-6.
20. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, Jonaitis L, Abhyankar B, Chen J, Rogers R, Lirio RA, Bornstein JD, Schreiber S; VARSITY Study Group. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215–1226. doi: 10.1056/NEJMoa1905725.
21. Bressler B, Yarur A, Kopylov U, Bassel M, Brett N, Lissos T, Lopez C, Natsios A, Saha S, Kifnidi C, Demuth D, Patel H, Mantzaris GJ. Clinical effectiveness of first-line anti-TNF therapies and second-line anti-TNF therapy post-vedolizumab discontinuation in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(Suppl 8):624–625. doi: 10.1177/2050640619854671.
22. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(42):9300–9313. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9300.
23. Hindryckx P, Vande Castele N, Novak G, Khanna R, D'Haens G, Sandborn WJ, Danese S, Jairath V, Feagan BG. The expanding therapeutic armamentarium for Inflammatory Bowel Disease: How to choose the right drug[s] for our patients? *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):105–119. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx117.
24. Carman CV, Martinelli R. T Lymphocyte-endothelial interactions: Emerging understanding of trafficking and antigen-specific immunity. *Front Immunol.* 2015;6:603. doi: 10.3389/fimmu.2015.00603.
25. Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;97(1):22–28. doi: 10.1002/cpt.6.
26. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329–342. doi: 10.1038/nri3661.
27. Kogan AN, von Andrian UH. Lymphocyte Trafficking. In: Tuma RF, Durán WN, Ley K, editors. *Microcirculation.* 2nd edition. San Diego, CA: Elsevier Inc; 2008. p. 449–482.
28. Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte trafficking to the small intestine and colon. *Gastroenterology.* 2016;150(2):340–354. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.046.
29. Eksteen B, Liaskou E, Adams DH. Lymphocyte homing and its role in the pathogenesis of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1298–1312. doi: 10.1002/ibd.20453.
30. Silva FA, Rodrigues BL, Ayrisono ML, Leal RF. The immunological basis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2097274. doi: 10.1155/2016/2097274.
31. Bamias G, Cominelli F. Exploring the early phase of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;51542-3565(20)31283-0. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.023.
32. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol.* 2019;20(8):970–979. doi: 10.1038/s41590-019-0415-0.
33. Zundler S, Becker E, Schulze LL, Neurath MF. Immune cell trafficking and retention in inflammatory bowel disease: mechanistic insights and therapeutic advances. *Gut.* 2019;68(9):1688–1700. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317977.
34. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut.* 2015;64(1):77–83. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307127.
35. Coletta M, Paroni M, Alvisi MF, De Luca M, Rulli E, Mazza S, Facciotti F, Lattanzi G, Strati F, Abrignani S, Fantini MC, Vecchi M, Geginat J, Caprioli F. Immunological variables associated with clinical and endoscopic response to vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2020;14(9):1190–1201. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa035.
36. Rath T, Billmeier U, Ferrazzi F, Vieth M, Ekici A, Neurath MF, Atreya R. Effects of anti-integrin treatment with vedolizumab on immune pathways and cytokines in inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1700. doi: 10.3389/fimmu.2018.01700.
37. Veny M, Garrido-Trigo A, Corraliza AM, Masamunt MC, Bassolas-Molina H, Esteller M, Arroyes M, Tristán E, Fernández-Clotet A, Ordás I, Ricart E, Esteve M, Panés J, Salas A. Dissecting common and unique effects of anti-α4β7 and anti-tumor necrosis factor treatment in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(3):441–452. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa178.



38. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, Cleynen I, Machiels K, Ferrante M, Schuit F, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*. 2018;67(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312293.
39. Vedolizumab [summary of product characteristics]. Taastrup, Denmark: Takeda Pharma A/S; 2020.
40. Patel H, Latremouille-Viau D, Burne R, Shi S, Adsul S. Comparison of real-world treatment outcomes with vedolizumab versus infliximab in biologic-naive patients with inflammatory bowel disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2019;1(2):otz022. doi: 10.1093/crocol/otz022.
41. Panés J, Salas A. Past, present and future of therapeutic interventions targeting leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(Suppl 2):S633–S640. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy011.
42. Allez M, Tieng V, Nakazawa A, Treton X, Paucault V, Dulphy N, Caillat-Zucman S, Paul P, Gornet JM, Douay C, Ravet S, Tamouza R, Charron D, Lémann M, Mayer L, Toubert A. CD4+ NKG2D^+ T cells in Crohn's disease mediate inflammatory and cytotoxic responses through MICA interactions. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2346–2358. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.025.
43. Boschetti G, Nancey S, Moussata D, Cotte E, Francois Y, Flourié B, Kaiserlian D. Enrichment of circulating and mucosal cytotoxic CD8+ T cells is associated with postoperative endo-

Immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases: the expert board statement (St. Petersburg, May 22, 2021)

E.A. Belousova¹ • I.G. Kozlov^{2,3} • D.I. Abdulganieva⁴ • O.P. Alexeeva^{5,6} • I.V. Gubonina⁷ • A.A. Lishchinskaya⁸ • L.V. Tarasova^{9,10} • E.Yu. Chashkova¹¹ • M.V. Shapina¹² • O.S. Shifrin³ • O.B. Shchukina¹³

On May 22, 2021, the Expert Board met in St. Petersburg to discuss their position on immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases (IBD). The Expert Board aimed at discussion of current strategies, development of a consensus on determination of an adequate biological treatment sequence for IBD. The main topics of the agenda were the contribution of immune system to the pathophysiology of Crohn's disease, ulcerative colitis and their complications, efficacy of genetically engineered biological agents (GEBA) at various stages of IBD management. Participation of the leading Russian experts in IBD, as well as involvement of other specialties, made it possible to consider the topic by a multi-disciplinary team, with an in-depth analysis of IBD pathophysiology, to better understand the course

of the disease in some contradictory situation, for instance, when clinical remission is not associated with an endoscopically confirmed remission. One of the expected effects of this Expert Board meeting would be an improvement of GEBA administration in clinical practice, mostly due to the modification of clinical guidelines. This would ascertain and confirm the algorithms for GEBA administration for IBD, including the optimal treatment sequence depending on an agent's mechanism of action and the patient profile. The clarification of the optimal GEBA sequence in the clinical guidelines could lead to more frequent GEBA administration in local medical clinics and institutions in the regions, where GEBA are used insufficiently due to little experience and absence of their precise positioning in the clinical guidelines.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, genetically engineered biological agents, tumor necrosis factor α inhibitors, antiintegrins, interleukin 12/23 inhibitors, janus kinase inhibitors, vedolizumab

For citation: Belousova EA, Kozlov IG, Abdulganieva DI, Alexeeva OP, Gubonina IV, Lishchinskaya AA, Tarasova LV, Chashkova EYu, Shapina MV, Shifrin OS, Shchukina OB. Immunological aspects of determination of an adequate biological treatment sequence for inflammatory bowel diseases: the expert board statement (St. Petersburg, May 22, 2021). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):485–495. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-060.

Received 13 October 2021; revised 3 November 2021; accepted 26 November 2021; published online 16 December 2021

Funding

The Expert Board meeting was run under the financial support from Takeda.

Conflict of interests

E.A. Belousova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb; I.G. Kozlov, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda; D.I. Abdulganieva, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; O.P. Alexeeva, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; I.V. Gubonina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb; A.A. Lishchinskaya, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; L.V. Tarasova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Ferring Pharmaceuticals; E.Yu. Chashkova, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; M.V. Shapina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Abbvie; O.S. Shifrin, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations; O.B. Shchukina, Lecturer, member of Expert Boards for Takeda, Johnson & Johnson, MSD Pharmaceuticals, USB, Pfizer Innovations, Bristol Myers Squibb.

Authors' contribution

E.A. Belousova, I.G. Kozlov, moderators of the Expert Board; D.I. Abdulganieva, O.P. Alexeeva, I.V. Gubonina, A.A. Lishchinskaya, L.V. Tarasova, E.Yu. Chashkova, M.V. Shapina, O.S. Shifrin, O.B. Shchukina, members of the Expert Board. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.



- scopic recurrence in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):338–345. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv211.
44. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415–1422. doi: 10.1002/ibd.21506.
45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Энтывио® [Интернет]. Доступно на: <https://www.takeda.com/4ab48e/siteassets/ru-ru/home/what-we-do/1/33/entyvio28022018>. [Entyvio® – Instruction for medical use [Internet]. Available from: <https://www.takeda.com/4ab48e/siteassets/ru-ru/home/what-we-do/1/33/entyvio28022018>.]
46. Fischer A, Zundler S, Atreya R, Rath T, Voskens C, Hirschmann S, López-Posadas R, Watson A, Becker C, Schuler G, Neufert C, Atreya I, Neurath MF. Differential effects of $\alpha 4\beta 7$ and GPR15 on homing of effector and regulatory T cells from patients with UC to the inflamed gut in vivo. *Gut*. 2016;65(10):1642–1664. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310022.
47. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, McEvoy LM, Butcher EC, Kassam N, Mackay CR, Newman W, Ringler DJ. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997;151(1):97–110.
48. Lord JD, Long SA, Shows DM, Thorpe J, Schwedhelm K, Chen J, Kita M, Buckner JH. Circulating integrin $\alpha 4/\beta 7$ lymphocytes targeted by vedolizumab have a pro-inflammatory phenotype. *Clin Immunol*. 2018;193:24–32. doi: 10.1016/j.clim.2018.05.006.
49. Becker E, Wiendl M, Dedden M, Schulz-Kuhnt A, Atreya I, Atreya R, Neurath MF, Zundler S. Dose-dependent differential effects of vedolizumab therapy on adhesion of regulatory and effector T cells. *United European Gastroenterology J*. 2020;8(Suppl 8):9. doi: 10.1177/2050640620927344.
50. Rieder F, Focchi C. Intestinal fibrosis in IBD – a dynamic, multifactorial process. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(4):228–235. doi: 10.1038/nrgastro.2009.31.
51. Kennedy NA, Lin S, Goodhand JR, Chanchlani N, Hamilton B, Bewshea C, Nice R, Chee D, Cummings JF, Fraser A, Irving PM, Kamperidis N, Kok KB, Lamb CA, Macdonald J, Mehta S, Pollok RC, Raine T, Smith PJ, Verma AM, Jochum S, McDonald TJ, Sebastian S, Lees CW, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Influximab is associated with attenuated immunogenicity to BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 vaccines in patients with IBD. *Gut*. 2021;70(10):1884–1893. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324789.
52. Kennedy NA, Goodhand JR, Bewshea C, Nice R, Chee D, Lin S, Chanchlani N, Butterworth J, Cooney R, Croft NM, Hart AL, Irving PM, Kok KB, Lamb CA, Limdi JK, Macdonald J, McGovern DP, Mehta SJ, Murray CD, Patel KV, Pollok RC, Raine T, Russell RK, Selinger CP, Smith PJ, Bowden J, McDonald TJ, Lees CW, Sebastian S, Powell N, Ahmad T; Contributors to the CLARITY IBD study. Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*. 2021;70(5):865–875. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324388.
53. Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M, Kochhar G, Boland B, Singh S, Hirten R, Ungaro R, Shmidt E, Lasch K, Jairath V, Hudesman D, Chang S, Lukin D, Swaminath A, Sands BE, Colombel JF, Kane S, Loftus EV Jr, Shen B, Siegel CA, Sandborn WJ, Dulai PS; VICTORY Collaboration. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):669–681. doi: 10.1111/apt.15921.
- Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 48 58.
E-mail: eabelous@yandex.ru
- Ivan G. Kozlov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology²; Professor, Chair of Medicines Organization and Management, Institute of Professional Education³
- Diana I. Abdulganieva** – MD, PhD, Professor, First Vice-rector, Head of Chair of Hospital Therapy⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana_s@mail.ru
- Olga P. Alexeeva** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy⁵; Director, Federal Gastroenterological Center of Povolzhye⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>
- Irina V. Gubonina** – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru
- Albina A. Lishchinskaya** – MD, PhD, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases⁸; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-2702>
- Larisa V. Tarasova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Intermediate Level and Hospital Therapy, Medical Faculty⁹; Head of Department of Gastroenterology, Head of Republican Gastroenterological Center¹⁰
- Elena Yu. Chashkova** – MD, PhD, Coloproctologist, Leading Research Fellow, Head of Laboratory of Reconstructive Surgery, Scientific Department of Clinical Surgery¹¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>. E-mail: elenachash1027@yandex.ru
- Marina V. Shapina** – MD, PhD, Head of Department of Research in Inflammatory and Functional Bowel Disorders¹²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-6221>. E-mail: shapina.mv@yandex.ru
- Oleg S. Shifrin** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Chronic Intestinal Tract and Pancreas Diseases³
- Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Head of Center of Inflammatory Bowel Disease¹³. E-mail: burmao@gmail.com

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samory Mashela ul., Moscow, 117198, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

⁵ Privolzhsky Research Medical University; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

⁶ Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko; 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

⁷ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

⁸ The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86–6 Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russian Federation

⁹ I.N. Ulianov Chuvash State University; 15 Moskovskiy prospekt, Cheboksary, 428015, Russian Federation

¹⁰ Republican Clinical Hospital of Chuvashia; 9 Moskovskiy prospekt, Cheboksary, 428018, Russian Federation

¹¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; 1 Bortsov Revolyutsii ul., Irkutsk, 664003, Russian Federation

¹² National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

¹³ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом

Гриневич В.Б.¹ • Губонина И.В.¹ • Шперлинг М.И.¹ • Лаптева С.И.¹ • Колодин Т.В.¹ • Полуэктов М.В.¹

Гриневич Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Шперлинг Максим Игоревич – клинический ординатор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 817 00 34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Лаптева Светлана Игоревна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: isilme93@gmail.com

Колодин Тимур Викторович – заведующий клиникой 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: virionrock@yandex.ru

Полуэктов Максим Вячеславович – канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением клиники 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: max-poluektov@mail.ru

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – редкое генетическое заболевание, наследующееся по аутосомно-рецессивному типу и характерное для особых этносов – арабов, греков, армян, евреев, турок и иных народов, населяющих побережье Средиземного моря. К типичным клиническим признакам заболевания относят периодически возникающие эпизоды фебрильной лихорадки, сопровождающиеся симптомами полисерозита, в частности доброкачественного (асептического) перитонита. В основе развития заболевания лежит мутация в гене *MEFV*, кодирующем синтез белка пирина, что приводит к неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов гранулоцитами. Критерием тяжелого течения ССЛ служит наличие АА-амилоидоза почек, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом.

В статье приведено клиническое наблюдение, представляющее собой пример классического течения ССЛ с выраженным повышением температуры и абдоминальным болевым синдромом. Пациент 26 лет армянской национальности отмечал внезапное повышение температуры тела и появление выраженной боли в правой подвздошной области за несколько месяцев до первой госпитализации. Прием нестероидных противовоспалительных средств, спазмолитиков не приводил к купированию симптомов, при этом приступ прекращался самопроизвольно спустя 3 дня от его начала. В течение года периодичность подобных приступов составляла 1–2 раза в месяц. Во время госпитализации на пике приступа были

выявлены при пальпации живота перитонеальные симптомы, в анализах крови отмечались нейтрофильный лейкоцитоз и значительное повышение острофазовых показателей воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, скорость оседания эритроцитов). Учитывая характер жалоб пациента, анамнез, данные лабораторных и инструментальных исследований, были исключены инфекционная, аутоиммунная и хирургическая патология и принято решение о проведении генетического тестирования на выявление мутации в гене *MEFV*. На основании выявленной мутации был установлен окончательный диагноз «семейная средиземноморская лихорадка». Особенностью данного клинического наблюдения является поздний дебют заболевания, что нехарактерно для ССЛ. По итогам госпитализации пациенту была назначена постоянная терапия препаратом колхицин, на фоне которой отмечается положительная динамика в виде отсутствия приступов в течение 6-месячного периода наблюдения.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, *MEFV*, АА-амилоидоз, колхицин

Для цитирования: Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Шперлинг МИ, Лаптева СИ, Колодин ТВ, Полуэктов МВ. Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052.

Поступила 17.06.2021; доработана 08.11.2021; принята к публикации 10.11.2021; опубликована онлайн 22.11.2021

¹ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация



Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ; периодическая болезнь) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, характерное для особых этнических групп населения, проявляющееся рецидивирующими приступами в виде фебрильной лихорадки, выраженными болями в животе, грудной клетке или суставах с продолжительностью симптомов от 1 до 3 суток [1].

В подавляющем большинстве случаев ССЛ страдают представители арабской, армянской, турецкой, еврейской национальностей и других этнических групп Средиземноморского региона [2]. Как и большинство наследственных заболеваний, манифестация ССЛ приходится на детский возраст – по данным разных исследований, частота возникновения заболевания в возрасте до 20 лет колеблется в пределах от 75 до 89% [3]. При этом дебют заболевания в раннем возрасте ассоциирован с более тяжелым течением и менее благоприятным прогнозом [4].

Этиопатогенез ССЛ связан с наличием мутации в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин. В большинстве случаев (у 70–80% пациентов) встречаются пять наиболее частых высокопенетрантных мутаций гена *MEFV* – р.М694V, р.Е148Q, р.М680I, р.В726А, р.М694I [5]. Мутированный белок не способен оказывать подавляющее влияние на синтез провоспалительного интерлейкина-1β. Это приводит к появлению эпизодов рекуррентной лихорадки с наличием полисерозита. В основе приступов лежит реакция дегрануляции нейтрофилов с высвобождением провоспалительных цитокинов и развитием асептического воспаления, наиболее выраженного в серозных и синовиальных оболочках [6].

Типичный приступ ССЛ почти всегда сопровождается повышением острофазных показателей – С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), фибриногена, а также нейтрофильным лейкоцитозом. Течение заболевания часто осложняется появлением АА-амилоидоза (преимущественно почек) с дальнейшим развитием стойкого нефротического синдрома и прогрессирующим повреждением почек, ввиду чего выявление у больного амилоидоза является неблагоприятным прогностическим критерием [7].

ССЛ подразделяется на 3 фенотипических варианта [8]. Для фенотипа I типична выраженная клиническая картина заболевания, характеризующаяся эпизодами лихорадки в сочетании с явлениями серозита, синовита или рожеподобной

эритемы либо комбинацией вышеперечисленного с АА-амилоидозом. При фенотипе II отсутствуют какие-либо клинические проявления, однако имеет место развитие АА-амилоидоза. Для фенотипа III характерно отсутствие признаков как ССЛ, так и АА-амилоидоза, но при этом выявляются не менее 2 мутаций в гене *MEFV* и имеется факт подтвержденного заболевания у родственников первой линии.

Диагноз устанавливается на основании критериев Tel-Nashomer (1997) [9], которые подразделяются на большие, малые и поддерживающие.

Большие критерии:

1. Перитонит.
2. Плеврит односторонний или перикардит.
3. Моноартрит (тазобедренный, коленный, голеностопный суставы).

4. Лихорадка.

Малые критерии:

- 1–3. Неполная атака (температура тела < 38 °С, атипичная длительность приступа (6–12 ч, 3–7 дней) с вовлечением одной или более локализаций:

- 1 – живот;
- 2 – грудная клетка;
- 3 – сустав.
4. Боли напряжения в нижних конечностях.
5. Хороший ответ на терапию колхицином.

Поддерживающие критерии:

1. Семейные случаи семейной средиземноморской лихорадки.
2. Принадлежность к соответствующей этнической группе.
3. Возраст начала заболевания < 20 лет.
- 4–7. Характеристики атаки:
 - 4 – тяжелая, приковывающая к постели;
 - 5 – спонтанное разрешение;
 - 6 – наличие промежутков отсутствия симптомов болезни;
 - 7 – транзиторное повышение уровня хотя бы одного лабораторного маркера воспаления: количества лейкоцитов в крови, СОЭ, сывороточного белка амилоида А (SAA) и/или фибриногена.
8. Эпизоды протеинурии/гематурии.
9. Непродуктивная лапаротомия или удаление «белого» (без флегмонозного воспаления) аппендикса.
10. Кровное родство родителей.

Диагноз ССЛ может быть установлен на основании 1 большого / 2 малых критериев и 5 поддерживающих.

Дифференциальная диагностика ССЛ проводится прежде всего с другими аутовоспалительными заболеваниями, которые объединены



понятием «наследственные периодические лихорадки» (НПЛ). НПЛ представляют собой группу редких генетических заболеваний, характеризующихся эпизодами лихорадки с ревматической клинической симптоматикой и отсутствием явных аутоиммунных или инфекционных триггеров. Помимо ССЛ в данную группу отнесены еще ряд заболеваний – периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS), криопирин-ассоциированные синдромы (синдром Макла – Уэллса, холодовой аутовоспалительный синдром и др.). Объединяющими характеристиками для всех НПЛ служат частое начало в детском и подростковом возрасте, эпизоды лихорадки со значительным возрастанием острофазовых показателей, серозиты (перитонит, плеврит, перикардит), артриты, кожная сыпь, отсутствие аутоантител [10].

В диагностический поиск также включаются заболевания, протекающие с клиникой «острого живота», торакалгией, артритами. При выраженной лихорадке и доминировании абдоминального болевого синдрома преимущественно в правой подвздошной области может потребоваться проведение визуализирующих методов исследований (эндоскопических и радиологических) для исключения воспалительных заболеваний кишечника, осложненного течения дивертикулита Меккеля.

В настоящее время общепринятым средством для лечения пациентов с ССЛ считается колхицин. В основе его противовоспалительного эффекта лежат способность подавлять митотическую активность гранулоцитов за счет разрушения веретена деления клеток, ингибирование дегрануляции нейтрофилов и снижение миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, препарат значительно уменьшает образование амилоидных фибрилл, что препятствует развитию АА-амилоидоза (у больных, принимающих колхицин, данное осложнение практически не встречается) [11]. Одно из основных ограничений для постоянного приема препарата – его способность вызывать азооспермию и хромосомные аномалии, что имеет особое значение с учетом молодого возраста большинства больных.

В период приступов альтернативой колхицину может быть нестероидное противовоспалительное средство [12]. При непереносимости, неэффективности или недоступности колхицина допустимо использование генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб), фактора некроза

опухоли-α (инфликсимаб)), антиметаболитов фолиевой кислоты (метотрексат), фитопрепаратов (как в сочетании с колхицином, так и в качестве монотерапии) [13–15].

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 26 лет, слушатель клинической ординатуры Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, армянин по национальности, поступил в клинику 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова с жалобами на приступы выраженных болей в животе в правой подвздошной области с частотой 1–2 раза в месяц, сопровождавшиеся вздутием живота, напряженностью передней брюшной стенки, задержкой стула до 3–4 дней, повышением температуры тела (максимально до 39 °С), ознобом.

Считает себя больным с 25-летнего возраста (февраль 2020 г.), когда впервые появились жалобы на боль в правой подвздошной области, которая приобрела нестерпимый характер с перитонеальной симптоматикой в течение суток, задержку стула, напряженность мышц передней брюшной стенки, повышение температуры тела до 39 °С. С целью облегчения вышеперечисленной симптоматики самостоятельно принимал препараты из групп нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофен), миотропных спазмолитиков (дротаверин, мебеверин), желчегонных (Аллохол), слабительных (Сенаде), однако положительного эффекта не отмечал. Приступ болей в животе самостоятельно купировался в течение 4 дней. Со слов пациента, после первого эпизода обострения подобные приступы появлялись регулярно с периодичностью 1–2 раза в месяц в течение года. Вне зависимости от проводимой симптоматической терапии приступы купировались в течение 3–4 дней. Учитывая наличие данной клинической симптоматики, пациент, будучи слушателем клинической ординатуры по хирургии, заподозрил у себя наличие аутовоспалительного синдрома. По этому поводу он самостоятельно принимал колхицин (препарат Колхикум-дисперт) по 1 таблетке (0,5 мг) 1 раз в день в течение месяца (курс в мае и в октябре 2020 г.). Отмечал слабоположительный эффект в виде увеличения периодов ремиссии между приступами. Во время очередного приступа выраженных болей в животе и лихорадки в июне 2020 г. обратился за медицинской помощью в филиал № 4 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского МО РФ» (г. Краснознаменск), где был установлен диагноз острого флегмонозного аппендицита и проведено лапароскопическое удаление червеобразного отростка. После аппендэктомии приступы болей в животе повторялись с прежней периодичностью вплоть до госпитализации в клинику 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова 2 марта 2021 г.



Из анамнеза жизни известно, что пациент рос и развивался нормально, материально-бытовые условия удовлетворительные, вредные привычки отрицает. Имеет брата-близнеца, который, со слов пациента, также однократно отмечал похожие симптомы. Наследственность по материнской и отцовской линиям не отягощена, кровное родство родителей отрицает. За последний год перенес новую коронавирусную инфекцию, прочими инфекционными заболеваниями не болел.

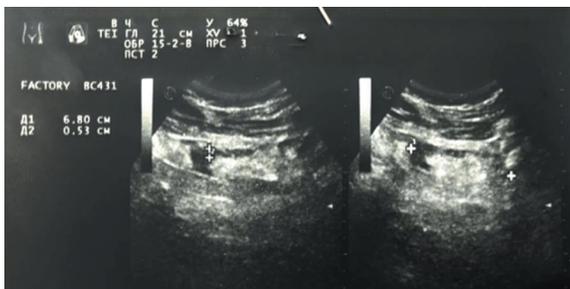
По данным физикального обследования, при поступлении выявлялись умеренная болезненность и мышечная защита в правой подвздошной области, где пальпаторно был заподозрен инфильтрат. Симптомы раздражения брюшины были отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Учитывая характер болевого абдоминального синдрома, формирование инфильтрата в правой подвздошной области, лихорадку, планировалось исключение воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона), инфекционной патологии, хирургической патологии (дивертикулит Меккеля).

Принимая во внимание национальность пациента, периодичность приступов, а также в связи с наличием во время приступа у пациента перитонеальной симптоматики, планировалось генетическое исследование на выявление НПЛ, в первую очередь семейной средиземноморской лихорадки, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, и гипер-IgD-синдрома.

На момент поступления в клинику по данным клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы и протеинограммы, общего анализа мочи и посева кала на кишечные инфекции патологии выявлено не было. Антинуклеарный фактор: менее 1:100; иммуноглобулины класса G к ASCA: 1,2 ОЕд/мл; антитела к бокаловидным клеткам кишечника: менее 1:10. Диаскин-тест – отрицательный, электрокардиограмма и эхокардиограмма – в пределах нормы.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости были выявлены умеренная гепатомегалия (правая доля 16,2×14,4 см; левая доля 11,7×5,7 см), селезенка не увеличена (11,2×4,1 см),



Пациент Г., ультразвуковое исследование: инфильтрат на протяжении 6,8 см с утолщенной стенкой подвздошной кишки до 0,53 см и признаками отека

диффузные изменения поджелудочной железы, инфильтрат в правой подвздошной области (на протяжении 6,8 см, с утолщенной стенкой подвздошной кишки до 0,53 см и признаками отека) (рисунок). По результатам компьютерно-томографической энтерографии было обнаружено уплотнение клетчатки вокруг терминального отдела подвздошной кишки. Патологических изменений стенки тонкой кишки и инфильтрата в брюшной полости не выявлено. Стенки слепой, восходящей и поперечно-ободочной кишок не утолщены. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены.

Пациенту была проведена видеокOLONOSКОПИЯ: осмотрена толстая кишка до купола слепой и 20 см терминального отдела подвздошной кишки. Слизистая прямой и ободочной кишки на всем протяжении розовая, чистая, с отчетливым рельефом складок и сосудистым рисунком. В нисходящей ободочной кишке на расстоянии 30 см от ануса имеется поверхностно-приподнятое эпителиальное образование до 0,3 см в диаметре, высотой до 0,2 см (тотальная биопсия). Слизистая терминального отдела подвздошной кишки на всем протяжении с умеренной диффузной гиперемией, сосудистый рисунок размыт, рельеф складок сглажен. Выполнена множественная диагностическая биопсия: терминальный катаральный илеит. Поверхностное эпителиальное образование нисходящей ободочной кишки (тип 0-1s по Парижской классификации) – удалено при биопсии.

По гистологическому исследованию биоптатов: фрагмент 1 слизистой тонкой кишки с диффузной умеренной мононуклеарной инфильтрацией собственной пластинки, гиперплазией лимфоидного фолликула; фрагменты 2–5 слизистой толстой кишки со слабо выраженной мононуклеарной инфильтрацией собственной пластинки. Снижения количества бокаловидных клеток не отмечается. Заключение: морфологические признаки хронического неспецифического илеита, колита со слабо выраженной активностью.

Во время госпитализации после выполненных последовательно видеокOLONOSКОПИИ и компьютерно-томографической энтерографии пациент отметил резкое ухудшение самочувствия в виде появления сильных болей в животе и повышения температуры тела до 38,5 °С, в связи с чем была проведена интенсивная инфузионная терапия, жаропонижающая (парацетамол), обезболивающая и спазмолитическая (анальгин, платифиллин, дротаверин) терапия. Выполнены также исследования коагулограммы, клинического и биохимического анализа крови – выявлено повышение концентрации фибриногена (7,09 г/л), С-реактивного белка (183,68 мг/л), нейтрофильный лейкоцитоз (12,3×10⁹/л), СОЭ (13 мм/ч). Приступ купировался в течение 2 дней, отмечена полная нормализация показателей крови (таблица).



Динамика лабораторных показателей воспаления у пациента во время госпитализации

Показатель*	03.03.2021 (при поступлении)	11.03.2021 (разгар приступа)	18.03.2021 (приступ купирован)	Референсные значения
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3	12,3	7,3	4,0–10,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,1	10,9	4,8	1,8–7,7
СОЭ, мм/ч	3	13	10	1–10
СРБ, мг/л	–	183,68	5,08	0–5
Фибриноген, г/л	–	7,09	3,96	2–4

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

*Остальные показатели по данным клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи – в пределах нормы

В связи с отсутствием типичной клинической картины воспалительного заболевания кишечника, неубедительными признаками патологических изменений в терминальном отделе подвздошной кишки по данным видеокколоноскопии, морфологического исследования биоптатов и компьютерно-томографической энтерографии, несоответствием этих изменений выраженности лихорадки и болевого абдоминального синдрома, а также с учетом лейкоцитоза и повышением острофазовых показателей, окончательный диагноз болезни Крона представлялся маловероятным. Для исключения аутовоспалительных заболеваний, а именно ССЛ, было принято решение о проведении генетического исследования на мутацию в гене *MEFV*.

Генетическое тестирование от 19.03.2021: обнаружен патологический генотип *MEFV*: гетерозиготная мутация p.M694V (rs61752717), гетерозиготная мутация p.V726A (rs28940579).

Учитывая наличие у больного «типичного приступа» (боль, повышение температуры тела $> 38^\circ\text{C}$, количество рецидивов > 3 , продолжительность 12–72 ч), в соответствии с критериями Tel-Nashomer (2 больших критерия – генерализованный серозит (асептический перитонит), лихорадка; 1 малый критерий – эффект от применения колхицина; 6 поддерживающих критериев – принадлежность к соответствующей этнической группе, тяжелая иммобилизирующая атака, спонтанное разрешение атаки, наличие бессимптомных промежутков, повышение лабораторных маркеров воспаления в периоды приступа, непродуктивная аппендэктомия), а также положительный результат генетического анализа на мутацию гена *MEFV*, пациенту установлен окончательный диагноз: «Основное заболевание: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*+, смешанный вариант (лихорадочный и абдоминальный), фенотип I, рецидивирующее течение».

Принимая во внимание наличие в анамнезе умеренного положительного эффекта от пробного приема

колхицина, пациенту рекомендовано возобновить прием препарата в дозе 0,5 мг 3 раза в сутки на неопределенно долгое время. При наблюдении в течение 6 месяцев после начала терапии приступов болей в животе и лихорадки не было, переносимость терапии хорошая, в последующем будет решаться вопрос об установлении категории годности к военной службе.

Обсуждение и заключение

В приведенном клиническом наблюдении представлено классическое течение ССЛ с выраженной лихорадкой и абдоминальным синдромом, дебют которой пришелся на нетипично поздний возраст – 25 лет. В процессе диагностического поиска был проведен дифференциальный диагноз с заболеваниями, сопровождающимися сходным абдоминальным болевым синдромом с локализацией преимущественно в правой подвздошной области (острый аппендицит, болезнь Крона, дивертикулит Меккеля), и другими аутовоспалительными заболеваниями (НПЛ).

Диагноз острого аппендицита был установлен в дебюте заболевания, однако удаление червеобразного отростка не сопровождалось улучшением клинического состояния, что позволило исключить данный диагноз как основной. Поскольку неэффективная аппендэктомия – один из критериев установления диагноза ССЛ, подозрение на наличие такого варианта НПЛ появилось уже на данном этапе диагностического поиска у самого пациента, слушателя клинической ординатуры, который стал самостоятельно принимать курсы колхицина в недостаточных терапевтических дозах, получив неотчетливый положительный эффект.

Боль в животе с преимущественной локализацией в правой подвздошной области, лихорадка, подозрение на формирование инфильтрата в области подвздошной кишки по данным ультразвукового исследования потребовали исключения дебюта воспалительного заболевания кишечника, в частности болезни Крона. По данным видеокколоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов подвздошной и толстой кишки выявлены признаки неспецифического илеита, колита со слабой воспалительной активностью. По данным компьютерно-томографической энтерографии не было отмечено патологии со стороны тонкой и толстой кишки, не подтвержден выявленный при ультразвуковом исследовании инфильтрат правой подвздошной области, отмечено лишь уплотнение клетчатки вокруг терминального отдела подвздошной кишки. Данные изменения недостаточны для установления диагноза болезни Крона (критерии Lennard-Jones [16]) и были



расценены как реактивные в рамках рецидивирующего доброкачественного воспаления серозной оболочки брюшной полости.

Обращает на себя внимание задержка стула в течение 3–4 дней во время приступа абдоминалгии, что объясняется вялой перистальтикой на фоне раздражения брюшины.

Учитывая национальность пациента, при проведении дифференциальной диагностики между различными вариантами НПЛ диагноз ССЛ представлялся наиболее вероятным, что было подтверждено полным соответствием критериям диагноза ССЛ по Tel-Hashomer, а также результатами генетического исследования

(патологический генотип *MEFV*: гетерозиготная мутация p.M694V (rs61752717), гетерозиготная мутация p.V726A (rs28940579)).

Примечательным представляется факт проявления первых симптомов у данного пациента уже во взрослом возрасте, что нетипично для дебюта ССЛ. Наиболее важным показателем в оценке прогноза при ССЛ является наличие АА-амилоидоза почек, в связи с чем пациенту рекомендовано плановое проведение биопсии почек с окрашиванием на АА-амилоид. Диспансерное наблюдение за пациентом включает контроль уровня белка в моче и, при возможности, сывороточного белка амилоида А (SAA). ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Авторы заявили о том, что внесли равный существенный вклад в концепцию или дизайн исследования, получение, анализ данных и их интерпретацию;

написание статьи и/или существенную переработку ее научного и интеллектуального содержания. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Федоров ЕС, Салугина СО, Кузьмина НН. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24–30. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363. [Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. [Familial Mediterranean fever (a periodic disease): The present-day view of the problem]. Modern Rheumatology Journal. 2013;7(1):24–30. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2363.]
2. Aksentjevich I, Kastner DL. Genetics of monogenic autoinflammatory diseases: past successes, future challenges. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(8):469–478. doi: 10.1038/nrrheum.2011.94.
3. Notarnicola C, Didelot MN, Seguret F, Demaille J, Touitou I. Enhanced cytokine mRNA levels in attack-free patients with familial Mediterranean fever. Genes Immun. 2002;3(1): 43–45. doi: 10.1038/sj.gene.6363813.
4. Yasar Bilge NS, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emungil H, Kilic L, Yilmaz Oner S, Yildiz F, Yilmaz S, Ersozlu Bozkirli D, Aydin Tufan M, Yilmaz S, Yazisiz V, Pehlivan Y, Bes C, Yildirim Cetin G, Erten S, Gonullu E, Sahin F, Akar S, Aksu K, Kalyoncu U, Direskeneli H, Erken E, Sayarlioglu M, Cinar M, Kasifoglu T. Comparison of early versus late onset familial Mediterranean fever. Int J Rheum Dis. 2018;21(4): 880–884. doi: 10.1111/1756-185X.13259.
5. Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. Clin Chem. 2003;49(11):1781–1782. doi: 10.1373/clinchem.2003.025791.
6. Terreri MTRA, Bernardo WM, Len CA, Almeida da Silva CA, Ribeiro de Magalhães CM, Sacchetti SB, Ferriani VPL, Piotto DGP, de Souza Cavalcanti A, Pantoja de Moraes AJ, Sztajn-bok FR, Knupp Feitosa de Oliveira S, Arruda Campos LM, Bandeira M, Teixeira Santos FPS, Saad Magalhães C. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2016;56(1): 52–57. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2015.09.004.
7. Лобанова ОС, Волошинова ЕВ. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза. Архив внутренней медицины. 2015;(1):7–11. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-7-11. [Lobanova OS, Voloshinova EV. [Some peculiarities of familial Mediterranean fever complicated with AA-amyloidosis]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2015;(1):7–11. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-1-7-11.]
8. Ben-Zvi I, Livneh A. Chronic inflammation in FMF: markers, risk factors, outcomes and therapy. Nat Rev Rheumatol. 2011;7(2):105–112. doi: 10.1038/nrrheum.2010.181.
9. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 1997;40(10):1879–1885. doi: 10.1002/art.1780401023.
10. Желябина ОВ, Елисеев МС, Чикина МН. Наследственные периодические лихорадки в практике взрослого ревматолога. Современная ревматология. 2018;12(1): 78–84. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-78-84. [Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN. [Hereditary periodic fever syndromes in adult rheumatology practice]. Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):78–84. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-78-84.]
11. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Саркисова ИА, Рамеева АС, Козловская ЛВ. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы. Клиницист. 2008;3(2): 6–15. [Rameev AV, Simonyan AH, Sarkisova IA, Rameeva AS, Kozlovskaya LV. [Amyloidosis and hereditary periodical autoinflammatory diseases]. Clinician. 2008;3(2):6–15. Russian.]
12. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. Eur J Pediatr. 2003;162(7–8):449–454. doi: 10.1007/s00431-003-1223-x.



13. Yüksel S, Yalçinkaya F, Acar B, Özçakar ZB, Öztürk B, Ekim M. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1307–1308. doi: 10.1093/rheumatology/kel250.
14. Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S, Perski O, Bornstein G, Grossman C, Harari G, Lidar M, Livneh A. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Con-

trolled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(4): 854–862. doi: 10.1002/art.39995.

15. Абрамян РА, Авагян ГС, Абрамян ЛР. Особенности течения беременности и ведения беременных при периодической болезни. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011;(55): 164–170. [Abramyan RA, Avagyan GS, Abramyan LR. [Clinical particularities of pregnancy in the periodic disease and special considerations in the prenatal care]. *RUDN*

Journal of Medicine. 2011;(55):164–170. Russian.]

16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2): 8–38. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38. [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.]

Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case

V.B. Grinevich¹ • I.V. Gubonina¹ • M.I. Shperling¹ • S.I. Lapteva¹ • T.V. Kolodin¹ • M.V. Poluektov¹

Familial Mediterranean fever (FMF) is a rare genetic autosomal recessive disease typical for special ethnic groups, such as Arabs, Greeks, Armenians, Jews, Turks and other ethnicities inhabiting the Mediterranean coast. The characteristic clinical signs and symptoms of the disease are recurrent episodes of fever, associated with polyserositis, in particular, with benign (aseptic) peritonitis. The disease is caused by mutation in the *MEFV* gene encoding the synthesis of the protein pyrin, which leads to an uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines by granulocytes. The criterion for the severe course of the disease is AA-renal amyloidosis associated with an unfavorable prognosis.

Here we present a clinical case of classic FMF with high fever and abdominal pain syndrome. A 26-year-old Armenian patient had a sudden attack of fever and severe pain in the right iliac area several months before his first hospital admission. Non-steroid anti-inflammatory drugs and antispasmodics were unable to relieve the symptoms, with the attack ceasing spontaneously after 3 days from the beginning. Thereafter, the attacks recurred 1 to 2 times per month within a year. During hospital stay at the peak of the attack, peritoneal symptoms at

abdominal palpation, together with neutrophilic leukocytosis and a significant increase in acute phase parameters of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate) were found. Based on the characteristics of the complaints, past history, laboratory and instrumental results, we excluded infections, autoimmune and surgical disorders and made a decision to perform genetic testing to detect the *MEFV* gene mutation. Confirmation of the mutation has led to the definitive diagnosis of FMF. This clinical case is remarkable for its late onset, which is not typical for FMF. As a result, the patient was prescribed continuous therapy with colchicine. Six months of the follow up have demonstrated a positive trend with no attacks during this period.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV*, AA amyloidosis, colchicine

For citation: Grinevich VB, Gubonina IV, Shperling MI, Lapteva SI, Kolodin TV, Poluektov MV. Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052.

Received 17 June 2021; revised 8 November 2021; accepted 10 November 2021; published online 22 November 2021

Vladimir B. Grinevich – MD, PhD, Professor, Head of 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Irina V. Gubonina – MD, PhD, Associate Professor, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>. E-mail: giv70@bk.ru

Maxim I. Shperling – MD, Resident Physician, 1st Therapy Chair of Postgraduate Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3274-2290>
✉ 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 817 00 34. E-mail: mersisaid@yandex.ru

Svetlana I. Lapteva – MD, Lecturer, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: isilme93@gmail.com

Timur V. Kolodin – MD, Head of Clinic, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: virionrock@yandex.ru

Maxim V. Poluektov – MD, PhD, Head of Therapy Department of Clinic, 2nd Therapy Chair of Postgraduate Education¹. E-mail: max-poluektov@mail.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

The authors have equally contributed to the study concept and design, collection of the results, data analysis and interpretation, text writing and/or significant processing of its research and intellectual contents. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



Clinical Case

A diaphragmatic tumor mimicking gastric neoplasm: a clinical case report

P.A. Burko¹ • M.G. Fedorova² • R.R. Iliasov³ • I.N. Mozhzhukhina⁴

Pavel A. Burko – MD, Radiologist, Department of Diagnostic Radiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1344-9654>

✉ 32 Novyy Arbat ul., Moscow, 121099, Russian Federation.
Tel.: +7 (977) 624 14 62.
E-mail: pavelburko@gmail.com

Mariya G. Fedorova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Morphology, Institute of Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-8460>.
E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Ruslan R. Iliasov – MD, Surgeon, Department of Surgery³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0873-1804>. E-mail: diamonddoctor@mail.ru

Irina N. Mozhzhukhina – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Radiology⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0777-1604>.
E-mail: mogira1972@yandex.ru

The vast majority of patients with tumors arising from the diaphragm do not have any specific clinical symptoms, therefore, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are the techniques required for the diagnosis. This is particularly relevant when a pathological mass has grown to an extent producing a “mass effect” on the adjacent organs. In some cases, clinical symptoms of arise due to the local invasion of the neoplasm to the adjacent tissues or distant metastases.

We present a rare clinical case of a mesenchymal diaphragmatic tumor in a 34-year-old patient. After a review of her clinical status and imaging of the abdomen, including CT and MRI, the preliminary diagnosis of the gastric neoplasm of uncertain behavior (D37.1) was made, despite the initial diagnostic assumption of the exogastric location of the mass based on MRI. After careful consideration of the diagnostic assessment results, a multidisciplinary decision was made to perform laparoscopic resection of the mass. The intraoperative finding was

a tumor originating from the left diaphragmatic cupula with no involvement of the stomach. The patient's recovery was uneventful. Pathological examination revealed a solitary calcifying fibrous tumor of the diaphragm.

This clinical case shows that a mass arising from the diaphragm can mimic one arising from the gastric fundus, leading to an incorrect diagnosis and subsequent inappropriate management.

Key words: solitary fibrous tumor, mesenchymal tumor, diaphragm, stomach, computed tomography, magnetic resonance imaging

For citation: Burko PA, Fedorova MG, Iliasov RR, Mozhzhukhina IN. A diaphragmatic tumor mimicking gastric neoplasm: a clinical case report. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(7):503–507. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-063.

Received 20 September 2021; revised 14 December 2021; accepted 17 December 2021; published online 20 December 2021

¹ National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology; 32 Novyy Arbat ul., Moscow, 121099, Russian Federation

² Penza State University; 40 Krasnaya ul., Penza, 440026, Russian Federation

³ Clinic for Diagnostics and Management on Izmaylova; 71 Izmaylova ul., Penza, 440023, Russian Federation

⁴ Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 8A Stasova ul., Penza, 440060, Russian Federation

Primary tumors of the diaphragm are rare [1]. Solitary fibrous tumor of the diaphragm is a fairly rare benign neoplasm of mesenchymal origin. The etiology of these tumors has not been studied. In addition, prior publications have shown that the clinical presentation is nonspecific.

These tumors are usually surgically resected. In view of the rarity of the disease, there is no systematic data on it.

We present a rare case of a solitary calcifying fibrous tumor of the diaphragm, confirmed by radiological and pathological findings. This tumor

mimicked a stomach wall neoplasm, which led to an underestimation of the required surgery volume and thus necessitated a prompt modification of the intraoperative procedure.

Case report

A 34-year-old female patient sought a consultation in the Clinic for Diagnostics and Management on Izmaylova (Penza, Russia) with a year-long history of recurrent heart-burn and nausea.

Her physical examination was unremarkable, with normal vital signs (blood pressure 120/80 mm Hg, heart rate 80 beats/min, body temperature 36.7 °C, and respiratory rate 21 breaths/min) and no specific symptoms at abdominal examination.

The native and contrast-enhanced computed tomography (CT) of the abdomen performed in another clinic was available for a second-opinion radiology report. The native CT of the abdomen demonstrated a round heterogeneous partially calcified mass associated with the gastric fundus wall, of 12 × 16 mm in diameter (+ 145 ... + 1010 HU) (Fig. 1). The exact location of the mass could not be determined due to the ectomorphic somatotype of the patient.

An abdominal contrast-enhanced CT (with iv and oral administration of the contrast) showed clear accumulation of the contrast agent in the arterial phase, as demonstrated by an increase in density by 32.7%, compared to that in the non-contrast phase. This was followed by a 5% decrease in the venous phase and a subsequent increase by 13.2% in the delayed phase (Fig. 2). These changes indicated the adequate blood supply and presence of a fibrous stromal component. The initial hypothesis was that the neoplasm might arise from the stomach wall, although calcified stromal tumors of this location are rare. Significant calcification is an uncommon sign of gastrointestinal stromal tumors [2]. Further characterization of the abdominal mass with magnetic resonance imaging (MRI) showed a T2 hypointense, T1 isointense mass presumably arising from the gastric

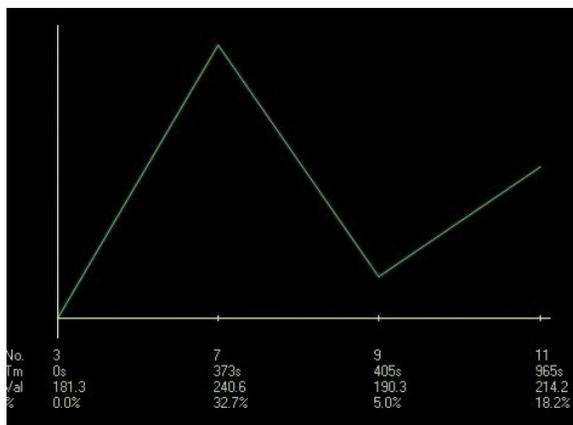


Fig. 2. The line of contrast enhancement (computed tomography)

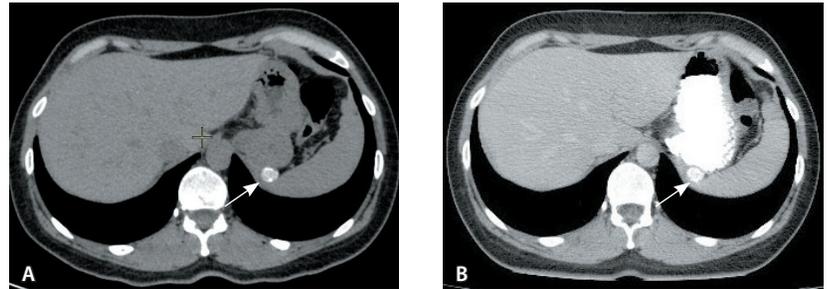


Fig. 1. Computed tomography of the abdomen showed a mass located in the region of the fundus of the stomach (arrows), the visceral surface of the spleen and the diaphragmatic dome: **A**, non-contrast; **B**, intravenous contrast enhancement (portal venous phase) in conjunction with oral contrast

fundus. A contrast-enhanced scan revealed a hypovascular abdominal mass located outside from the gastric mucous membrane (Fig. 3).

The results of the workup have led to a theoretical assumption on the extra-gastric location of the mass, due to the presence of a T2-hyperintense dotted signal next to left semicircle of the mass behind the mucous membrane.

The decision was made to perform laparoscopic resection, with the preliminary diagnosis of gastric neoplasm of uncertain behavior (D37.1).

At the beginning of the procedure, intraoperative fibrogastroduodenoscopy was unable to visualize the mass in the posterior gastric wall area. After air insufflation and wall expansion, the mass was visualized along the posterior gastric wall near the fundus, corresponding to the diaphragmatic cupula. At laparoscopy, the gastric body was unremarkable and its wall unchanged. However, an oval, white mass of 200 mm in diameter, with even contours and dense consistency was found at the diaphragmatic cupula (Fig. 4). The neoplasm of the diaphragmatic cupula was successfully excised.

A gross specimen of the neoplasm of the left diaphragmatic cupula represented an oval, white, fibrous encapsulated mass with even contours, 20 × 15 mm in size (Fig. 5).

Histologically, the specimen stained with hematoxylin eosin (× 100) showed calcifications, irregular connective tissue fibers and the tumor capsule. There were areas of fibrinoid swelling, akaryote areas of fibrinoid necrosis, and

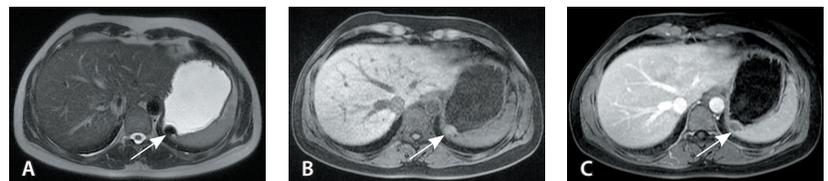


Fig. 3. Abdominal magnetic resonance imaging showed a mass located in the region of the fundus of the stomach, the visceral surface of the spleen and the diaphragmatic dome (arrows): **A**, T2-weighted image; **B**, T1-weighted image; **C**, T1-weighted 3D gradient echo LAVA-flex sequence (post-gadolinium, 60 s)

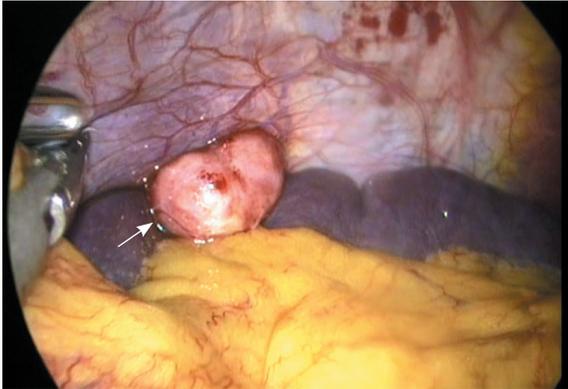


Fig. 4. Laparoscopic view of the tumor protruding into the abdominal cavity (arrow)



Fig. 5. Gross specimen. Solitary calcifying fibrous tumor of the diaphragm

a small number of vessels with thin walls (Fig. 6). The pathomorphological diagnosis was a benign solitary calcifying fibrous tumor of mesenchymal origin.

The postoperative period was unremarkable. The patient was discharged for outpatient follow-up.

Discussion

Primary diaphragmatic tumors are rare, especially benign ones [1, 2]. The diaphragm is usually involved secondary to pleural or peritoneal malignancies [3]. Solitary fibrous tumors are spindle-cell neoplasms that usually originate from the visceral or parietal pleura, as well as the peritoneum, and probably grow from either mesothelial cells or fibroblasts/primitive mesenchymal cells [4]. They are typically found in the thoracic cavity and sometimes the abdomen; however, other extra-thoracic and extra-abdominal locations have also been reported. In particular, neoplasms of the parotid salivary gland, ovary, orbit, bladder, and periosteum have been documented in the available literature [5].

Solitary fibrous tumors can occur at any age without any gender imbalance. They usually manifest after the fourth decade of life as a well-circumscribed, painless, slowly growing masses [4, 5].

M. Grancher was the first to describe a clinical case of a benign fibrous tumor of the diaphragm in 1868 [6]. Due to their extremely low prevalence, only 4 cases of solitary fibrous tumors occurring from the diaphragm have been reported in PubMed over the past two decades [7–10]. Moreover, all these cases were fibrous tumors originating from the diaphragmatic pleura. The last publication describing a clinical case of a solitary fibrous tumor emanating from the diaphragmatic peritoneum dates back to 2010 [10]. Unfortunately, there isn't enough data for statistical analysis, which hinders full understanding of the

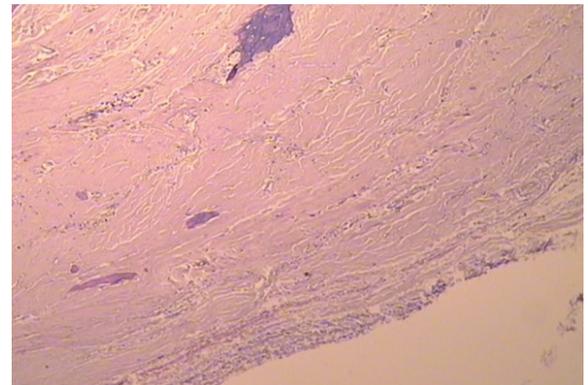


Fig. 6. Sectioned slide. Solitary calcifying fibrous tumor of the diaphragm (hematoxylin and eosin, $\times 100$)

pathophysiological factors, clinical features, imaging characteristics, management, and analysis of the outcomes.

Surgical tumor resection is the management method of choice [10, 11], while there are no specific clinical or radiological signs that could distinguish malignant solitary fibrous tumors from benign ones [12]. It should also be borne in mind that a local recurrence is possible with incomplete excision and malignant transformation has been reported [5].

We present a rare case of a solitary calcifying fibrous tumor of the diaphragm confirmed by histopathological examination in a 34-year old patient.

The majority of patients with diaphragmatic tumors are asymptomatic, although symptoms may arise when the tumor has become large enough to exert a “mass effect” on the adjacent organs [8, 10, 13]. Clinical manifestations are usually related to the size of the tumor [9]. Our patient had a history of recurrent heartburn and nausea, which were probably unrelated to the underlying disease. The results of her physical examination were unremarkable.



Medical imaging, such as CT and MRI, plays a key role in the diagnosis [14]. It is of note that MRI is comparable to CT, although MRI may have higher sensitivity for tissue differentiation around the mass helping to exactly map the location. For instance, even minimal peritoneal effusion may help determine the extra-gastric topography of a mass. Up-to-date imaging techniques are certainly indispensable in the diagnostic component of the disease management, but they cannot provide the final conclusion on the tumor type. Ultimately, a histological examination remains the gold standard for the clinical diagnosis.

The management of asymptomatic diaphragmatic fibrous tumors has not been algorithmized. Conservative management is preferred in the cases with a high risk of complications during any surgical procedure or when the patient clearly refuses surgery. Given that only pathological assessment a completely excised mass would establish a definitive diagnosis, the multidisciplinary team agreed that the patient would

undergo surgery rather than a conservative approach and follow-up. The surgery for a fibrous diaphragmatic tumor is based on the classical principles of surgical oncology for mesenchymal tumors, including complete surgical excision in the case of presumably benign tumors. In this case, we performed a complete tumor resection. The tumor type was confirmed as a solitary calcifying fibrous tumor, so neither radiation therapy nor chemotherapy was required. The postoperative course of the patient was uneventful.

Conclusion

Diaphragmatic tumors of mesenchymal origin are an orphan disease characterized by a predominantly benign type of growth. Their often non-specific clinical manifestations lead to delayed diagnosis. Key preoperative assessment must include CT and MRI visualization. Surgical excision is the gold standard for definitive treatment. With complete removal of the tumor, the prognosis is quite favorable. ☺

Additional information

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

All the authors have made an equal contribution to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

We would like to thank the patient for giving us her written consent for publishing her medical information.

References

1. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am*. 1998;8(2):237–280.
2. Baldes N, Schirren J. Primary and Secondary Tumors of the Diaphragm. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(8):641–646. doi: 10.1055/s-0036-1582256.
3. Weksler B, Ginsberg RJ. Tumors of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am*. 1998;8(2):441–447.
4. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(8):640–658. doi: 10.1097/00000478-198908000-00003.
5. Brunnemann RB, Ro JY, Ordonez NG, Mooney J, El-Naggar AK, Ayala AG. Extrapleural solitary fibrous tumor: a clinicopathologic study of 24 cases. *Mod Pathol*. 1999;12(11):1034–1042.
6. Grancher M. Tumeur végétante du centre phrénique du diaphragme. *Bull Soc Anat Paris*. 1868;43:385.
7. Cheng Y, Zhang C, Gao Y, Dong S. [Rare solitary fibrous tumor of diaphragmatic pleura: a case report]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2012;15(1):59–61. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.01.13.
8. Kita Y. [Pleural solitary fibrous tumor from diaphragm, being suspected of liver invasion; report of a case]. *Kyobu Geka*. 2012;65(4):338–340. Japanese.
9. Ge W, Yu DC, Jiang CP, Ding YT. Giant solitary fibrous tumor of the diaphragm: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):9044–9049.
10. Liu D, Wang Y, Zheng Y, Zhang HL, Wang ZH. Massive malignant solitary fibrous tumor of the diaphragm: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):e18992. doi: 10.1097/MD.00000000000018992.
11. Liu CC, Wang HW, Li FY, Hsu PK, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS, Wang LS. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinicopathological characteristics, immunohistochemical profiles, and surgical outcomes with long-term follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(5):291–297. doi: 10.1055/s-2007-965767.
12. Lahon B, Mercier O, Fadel E, Ghigna MR, Petkova B, Mussot S, Fabre D, Le Chevalier T, Dartevielle P. Solitary fibrous tumor of the pleura: outcomes of 157 complete resections in a single center. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(2):394–400. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.028.
13. Ota H, Kawai H, Yagi N, Ogawa J. Successful diagnosis of diaphragmatic solitary fibrous tumor of the pleura by preoperative ultrasonography. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(9):485–487. doi: 10.1007/s11748-009-0551-9.
14. Enon S, Kilic D, Yuksel C, Kayi Cangir A, Percinel S, Sak SD, Gungor A, Kavukcu S, Okten I. Benign localized fibrous tumor of the pleura: report of 25 new cases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;60:468–473. doi: 10.1055/s-0031-1295519.



Опухоль диафрагмы, симулирующая новообразование желудка: клиническое наблюдение

Бурко П.А.¹ • Федорова М.Г.² • Ильясов Р.Р.³ • Можжухина И.Н.⁴

подавляющее большинство пациентов с опухолями, исходящими из диафрагмы, не имеют специфических клинических симптомов, что определяет необходимость использования современных методов визуализации, таких как компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). Это особенно актуально в случаях, когда патологическое образование увеличивается настолько, что оказывает «масс-эффект» на смежные органы. В некоторых ситуациях клинические симптомы злокачественного новообразования возникают из-за местной инвазии в соседние ткани или при формировании отдаленных метастазов.

Мы представляем редкое клиническое наблюдение мезенхимальной опухоли диафрагмы у 34-летней пациентки. После анализа клинического статуса и визуализации брюшной полости методами КТ и МРТ был установлен предварительный диагноз «Новообразование неопределенного или неизвестного характера желудка» (D37.1). Вместе с тем было сделано предположение об экзогастральном расположении объемного образования в соответствии с данными МРТ. По результатам обследования коллегиально было принято решение о проведении хирургического лечения посредством лапароскопической резекции. Интраоперационно обнаружена опухоль, исходящая из левого

купола диафрагмы. Соответственно, никаких изменений со стороны желудка не обнаружено. Послеоперационный период был без осложнений. Патологоанатомическое исследование, проведенное после резекции опухоли, выявило одиночную кальцинирующую фиброзную опухоль диафрагмы.

Приведенный клинический пример показывает, что образование, исходящее из диафрагмы, может имитировать образование, происходящее из дна желудка. Это следует иметь в виду во избежание установления ошибочного диагноза и неверной тактики лечения.

Ключевые слова: солитарная фиброзная опухоль, мезенхимальная опухоль, диафрагма, желудок, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Бурко ПА, Федорова МГ, Ильясов РР, Можжухина ИН. Опухоль диафрагмы, симулирующая новообразование желудка: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2021;49(7):503–507. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-063.

Поступила 20.09.2021; доработана 14.12.2021; принята к публикации 17.12.2021; опубликована онлайн 20.12.2021

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторский коллектив тепло благодарит пациентку за разрешение опубликовать ее медицинские данные в научных целях.

Бурко Павел Александрович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1344-9654>
✉ 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, 32, Российская Федерация. Тел.: +7 (977) 624 14 62. E-mail: pavelburko@gmail.com

Федорова Мария Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой морфологии Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-8460>. E-mail: fedorovamerry@gmail.com

Ильясов Руслан Рамильевич – врач-хирург отделения хирургии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0873-1804>. E-mail: diamonddoctor@mail.ru

Можжухина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой рентгенологии⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0777-1604>. E-mail: mogira1972@yandex.ru

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, 32, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40, Российская Федерация

³ ООО «Клиника диагностики и лечения на Измайлова»; 440023, г. Пенза, ул. Измайлова, 71, Российская Федерация

⁴ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А, Российская Федерация



Статья публикуется на правах рекламы

Непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ – новый инструмент для оценки активности язвенного колита в реальной клинической практике

Губонина И.В.¹ • Гриневич В.Б.¹ • Губонина Н.С.² • Лаптева С.И.¹ • Гамзаева А.А.¹ • Руцак А.А.¹ • Хостикоева Л.М.¹

Губонина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: giv70@bk.ru

Гриневич Владимир Борисович – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: grinevich_vb@bk.ru

Губонина Надежда Сергеевна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней². E-mail: ngubonina5@gmail.com

Лаптева Светлана Игоревна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: isilme93@gmail.com

Гамзаева Айнура Асамединовна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: nuri99@yandex.ru

Руцак Анастасия Андреевна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: anastasia.rushh@gmail.com

Хостикоева Лиана Маратовна – преподаватель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей)¹. E-mail: khostikoeva08@mail.ru

В статье представлен обзор основных клинических, эндоскопических и лабораторных методов оценки активности язвенного колита и существующих подходов к ведению пациентов с этим заболеванием, достигших ремиссии. Подробно освещен новый метод – определение непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа – для оценки течения язвенного колита в период между обострениями на примере исследования PURSUIT-M.

Предложены современные возможности внедрения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа в рутинную медицинскую практику.

Ключевые слова: язвенный колит, оценка активности язвенного колита, непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ, непрерывный клинический ответ, шкала PRO2, PURSUIT-M

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, неизбежно прогрессирующее в отсутствие лечения, что ведет к постепенной потере функции толстой кишки и высокому риску местных и системных осложнений.

Бремя ЯК сопряжено с существенным ухудшением качества жизни больных и значительной экономической нагрузкой на систему здравоохранения и общество. Цель лечения – обеспечение длительного периода ремиссии ЯК, а разработка адекватных методов мониторинга



активности заболевания стала одной из самых актуальных задач современной медицины.

В течение последних десятилетий ведутся поиски наиболее приемлемых и объективных методов оценки течения ЯК, разрабатываются инструменты для прогнозирования исходов. Наибольшую доказательную базу для контроля воспалительного процесса при ЯК имеют стратегии, направленные на купирование клинических симптомов заболевания (нормализация частоты стула, отсутствие ректального кровотечения) и заживление слизистой оболочки толстой кишки, определяемое при эндоскопическом исследовании [1].

Вместе с тем контроль активности воспалительного процесса, а значит, и прогрессирования заболевания, до сих пор остается недостижимой целью для значительного числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Десятилетнее когортное наблюдательное исследование течения и исходов ВЗК в скандинавской популяции IBSEN показало, что у подавляющего числа пациентов с ЯК (83%) отмечается рецидивирующее течение заболевания [2]. При изучении особенностей ВЗК в Российской Федерации результаты полномасштабного эпидемиологического исследования ESCAPE показали преобладание среднетяжелых и тяжелых форм ЯК со значительной протяженностью поражения. Эта группа пациентов особенно нуждается в контроле воспалительного процесса в толстой кишке, так как в их случае прогрессирование заболевания сопровождается опасными для жизни осложнениями и увеличивает риск инвалидизации, социальной дезадаптации пациентов трудоспособного и репродуктивного возраста [3]. Многоцентровое исследование UC-STUDY, проведенное в 11 европейских странах, показало, что среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК (индекс Мейо ≥ 6), получающих стандартную терапию, только малая доля (12,8%) находится в бесстероидной ремиссии в течение последних 2 месяцев (то есть имеет контролируемое течение заболевания), тогда как у большей части (87,2%) заболевание протекает неконтролируемо и непредсказуемо [4]. Этот факт не может не отражаться на восприятии пациентами бремени своего заболевания. Согласно результатам исследования UC-CARES (метод «поперечного среза»), в общей сложности 48% пациентов с ЯК недовольны текущим лечением и 30% вынуждены обращаться за внеочередной помощью в связи с неконтролируемыми симптомами заболевания [5].

Целью данной статьи стало установление ценности нового подхода – определения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа (НМДКО) – для оценки течения ЯК и возможности внедрения метода в реальную клиническую практику.

Методы оценки воспалительного процесса при язвенном колите

Для оценки активности заболевания у пациентов с ЯК существует ряд инструментов разной степени сложности. Шкалы/индексы отличаются друг от друга трудоемкостью и необходимостью оценки общего состояния врачом, физического осмотра, лабораторных исследований и применения инвазивных процедур (таких как эндоскопия).

Клинические индексы для оценки воспалительного процесса при язвенном колите. Основные клинические индексы, широко используемые в медицине разных стран и входящие в большинство рекомендаций по ведению пациентов с ЯК, представлены в табл. 1. Этим индексам присуща общая особенность: они служат для определения активности воспалительного процесса во время текущего обострения и не являются рутинным инструментом для отслеживания состояния пациента в межрецидивный период.

В большинстве рандомизированных клинических исследований индекс Мейо стал инструментом выбора для оценки эффективности лечения, но в реальной практике он используется нечасто вследствие трудоемкости.

Шкала PRO2 для оценки воспалительного процесса при язвенном колите

Будучи составной частью индекса Мейо, компоненты шкалы PRO2 (англ. patient-reported outcomes – симптомы, сообщаемые пациентом) включают в себя 2 параметра – частоту стула и выраженность ректального кровотечения, оцениваемые по данным дневника пациента за последние 3 дня. Частота стула оценивается по сравнению с нормальной (обычной в период ремиссии) частотой дефекации для конкретного больного; соответственно, в зависимости от изменения частоты присваивается то или иное количество баллов (табл. 2).

PRO2 – шкала, которая может быть рассчитана самим пациентом для оценки НМДКО. Несмотря на потенциальный субъективизм оценки больного, исследование PURSUIT-M



Таблица 1. Индексы активности язвенного колита

Индекс	Параметры, необходимые для расчета	Источник данных для расчета
Индекс Truelove – Witts [6]	Температура тела Пульс Гемоглобин Скорость оседания эритроцитов Частота стула	Оценка врачом Лабораторные исследования Данные пациента
Комплексный интегрированный индекс активности заболевания / Индекс Seo [7]	Кровь в стуле Частота стула Скорость оседания эритроцитов Гемоглобин Сывороточный альбумин	Оценка врачом Лабораторные исследования Данные пациента
Индекс Powell – Tuck [8]	Частота стула Консистенция стула Боль в животе Анорексия Тошнота/рвота Общее самочувствие Внекишечные проявления Болезненность живота Температура тела Кровь в стуле Данные сигмоидоскопии	Данные пациента Оценка врачом Оценка эндоскопистом
Упрощенный клинический индекс активности язвенного колита SCCAI [9]	Частота стула (днем и ночью) Срочность дефекации Кровь в стуле Общее самочувствие Внекишечные проявления	Данные пациента
Индекс Мейо [10]	Частота стула Ректальное кровотечение Данные эндоскопии Общая оценка врачом	Данные пациента Оценка врачом Оценка эндоскопистом
Парциальный индекс Мейо [11]	Частота стула Ректальное кровотечение Общая оценка состояния врачом	Данные пациента Оценка врачом
Шестибалльная шкала, PRO2* [11]	Частота стула Ректальное кровотечение (подшкала индекса Мейо)	Данные, сообщаемые пациентом

SCCAI – Simple Clinical Colitis Activity Index

*Шестибалльная шкала, где о 2 категориях симптомов сообщает пациент: частоте стула и ректальном кровотечении. PRO2 – patient-reported outcomes 2 (симптомы, сообщаемые пациентом)

показало, что PRO2 хорошо коррелирует с более сложными индексами (табл. 3). Чувствительность и специфичность методов оценки также сопоставимы (табл. 4) [12].

Еще более важным представляется использование PRO2 с точки зрения оценки ремиссии ЯК, так как это принципиально для контроля заболевания в межрецидивный период. Составляющие PRO2 соответствуют критериям клинической ремиссии, приведенным в российских клинических рекомендациях [13].

Считается, что показатели, используемые для расчета индекса PRO2 и заполняемые

пациентом, не зависят от его представлений и знаний и не могут влиять на оценку активности заболевания. Как следствие этого, PRO2 фактически всегда используется в рандомизированных клинических испытаниях самостоятельно либо в составе более сложного индекса Мейо.

В рутинной клинической работе программа STRIDE [14] рекомендует использовать PRO2 и данные эндоскопии как основные методы оценки эффективности проводимого лечения, обеспечивая таким образом максимальный контроль воспаления.



Эндоскопическая оценка слизистой оболочки толстой кишки для контроля воспалительного процесса при язвенном колите

Заживление слизистой оболочки толстой кишки при ЯК ассоциируется с лучшими исходами заболевания: длительной бесстероидной ремиссией, более редкими госпитализациями и низкой частотой хирургических вмешательств [15]. Эндоскопическая оценка остается обязательным исследованием перед принятием терапевтически важного решения (начало новой терапии, изменение дозы препарата, переключение, остановка или интенсификация лечения) [16].

В настоящее время клинические рекомендации практически всех стран определяют эндоскопическую ремиссию как одну из важнейших целей лечения обострения ЯК. Частота проведения эндоскопических исследований толстой кишки в межрецидивный период устанавливается индивидуально. У большинства пациентов в стадии клинической ремиссии колоноскопия должна выполняться не реже чем каждые 3 года, а с точки зрения долгосрочного прогноза течения ЯК рекомендуется каждые 6 месяцев выполнять исследование кала на уровень фекального кальпротектина и/или ректороманоскопию [13].

Таким образом, имеются неинвазивные маркеры воспаления для контроля активности ЯК, что нередко служит альтернативной тактикой наблюдения за пациентами, особенно при учете негативного в большинстве случаев отношения больных к проведению «лишних» эндоскопических исследований.

Неинвазивные маркеры воспаления для контроля язвенного колита

Биомаркеры воспаления кишечника, такие как С-реактивный белок (СРБ), фекальный кальпротектин и лактоферрин, признаны современными неинвазивными инструментами для оценки клинической и/или эндоскопической активности ЯК [17]. В когортном исследовании IBSEN и биохимические маркеры воспаления (СРБ,

Таблица 2. Оценка компонентов шкалы PRO2 [11]

Показатель	Баллы
Частота стула в день	
нормальная (обычная для конкретного пациента)	0
на 1–2 опорожнения больше нормы	1
на 3–4 опорожнения больше нормы	2
более чем на 4 опорожнения больше нормы	3
Ректальное кровотечение	
примеси крови нет	0
видимая кровь в стуле менее чем в половине случаев дефекации	1
видимая кровь в стуле в половине и более случаев дефекации	2
выделение только крови во время опорожнения кишечника*	3
Сумма	

* У пациента должно быть выделение крови со стулом как минимум в половине случаев дефекации в сочетании с как минимум однократным опорожнением кишечника только кровью

Таблица 3. Корреляция индексов активности язвенного колита и шкалы PRO2 [12]

Параметры определения активности язвенного колита	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость (значение p)
Индекс Мейо	0,71	< 0,0001
Парциальный индекс Мейо	0,7	< 0,0001
PRO2	0,61	< 0,0001

тромбоциты, лейкоциты), и фекальный кальпротектин статистически значимо коррелировали с клинической активностью заболевания (индекс SCCAI). Однако только фекальный маркер воспаления и уровень лейкоцитов в крови объективно отражали воспалительные изменения в кишечнике, обнаруженные при эндоскопическом исследовании [18]. Увеличение СРБ носит

Таблица 4. Чувствительность и специфичность индексов активности язвенного колита и шкалы PRO2 для оценки ремиссии заболевания [12]

Параметры определения активности язвенного колита	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой
Индекс Мейо	88	78	0,85
Парциальный индекс Мейо	71	84	0,84
PRO2	65	81	0,78



менее специфичный характер – этот маркер объективно отражает активность и служит предиктором колэктомии у пациентов с тяжелой формой ЯК, поэтому он не может быть использован в качестве основной цели лечения всех пациентов с ЯК [19].

Определение непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа – новый метод контроля активности язвенного колита

В большинстве клинических исследований оценка эффективности той или иной терапии среди пациентов с ЯК, как правило, проводится в определенные временные промежутки (так называемые конечные точки), к примеру, на 8-й, 10-й или 52-й неделе от начала лечения [20, 21, 22]. На основании того, определен в этих временных точках клинический ответ или ремиссия, делается вывод о стойкости полученных результатов лечения. Соответственно, в группу клинического ответа на лечение в течение года попадают и пациенты с непрерывающимся, постоянным улучшением, и больные, которые испытывали возможные флюктуации относительно тех или иных клинических симптомов.

Такая ситуация не может полностью удовлетворить практикующих врачей, которым важно быть уверенными в постоянном ответе на проводимую терапию. В связи с этой необходимостью были предложены концепции длительного непрерывного ответа (англ. durable sustained response) для болезни Крона и определения НМДКО (англ. continuous clinical response), также иногда называемого непрерывным клиническим ответом, для ЯК [23, 24].

Пациенты с НМДКО при ЯК – это те больные, которые не имеют ухудшения клинических симптомов на протяжении года после купирования обострения (с 6-й по 54-ю неделю) [12]. В рамках исследования PURSUIT-M непрерывный клинический ответ оценивался при помощи парциального индекса Мейо каждые 4 недели и полного индекса Мейо на 30-й и 54-й неделях (через полгода и год поддерживающего лечения). Важно, что наличие НМДКО у пациента определялось только в случае отсутствия необходимости усиления терапии ЯК, добавления новых препаратов или увеличения дозы текущих.

В исследовании PURSUIT-M была не только впервые предложена и внедрена концепция НМДКО, но и оценены долгосрочные исходы его использования. Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности

50 и 100 мг подкожной формы препарата на основе антител к фактору некроза опухоли-альфа – голимумаба – в режиме каждые 4 недели в качестве поддерживающей терапии в сравнении с плацебо у пациентов со среднетяжелым/тяжелым ЯК, не получавших ранее биологической терапии.

Возможность использования PRO2 для оценки НМДКО обсуждалась на основании исследований, проведенных J.D. Lewis и соавт. [11] и V. Jairath и соавт. [25]. Авторы показали, что для оценки ответа на терапию в средних и тяжелых случаях ЯК комбинация данных о частоте стула по отзывам пациентов и данных о ректальном кровотечении согласно парциальной шкале Мейо (в соответствии с PRO2) так же точны, как и парциальный индекс Мейо. Таким образом, с точки зрения контроля течения ЯК можно с большой долей надежности полагаться на оценку данных клинических подшкал, собираемых каждые 4 недели.

Каких долгосрочных результатов можно ожидать при учете непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа?

В исследовании PURSUIT-M [26] среди пациентов, получавших голимумаб и достигших к 54-й неделе НМДКО, статистически значимо чаще регистрировали следующие клинические исходы, по сравнению с пациентами без НМДКО:

- клиническую ремиссию (67,1 против 1,9%);
- бесстероидную ремиссию (61,6 против 1,9%);
- эндоскопическую ремиссию (0 баллов по индексу Мейо – 47,9 против 1,3%);
- нормальное качество жизни (≥ 170 по опроснику воспалительных заболеваний кишечника – 75,0 против 24,4%).

В табл. 5 приведены основные результаты лечения в зависимости от наличия/отсутствия НМДКО на 54-й неделе в исследовании PURSUIT-M.

Важно отметить, что ни один не достигший НМДКО пациент из тех, кто изначально находился на приеме глюкокортикоидов, не имел бесстероидной ремиссии к 54-й неделе. Пациенты с сохраняющимся клиническим ответом статистически значимо чаще достигали нормализации уровня кальпротектина во время лечения, чем пациенты без НМДКО. Исходный медианный уровень кальпротектина у пациентов, достигших и не достигших НМДКО, составил 594 и 818 мкг/г соответственно, на 54-й неделе – 105,5 и 689 мкг/г соответственно.



Таблица 5. Клинические результаты лечения, основанные на наличии/отсутствии непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа на 54-й неделе в исследовании PURSUIT-M [26]

Клиническая конечная точка	Отсутствие НМДКО		Наличие НМДКО	
	отмена голимумаба	поддерживающее лечение голимумабом [†]	отмена голимумаба	поддерживающее лечение голимумабом [†]
Применение кортикостероидов				
пациенты, получающие сопутствующую терапию стероидами на 0-й неделе, абс.	60	87	27	73
пациенты, не получающие кортикостероиды на 54-й неделе, %	1,7	4,6	66,7	75,3
Ремиссия				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
пациенты в клинической ремиссии** на 54-й неделе, %	0,9	1,9	68,8	67,1
Эндоскопическое заживление слизистой оболочки				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
пациенты с эндоскопическим заживлением [†] на 54-й неделе, %	1,9	2,6	87,5	90,4
Индекс IBDQ				
рандомизированные пациенты, абс.	106	156	48	146
изменение значения на 54-й неделе по сравнению с 0-й, M ± SD	-38,9 ± 32,1	-36,9 ± 37,6	10,6 ± 18,2	11,3 ± 28,1
пациенты с IBDQ > 170 на 54-й неделе, %	18,1	24,4	81,2	75,0

IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) – опросник оценки качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, НМДКО – непрерывно мониторируемый долговременный клинический ответ

^{*} Обе группы поддерживающего лечения голимумабом (50 и 100 мг)

^{**} Клиническая ремиссия определяется при значении индекса Мейо ≤ 2 при условии, что каждая из подшкал набирает не более 1

[†] Заживление слизистой оболочки определяется при значении эндоскопической подшкалы 0 или 1

В исследовании PURSUIT-M большая часть колэктомий (34 из 47) была проведена пациентам, не имевшим ответа на индукционную терапию. Остальные 13 пациентов, которым была проведена операция, не достигли НМДКО в первый год терапии. Полученные данные свидетельствуют, что в случае ответа на индукционную терапию и при поддержании НМДКО в течение года существенно снижается риск последующих колэктомий. Кроме того, качество жизни было значительно выше среди пациентов с НМДКО по сравнению с больными ЯК без НМДКО. В группах поддерживающего лечения голимумабом в дозировке 50 и 100 мг 75% пациентов с НМДКО отметили нормальное качество жизни (значение опросника IBDQ > 170), тогда

как у пациентов без НМДКО данный показатель был достигнут лишь в 24,4% случаев.

Долгосрочные преимущества, связанные с НМДКО при ЯК, были подтверждены данными 195 пациентов, принявших участие в 3-летней открытой долгосрочной продленной программе PURSUIT-M и продолживших терапию голимумабом [26, 27]. Результаты промежуточного анализа этого исследования показали, что у 56,4 и 80,5% пациентов на 104-й неделе сохранялась ремиссия или низкая активность воспаления соответственно согласно оценке врача – показателю PGA (physician's global assessment – общая оценка заболевания врачом). При дальнейшем наблюдении за пациентами в течение 4 лет (216 недель терапии) уровень

PGA 0 различался в группах пациентов, достигших и не достигших НМДКО, – 58 и 42% соответственно (разница 16%, ИТТ (англ. intention-to-treat), анализ в зависимости от назначенного лечения) 79/136 и 25/59 пациентов, достигших или не достигших НМДКО на 54-й неделе на момент начала открытого продолжения поддерживающей фазы исследования PURSUIT-M). Различался и уровень PGA 0-1 – 72 и 59% для пациентов с НМДКО и без НМДКО соответственно (разница 13%, ИТТ 98/136 и 35/59 пациентов, достигших или не достигших НМДКО на 54-й неделе на момент начала открытого продолжения поддерживающей фазы исследования PURSUIT-M). На 216-й неделе наблюдения ремиссия или низкая активность заболевания согласно PGA регистрировалась у 77,6 и 99,2% пациентов, продолжавших терапию голимумабом.

Внедрение определения непрерывно мониторируемого долговременного клинического ответа в реальную клиническую практику

В настоящее время оценка НМДКО не является практическим методом мониторинга ЯК в рутинной практике. Более того, по определению исследования PURSUIT-M, при НМДКО необходима явка пациентов в клинику каждые 4 недели, что создает ненужную нагрузку на пациентов и сопряжено с дополнительными затратами на здравоохранение в центрах ВЗК. Такой метод мониторинга клинического состояния становится практически и возможным с использованием телемедицинских технологий. В настоящее время в мире предлагается применять приложения, позволяющие пациенту удаленно отслеживать течение своего заболевания при помощи смартфона [28–30].

Проведенные исследования по самоконтролю пациента при ВЗК и других заболеваниях (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) показали преимущества такого подхода с точки зрения как улучшения качества жизни больных, так и снижения расходов ресурсов здравоохранения [31–33].

Тем не менее важно отметить определенные ограничения, свойственные шкалам, которые пациенты используют самостоятельно. Степень приверженности и соблюдения условий наблюдения за своим состоянием может варьировать по разным причинам: осознание тяжести своего заболевания, уровень образования, наличие свободного времени для регулярного мониторинга и другие факторы [34].

Следовательно, важной деталью представляется вовлечение врача в дистанционное наблюдение за активностью заболевания, а также повышение приверженности и образования пациента при помощи других сотрудников мультидисциплинарной команды центра ВЗК. С этой точки зрения индекс PRO2 более удачный, поскольку показатели, используемые для его расчета, не зависят от представлений и знаний пациента, будучи универсальными инструментами как для больного, так и для медицинского работника.

Отметим: все больше пациентов стремятся участвовать в планировании терапии. Учет предпочтений больного в выборе тактики терапии и наблюдения, безусловно, влияет на долгосрочную приверженность лечению, что, в свою очередь, может повлиять на качество жизни пациентов и оптимизацию ресурсов. Органы здравоохранения многих стран готовы внедрить программы, позволяющие пациентам самостоятельно наблюдать за состоянием здоровья, устраняя тем самым пробелы в оказании медицинской помощи и создавая новые модели, нацеленные на ее персонализацию [35]. Первого января 2018 г. вступил в силу федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья», в котором официально введено понятие «телемедицина» и раскрыты возможности использования дистанционных методов ведения пациентов.

Потенциально возможно ввести в модель дистанционного наблюдения за пациентом тестирование на прогностически значимые биомаркеры при помощи простых домашних тестов. В последнее время во многих странах широко используется домашнее тестирование на фекальный кальпротектин [36]. Метод основан на технологии твердофазного иммуноферментного анализа с чувствительностью 97,2% и специфичностью 88%. К. Carlsen и соавт. провели исследование, где показали, что у детей с ВЗК самостоятельное отслеживание состояния с определением фекального кальпротектина в домашних условиях существенно уменьшает необходимость очных визитов в клинику (74 визита против 172) [31].

Таким образом, дистанционное отслеживание сохраняющейся ремиссии ЯК по данным PRO2 в сочетании с дополнительным домашним тестированием на фекальный кальпротектин создает реальную перспективу для ведения пациентов с ЯК и отслеживания НМДКО.



Заключение

НМДКО, как определено в исследовании по программе PURSUIT-M, ассоциирован с основными клиническими, лабораторными и эндоскопическими результатами лечения ЯК. Достижение НМДКО в течение года служит предиктором лучшего исхода заболевания, отсутствия необходимости колэктомии и улучшения качества жизни пациентов. Для введения НМДКО в качестве цели лечения ЯК в рутинную клиническую практику необходимо создание простых шкал, которые пациенты могли бы рассчитать самостоятельно или с применением мобильного приложения. Это поможет оценить клиническое течение ЯК в динамике в случае отсутствия результатов эндоскопического исследования или очной врачебной оценки. Примером такой

шкалы может служить индекс PRO2, использованный в исследовании PURSUIT-M.

Внедрение оценки НМДКО с использованием телемедицинских технологий позволит уменьшить количество визитов к врачу и число инвазивных эндоскопических процедур, особенно в условиях регионов, удаленных от специализированных центров ВЗК, или в случае возникновения неблагоприятной эпидемиологической обстановки. Простые в использовании и надежные инструменты для самоконтроля ЯК пациентами, например, PRO2, в сочетании с домашним тестированием на фекальный кальпротектин, интегрированные в систему оценки НМДКО, могут существенно расширить возможности медицинской помощи пациентам с ВЗК. ©

Финансирование

Данная статья публикуется на правах рекламы.

Литература / References

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
2. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvanarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431–440. doi: 10.1080/00365520802600961.
3. Белоусова ЕА, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеев СА, Барановский АЮ, Валуйских ЕЮ, Головенко АО, Головенко ОВ, Жигалова ТН, Князев ОВ, Куляпин АВ, Лахин АВ, Ливзан МА, Лубянская ТГ, Николаева НН, Никитина НВ, Никулина ИВ, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Рогачиков ЮЕ, Светлова ИО, Ткачев АВ, Ткаченко ЕИ, Халиф ИЛ, Чашкова ЕЮ, Щукина ОБ, Язенко НС, Яковлев АА. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентро-
4. вых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–463. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP, Alexeev SA, Baranovsky AYU, Valuyshikh EYu, Golovenko AO, Golovenko OV, Zhigalova TN, Knyazev OV, Kulyapin AV, Lakhin AV, Livzan MA, Lubyanskaya TG, Nikolaeva NN, Nikitina NV, Nikulina IV, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Rogachikov YuE, Svetlova IO, Tkachev AV, Tkachenko EI, Khalif IL, Chashkova EYu, Shchukina OB, Yazenok NS, Yakovlev AA. [Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.]
4. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months: multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. 2016;48(6):592–600. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.011.
5. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, Mantzaris GJ, Armuzzi A, Sebastian S, Lara N, Lynam M, Rojas-Farreras S, Fan T, Ding Q, Black CM, Kachroo S. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. 2016;48(6):601–607. doi: 10.1016/j.dld.2016.01.013.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2(4947):1041–1048.
7. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(8):971–976.
8. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as a single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833–837. doi: 10.3109/00365527809182199.
9. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29–32. doi: 10.1136/gut.43.1.29.10.
10. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. 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. doi: 10.1056/NEJM198712243172603.
11. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660–1666. doi: 10.1002/ibd.20520.12.
12. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johanns J, Padgett L, Collins J, Tarabar D, Hebdza Z, Rutgeerts P, Reinisch W. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension



- Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(4):e168. doi: 10.1038/ctg.2016.24.
13. Клинические рекомендации. Язвенный колит [Интернет]. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/193>. [Clinical Recommendations. Ulcerative Colitis [Internet]. 2020. Russian. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/193>.]
14. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus Jr EV, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel J-F. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324–1338. doi: 10.1038/ajg.2015.233.
15. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412–422. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.051.
16. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel J-F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(1):15–29. doi: 10.1038/nrgastro.2009.203.
17. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Sanabadi AR, Matsushita I, Sato Y, Kasuga N, Nakamura T. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49(9):1438–1443. doi: 10.1023/b:ddas.0000042243.47279.87.
18. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme O, Høie O, Rydning A, Vatn MH; IBSEN II Study Group. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1081–1091. doi: 10.3109/00365521.2011.584897.
19. Reinisch W, Colombel JF, Sandborn W, et al. Golimumab maintenance treatment and fecal calprotectin predict continuous clinical response in ulcerative colitis. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), Clinical: Therapy & Observation 2015.* Abstract in Conference Proceedings. February 18–21, 2015. Barcelona, Spain.
20. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–624. doi: 10.1056/NEJMoa1112168.
21. Vermeire S, O'Byrne S, Williams M, Mansfield JC. Differentiation Between Etrolizumab (Rhumab Beta7) and Placebo in the Eucalyptus Phase II Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Refractory Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2013;144(5):536. doi: 10.1016/S0016-5085(13)60130-4.
22. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, Thakkar RB. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1700–1709. doi: 10.1097/MIB.0b013e-318281f2b7.
23. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, Rutgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut.* 2014;63(11):1721–1727. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel J-F, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):96–109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010.
25. Jairath V, Khanna R, Zou GY, Stitt L, Mosli M, Vandervoort MK, D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Levesque BG. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1200–1210.
26. Reinisch W, Colombel JF, Gibson PR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Tarabar D, Huyck S, Khalifa A, Marano C, Philip G, Yao R, Zhang H, Cornillie F. Continuous Clinical Response Is Associated With a Change of Disease Course in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis Treated With Golimumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(1):163–171. doi: 10.1093/ibd/izy229.
27. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, Padgett L, Adedokun OJ, Colombel J-F, Collins J, Rutgeerts P, Tarabar D, Marano C. Long-Term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1053–1066. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy079.
28. de Jong M, van der Meulen-de Jong A, Romberg-Camps M, Degens J, Becx M, Markus T, Tomlow H, Cilissen M, Ipenburg N, Verwey M, Colautti-Duijsens L, Hameeteman W, Masclee A, Jonkers D, Pierik M. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):485–493. doi: 10.1097/MIB.0000000000001034.
29. de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, Becx MC, Maljaars JP, Cilissen M, van Bodegraven AA, Mahmmod N, Markus T, Hameeteman WM, Dijkstra G, Masclee AA, Boonen A, Winkens B, van Tubbergen A, Jonkers DM, Pierik MJ. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10098):959–968. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31327-2.
30. Van Deen WK, van der Meulen-de Jong AE, Parekh NK, Kane E, Zand A, DiNicola CA, Hall L, Inserra EK, Choi JM, Ha CY, Esrailian E, van Oijen MGH, Hommes DW. Development and Validation of an Inflammatory Bowel Diseases Monitoring Index for Use With Mobile Health Technologies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(12):1742–1750.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.035.
31. Carlsen K, Jakobsen C, Hansen LF, et al. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease patients in a self-administered telemedicine randomised clinical study. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2016.* Abstract in Conference Proceedings. March 16–19, 2016. Amsterdam, Netherlands.
32. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, Bauman A, Walters EH. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001005. doi: 10.1002/14651858.CD001005.
33. Turnock AC, Walters EH, Walters JAE, Wood-Baker R. Action plans for chronic obstructive pulmonary disease. 2005;(4):CD005074. doi: 10.1002/14651858.CD005074.pub2.
34. Saibil F, Lai E, Hayward A, Yip J, Gilbert C. Self-management for people with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(3):281–287. doi: 10.1155/2008/428967.
35. Panés J, O'Connor M, Peyrin-Biroulet L, Irving P, Petersson J, Colombel J-F. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: what changes can be made today? *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):919–926. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.022.
36. Elkjaer M, Burisch J, Voxen Hansen V, Deibjerg Kristensen B, Slott Jensen J-K, Munkholm P. A new rapid home test for faecal calprotectin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(2):323–330. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04164.x.

