

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 50 (6) • 2022 —

Ранняя диагностика хронического
панкреатита

Clostridioides difficile: название новое,
проблемы диагностики и терапии прежние

Перспективы лечения глютен-ассоциированных
заболеваний: о хлебе насущном, целиакии,
белках глютена и не только...

Возможна ли оптимизация применения
ингибиторов протонной помпы
в реальной врачебной практике?

Длительность сохранения симптомов со
стороны желудочно-кишечного тракта
в разные периоды коронавирусной инфекции

Дифференциальная диагностика
воспалительных заболеваний кишечника
методом эндоультразвукового исследования

Клиническое наблюдение трудного
установления диагноза «амебиаз»
в эндемичном регионе

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 50 • № 6 • 2022

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

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

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

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

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

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

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

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

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)

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

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

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

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

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

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

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

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

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

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

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

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

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

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, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

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

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

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)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

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

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

Содержание

Обзор

Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А., Дубцова Е.А.,
Бордин Д.С., Кирюкова М.А., Малых М.В.,
Винокурова Л.В.

**Ранняя диагностика хронического
панкреатита 349**

Хомерики Н.М., Хомерики С.Г.

**Возможна ли оптимизация применения
ингибиторов протонной помпы в реальной
врачебной практике? 357**

Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Семенова Е.А.,
Орешко Л.С., Серкова М.Ю., Ситкин С.И.

**Перспективы лечения глютен-ассоциированных
заболеваний: о хлебе насущном, целиакии, белках
глютена и не только... 367**

Захаренко С.М.

***Clostridioides difficile*: название новое, проблемы
диагностики и терапии прежние 377**

Оригинальные статьи

Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Галина И.И.,
Тюрин А.В.

**Длительность сохранения симптомов со стороны
желудочно-кишечного тракта в разные периоды
коронавирусной инфекции 392**

Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Орлова Л.П.,
Вакурова Е.С.

**Дифференциальная диагностика воспалительных
заболеваний кишечника методом
эндоультразвукового исследования 400**

Клинические наблюдения

Ахмедова Э.Ф., Галявин А.В., Зотов А.В.

**Клиническое наблюдение трудного
установления диагноза «амебиаз»
в неэндемичном регионе 408**

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

© 2022 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:

- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки) – с 01.02.2022
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.23 – Дерматовенерология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки) – с 13.10.2022
- 3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки) – с 13.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@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 50 • Number 6 • 2022

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)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

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, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

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

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

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

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

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

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

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, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

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

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

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

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

Content

Review Article

*I.E. Khatkov, E.Yu. Tyulyaeva, K.A. Lesko, E.A. Dubtsova,
D.S. Bordin, M.A. Kiriukova, M.V. Malykh,
L.V. Vinokurova*

Early diagnosis of chronic pancreatitis 349

N.M. Khomeriki, S.G. Khomeriki

**Is an optimization of the use of proton pump inhibitors
feasible in the real world medical practice?.....357**

*I.G. Bakulin, E.B. Avalueva, E.A. Semenova, L.S. Oreshko,
M.Yu. Serkova, S.I. Sitkin*

**Prospects for the treatment of gluten-associated
diseases: on our daily bread, celiac disease, gluten
proteins and more..... 367**

S.M. Zakharenko

***Clostridioides difficile* – a new name, the old problems
with diagnosis and treatment 377**

Articles

*L.D. Sadretdinova, Kh.Kh. Gantseva, I.I. Galina,
A.V. Tyurin*

**The duration of gastrointestinal symptom persistence at
various periods of coronavirus infection 392**

*A.A. Budzinskaya, E.A. Belousova, L.P. Orlova,
E.S. Vakurova*

**Differential diagnosis of inflammatory bowel diseases
by endoscopic ultrasound 400**

Clinical Cases

E.F. Akhmedova, A.V. Galyavin, A.V. Zotov

**Challenging diagnosis of amebiasis in a non-endemic
region: a clinical case 408**

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

The journal is indexed by Russian Science Citation
Index based on the Web of Science platform

© 2022 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, re-
commended 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.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

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.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Обзор

Ранняя диагностика хронического панкреатита

Хатьков И.Е.^{1,2} • Тюляева Е.Ю.³ • Лесько К.А.¹ • Дубцова Е.А.¹ • Бордин Д.С.^{1,2,4} • Кирюкова М.А.¹ • Малых М.В.¹ • Винокурова Л.В.¹

Хронический панкреатит – одно из наиболее сложных заболеваний с точки зрения проведения ранней диагностики и эффективного лечения. В течение последнего десятилетия диагноз «ранний хронический панкреатит» прочно входит в гастроэнтерологическую практику. Выделение данной формы как начальной стадии развития хронического панкреатита обусловлено необходимостью проведения раннего и эффективного лечения, что позволяет остановить прогрессирование заболевания и снизить вероятность его осложнений. Критерии диагностики хронического панкреатита подробно описаны в научной литературе, тем не менее особенности распознавания его ранней формы освещены скупо. Хронический панкреатит обычно диагностируют с помощью ряда методов визуализации (они могут обнаружить морфологические изменения

в поджелудочной железе), а также лабораторных тестов (определяют функциональную недостаточность органа). Однако для диагностики раннего хронического панкреатита использования исключительно морфологических и визуализационных методов недостаточно. Необходимым представляется новый интегральный подход к ранней диагностике, учитывающий не только морфологию, но также возможную этиологию, факторы риска развития заболевания и его осложнений у пациентов с подозрением на хронический панкреатит. В обзоре литературы дано определение раннего панкреатита, обсуждаются возможности методов визуализации, функциональных тестов в диагностике раннего хронического панкреатита. Формулируется адекватный подход к диагностике раннего хронического панкреатита, диагноз при котором опирается на комплекс

индивидуальных особенностей пациента с подозрением на ранний хронический панкреатит, а именно факторы риска, клинические проявления, результаты визуализации и серологические биомаркеры.

Ключевые слова: ранний панкреатит, классификация, диагностика, фиброз, лечение

Для цитирования: Хатьков ИЕ, Тюляева ЕЮ, Лесько КА, Дубцова ЕА, Бордин ДС, Кирюкова МА, Малых МВ, Винокурова ЛВ. Ранняя диагностика хронического панкреатита. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):349–356. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

Поступила 03.11.2022; доработана 13.12.2022; принята к публикации 18.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

Диагностика хронического панкреатита (ХП) на ранней стадии – одна из сложных задач современной гастроэнтерологии. Для ее решения международной группой экспертов в 2016 г. было разработано определение ХП, состоящее из двух частей, отражающих сущность и характер заболевания [1]. Согласно данному определению, ХП представляет собой патологический фибровоспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение паренхимы или стресс. Кроме того, общие признаки установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевой синдром, деформацию протоков и стриктуры, кальцификацию, экзокринную дисфункцию ПЖ, эндокринную дисфункцию ПЖ и дисплазию [1].

Это «механистическое» определение признает сложный характер ХП и подразумевает совместное рассмотрение факторов риска, маркеров активности и исхода заболевания, что позволяет рационально подходить к ранней диагностике, классификации, прогнозу и персонализированной терапии [2].

Заболеваемость ХП составляет 10 на 100 000 в год и значительно выше у мужчин, чем у женщин [3]. Основной морфологической характеристикой ХП считается фиброз [4]. В качестве начальной стадии развития ХП используется термин «ранний хронический панкреатит». Выделение данной формы обусловлено обратимостью течения и, следовательно, возможностью для лечения. В связи с этим важную роль приобретает своевременная диагностика раннего ХП, вопросам которой посвящен данный обзор литературы.



Особенности классификации хронического панкреатита

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения большое значение имеет классификация, учитывающая не только морфологические признаки ХП, использующие диагностическую визуализацию, но и понимание этиологии заболевания, наличие клинических проявлений, функциональных нарушений и осложнений. Это особенно важно при направлении пациентов на хирургическое лечение [5, 6].

За последние 40 лет предложено множество классификаций ХП. Гастроэнтерологи и терапевты для диагностики чаще пользуются критериями TIGAR-O [7] и системой классификации M-ANNHEIM [8]. Эти международные классификации учитывают этиологические факторы риска: потребление алкоголя и никотина, генетические мутации и полиморфизмы, метаболические расстройства, факторы, нарушающие проходимость протоков, иммунологические факторы. Среди них наиболее часто причиной ХП становится злоупотребление алкоголем, отмеченное у 42–77% пациентов [3]. Употребление этанола и никотина сопровождается окислительным стрессом, который активирует звездчатые клетки ПЖ. Они играют существенную роль в воспалительном ответе и прогрессировании ХП [9, 10], что в конечном итоге приводит к необратимому повреждению паренхимы ПЖ и фиброзу [3]. Пересмотренные в 2019 г. критерии TIGAR-O дают возможность применить систему оценки потребления алкоголя и никотина [11]. Кроме того, с развитием ХП обычно связаны генетические мутации, фенотипическая и клиническая реализация которых может быть разнообразна. Крупное когортное исследование, посвященное четырем мутациям, связанным с ХП (SPINK1, PRSS1, CTRC и CFTR), показало, что у пациентов с генными мутациями отмечалось более раннее начало заболевания по сравнению с больными, не имеющими мутаций. Установлено также, что генетические мутации чаще встречаются у пациентов с идиопатическим ХП [3].

Трудности в ранней диагностике ХП связаны прежде всего с неспецифическими клиническими проявлениями. Острый панкреатит, особенно рецидивирующий, признан значительным фактором риска раннего ХП [12]. Ранняя диагностика при соответствующем лечении может предотвратить развитие осложнений [13]. У некоторых больных ХП на ранней стадии протекает бессимптомно, а стеаторея и сахарный диабет могут быть первыми клиническими проявлениями этого заболевания без болевого синдрома [14]. На поздних стадиях

Хатьков Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: i.hatkov@mknc.ru

Тюляева Елена Юрьевна – врач-гастроэнтеролог³ ✉ 140055, Московская область, г. Котельники, ул. Сосновая, 5, Российская Федерация. Тел.: +7 (963) 699 43 37. E-mail: elena_tyulyaeva16@mail.ru

Лесько Константин Александрович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог рентгеновского отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: k.lesko@mknc.ru

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней¹ и гастроэнтерологии²; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета последипломного образования⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: dbordin@mail.ru

ХП потребность в медицинской помощи возникает чаще в связи с развитием осложнений. Если на ранней стадии ХП не диагностируется, риск прогрессирования до стадии функциональной недостаточности более высокий, как и вероятность развития нарушений минеральной плотности костной ткани и рака поджелудочной железы [15, 16].

Понятие раннего хронического панкреатита

В 2009 г. было предложено выделять ранний ХП при формулировке диагноза, чтобы улучшить качество раннего лечения ХП и предотвратить развитие его осложнений [17]. В 2019 г. Международным консенсусом приняты положения, согласно которым ранний панкреатит отнесен к начальной стадии хронического воспалительного процесса в ПЖ [12]. Таким образом, была выделена стадия заболевания с потенциально обратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ, которую чрезвычайно сложно диагностировать [18].

Поставить диагноз «ранний или предполагаемый ХП» можно при наличии не менее трех следующих признаков: увеличение концентрации ферментов ПЖ в крови и моче; повторяющиеся боли в верхней части живота; непрерывное чрезмерное употребление алкоголя (> 80 г алкоголя в день); семейный анамнез наследственного ХП или известные спорадические мутации высокого риска; нарушение экзокринной функции ПЖ [3].

В отличие от поздней или конечной стадии ХП, когда с помощью методов визуализации могут быть обнаружены характерные морфологические изменения, такие как фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты или атрофия, а с помощью функциональных тестов выявляются нарушения функции ПЖ, на ранней стадии заболевания клиническая картина неспецифична, морфологические изменения не выражены, что затрудняет диагностику. Именно поэтому для выявления признаков ХП на ранней стадии важно проанализировать информацию о персональных этиологических факторах и факторах риска, клинических симптомах, особенностях применяемых методов визуализации и тестов, характеризующих функции ПЖ [3].

Фиброз как морфологическая основа развития хронического панкреатита

К ключевым морфологическим признакам ХП относится фиброз ПЖ, представляющий собой прогрессирующее накопление внеклеточных матричных протеинов в интерстициальном пространстве ткани ПЖ. Данный процесс нарушает функции



органа, ухудшает регенерацию и предрасполагает к развитию рака. При ХП фиброз ухудшает секрецию и проходимость протоков, способствуя появлению хронической боли [2]. Как правило, фиброз при ХП – это исход некроза клеток ПЖ, возникающий при дисбалансе между синтезом и деградацией белкового межклеточного матрикса. К развитию фиброза непосредственно приводит активация панкреатических матрикс-продуцирующих звездчатых клеток (ПЗК) [19, 20]. В ходе закономерной патофизиологической реакции на повреждающий агент запускается процесс активации ПЗК в рамках этапа репарации. ПЗК в результате активации становятся миофибробластоподобными клетками и приобретают способность к продукции гладкомышечного актина- α , ламинина, фибронектина, а также коллагенов I и III типов – веществ, минимально представленных в нормальной строме ПЖ [4, 21].

В настоящее время ведется поиск лекарственных средств, влияющих на формирование фиброза. Было показано, что интерлейкин 10 (IL-10), противовоспалительный цитокин, подавляет формирование фиброза легких *in vivo*, что дает многообещающие результаты [22]. Совсем недавно было обнаружено, что экспрессия компонентов пути IL-36R в культуре тканей ПЖ может иметь значение в развитии фиброза ПЖ. Опубликованные работы позволяют вывести возможную модель, в которой IL-36 опосредует активацию молекул воспалительного процесса и фиброза посредством механизма, который зависит от активности митоген-активированных протеинкиназ (МАРК) и транскрипционного фактора (NF- κ B). Авторы воздерживаются от формулирования терапевтических концепций, однако высказано предположение о потенциальной эффективности ингибирования IL-36 в рамках антифибротической терапии [23].

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и магнитно-резонансная томография (МРТ) не могут определить минимальные изменения в паренхиме ПЖ, характерные для раннего ХП. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУЗИ) имеет более высокую чувствительность по сравнению с другими методами, а также четко определенные критерии для стратификации степени тяжести заболевания по структурным изменениям, обызвествлениям и фиброзу [19].

Кирюкова Мария Анатольевна – мл. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: m.kirukova@mknc.ru

Малых Марина Васильевна – мл. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2480-5191>. E-mail: m.malykh@mknc.ru

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: l.vinokurova@mknc.ru

Морфологический метод признан основным для выявления фиброза ПЖ. В этой связи неинвазивное распознавание фиброза ПЖ с использованием лабораторной и лучевой диагностики имеет важное значение в диагностике ХП. Активно изучаются возможности оценки микроциркуляторного русла и измерения плотности тканей, в первую очередь – анализ по данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием с пофазной денситометрией, как это описано в работе R.J. Torphy и соавт. [21]. В настоящее время высокоспецифичные биомаркеры фиброза ПЖ отсутствуют, однако изучается диагностическая ценность определения уровня матриксных металлопротеиназ плазмы крови. А. Venkateshwari и соавт. обнаружили, что значимое повышение данного уровня приводило к активации ПЗК и избыточному разрушению коллагена IV типа [24].

Методы диагностики раннего хронического панкреатита

УЗИ и КТ рекомендованы в качестве неинвазивных методов визуализации первой линии для оценки состояния ПЖ у пациентов с подозрением на ХП. Объединенным Европейским гастроэнтерологическим обществом предложены следующие критерии диагностики раннего ХП: деформированный проток ПЖ > 3 мм; гиперэхогенная стенка протока ПЖ и ее неравномерность. Важное значение для диагностики ХП имеют также размер, форма железы и ее подвижность при УЗИ. КТ признана наиболее эффективным методом первичной диагностики ХП, при использовании которого помимо формы железы можно изучить состояние протоков. Чувствительность КТ для распознавания ХП составляет 75% (95% доверительный интервал (ДИ) 66–83), специфичность – 91% (95% ДИ 81–96). КТ обладает широкими возможностями для диагностики новообразований ПЖ и заболеваний других органов брюшной полости, а также может использоваться для наблюдения за развитием ХП и его осложнений [25, 26]. Следует отметить ограниченную ценность КТ для выявления раннего ХП, поскольку паренхиматозные и протоковые изменения в такой ситуации незначительны. При ХП и раке ПЖ фиброзная ткань активно замещает интактную паренхиму, что обуславливает развитие осложнений ХП [27].

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 АО «Группа компаний "МЕДСИ"»; 140055, Московская область, г. Котельники, ул. Сосновая, 5, Российская Федерация

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



Некоторые возможности предоставляют МРТ и магнитно-резонансная (МР) холангиопанкреатография (МРХПГ), особенно у пациентов без специфических изменений, выявленных на КТ, поскольку указанные методики превосходят КТ для обнаружения раннего ХП. Начальная дилатация главного панкреатического протока, стриктуры и патологические боковые ответвления протока, которые служат типичными ранними признаками ХП, точнее визуализируются на МРТ. Кроме того, для количественной оценки тяжести фиброза и экзокринной дисфункции ПЖ применяются новые методы МРТ, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (англ. *diffusion-weighted imaging*, DWI), МР-эластография и T1-картирование паренхимы ПЖ. Ретроспективный анализ, проведенный T. Tirkes и соавт., дает основания полагать, что T1-взвешенная последовательность при МРТ имеет высокую чувствительность (77%, $p < 0,0001$) и специфичность (83%, $p < 0,0001$) для выявления изменений паренхимы ПЖ, связанных с экзокринной дисфункцией, и может быть полезна для ее оценки при раннем ХП. Другое исследование этого же авторского коллектива показало, что многопараметрическое картирование МРТ (комбинация T1, T2 и карты по измеряемому коэффициенту диффузии) повысило диагностическую эффективность распознавания раннего ХП по сравнению с МРХПГ (чувствительность 91,54%; специфичность 85,81%; $p < 0,001$). При высокой вероятности наличия ХП, но нормальной МР-и МРХПГ-картине, эффективны секретин-стимулированная МРХПГ и МРТ [28].

ЭУЗИ превосходит КТ и МРТ по эффективности выявления раннего ХП. Именно поэтому, когда КТ и МРТ не выявляют изменений у пациентов с подозрением на ХП, следует выполнить ЭУЗИ. Большинство диагностических критериев ЭУЗИ основаны на системе классификации Rosemont, опубликованной в 2009 г., где определены критерии для обнаружения незначительных изменений в структуре паренхимы и протоков ПЖ [19]. В исследовании J.E. Dominguez-Munoz и соавт. показано, что ЭУЗИ может сыграть фундаментальную роль в диагностике раннего ХП, особенно при применении эластографии [16].

По данным общенационального эпидемиологического исследования раннего ХП в Японии, процитированным в обзоре M. Jauaraj и соавт., его предполагаемая распространенность и заболеваемость составили 4,2/100 000 и 1/100 000 соответственно. На основании полученных клинико-эпидемиологических признаков у 151 пациента клинические профили больных раннего

ХП и ХП различались, например, отмечено более низкое соотношение мужчин и женщин (1,32 против 5,8), более частая неуточненная этиология ХП, чем алкогольная, и более высокий возраст начала ($55,4 \pm 15,3$ против $52,4 \pm 15,3$) соответственно. Анализ подгрупп показал, что пациенты с ранним ХП и предшествующими эпизодами острого панкреатита имели схожую с ХП клиническую картину [13].

Сообщается о значительных различиях между интактной ПЖ и ранним панкреатитом по результатам МРТ с применением секретина (s-MRI). G. Trikudanathan и соавт. описывают сильную положительную корреляционную зависимость между результатами МРТ и МРХПГ с введением секретина и патоморфологической картиной при некальцифицирующем ХП [29].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) при ХП характеризуется недостаточной секрецией пищеварительных ферментов и бикарбонатов ПЖ. В большинстве случаев ХП она возникает в результате потери нормальной паренхимы ПЖ, обструкции ее протоковой системы [30, 31]. Проявления ЭНПЖ включают стеаторею, дефицит микроэлементов и витаминов, боли в животе, метеоризм, что в итоге может привести к уменьшению массы тела и значительному снижению качества жизни [32, 33]. При раннем ХП неожиданная потеря массы тела может быть связана с экзокринной недостаточностью ПЖ [2, 34–36]. При ЭНПЖ легкой степени происходит снижение секреции одного или нескольких ферментов на фоне нормальной концентрации бикарбоната в соке двенадцатиперстной кишки и нормальной экскреции жира с калом. Умеренная ЭНПЖ наблюдается при сниженном выбросе ферментов и уменьшении концентрации бикарбоната, но при нормальной экскреции жира с калом. При ЭНПЖ тяжелой степени определяют снижение выработки ферментов и концентрации бикарбоната на фоне стеатореи [25, 26]. Несмотря на то что стеаторея может быть первым проявлением ХП, такое состояние нельзя относить к раннему ХП. Тем не менее для диагностики ХП необходима оценка экзокринной функции ПЖ, особенно у пациентов с неспецифическими и необидительными морфологическими или визуальными признаками заболевания. Золотым стандартом диагностики стеатореи считается 72-часовое исследование фекального жира. Исследование заключается в том, что пациенты в течение 5 дней употребляют пищу, содержащую определенное количество жира, с дальнейшим сбором каловых масс в течение последующих трех дней. В норме на 100 г



употребляемого жира в день поглощается около 93% [37]. Этот тест практически невыполним в рутинных клинических условиях, учитывая, что он в значительной степени зависит от точного количества употребляемого жира и сбора кала в течение трех дней. При интерпретации результатов данного теста следует учитывать, что он позволяет диагностировать только мальабсорбцию жира, а не ранний ХП.

Наиболее доступным в настоящее время тестом следует признать измерение уровня эластазы в образцах стула [38]. Исследование проводится на одном твердом или полутвердом образце кала [39, 40]. Тест фактически измеряет химотрипсиноподобные эластазы (CELA) 3А и 3В. Уровни других панкреатических ферментов (например, химотрипсина) также могут быть измерены в стуле, но они не столь стабильны в период пассажа по кишечнику и гораздо менее точны. Отметим недостаточную диагностическую ценность данного метода при раннем ХП: он обладает высокой чувствительностью и специфичностью лишь при тяжелой степени экзокринной недостаточности, что нехарактерно для раннего панкреатита.

Для оценки экзокринной функции ПЖ разработаны дыхательные тесты с использованием субстратов, меченных ^{13}C [26, 41]. Из них наиболее многообещающим видится тест с использованием ^{13}C -меченных липидов. Они принимаются перорально вместе с пробной порцией пищи, должны быть переварены до моноглицеридов и свободных жирных кислот липазой ПЖ и абсорбироваться. Печеночный метаболизм абсорбированных липидов приводит к выработке $^{13}\text{CO}_2$, который транспортируется в легкие и выдыхается. Таким образом, соотношение выдыхаемого воздуха $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ с течением времени отражает расщепление жиров липазой ПЖ как стадию, ограничивающую скорость всасывания липидов. Доступные субстраты включают 1,3-дистеарил-2- ^{13}C -октаноат, называемый ^{13}C -смешанным триглицеридом, который имеет преимущества по сравнению с другими липидными маркерами и наиболее часто используется. Другими потенциальными липидными маркерами являются жиры, помеченные холеином и холестерил- ^{13}C -октаноатом. Сообщается, что чувствительность и специфичность некоторых модификаций тестов превышают 90%. Более того, было показано, что модифицированная версия дыхательного теста с ^{13}C -триглицеридами выявляет ЭНПЖ от легкой до умеренной. Помимо диагностики ЭНПЖ, ^{13}C -дыхательные тесты также могут использоваться для мониторинга эффекта

заместительной ферментной терапии. Данная методика может выявлять более ранние нарушения экзокринной функции ПЖ, чем другие, однако в России в настоящее время этот метод недоступен [26, 42].

Сахарный диабет, возникающий на фоне заболеваний ПЖ, классифицируется как панкреатогенный сахарный диабет или сахарный диабет типа IIIc (СДЗс), согласно текущей классификации заболевания [22]. Панкреатогенный диабет – достаточно распространенное осложнение ХП. Его частота варьирует от 5 до более 80%, что зависит от этиологии и длительности заболевания. Риск развития диабета увеличивается после хирургического вмешательства. В исследовании, проведенном в пяти странах, установлено, что курение при алкогольном ХП увеличивает риск развития сахарного диабета. Все пациенты с длительным течением ХП должны регулярно сдавать анализы на глюкозу в плазме крови натощак и гликированный гемоглобин (HbA1c). Критериями для установления диагноза СДЗс служат глюкоза плазмы крови натощак ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). При СДЗс очень важно его дифференцировать с другими типами диабета, поскольку разные типы могут предшествовать друг другу или накладываться друг на друга. Сахарный диабет может формироваться при ХП и служить первым его проявлением, но это совсем не относится к раннему панкреатиту, так как частота развития сахарного диабета при ХП приобретает линейную зависимость от времени [12, 23].

Заключение

В настоящее время нет универсального метода диагностики раннего ХП вследствие неспецифической клинической картины и незначительных морфологических изменений, а также отсутствия общепринятых стандартов. Важно учитывать возможную этиологию, факторы риска и осложнения заболевания у пациентов с подозрением на ХП.

ХП обычно диагностируется с использованием ряда методов визуализации, которые могут обнаружить морфологические изменения в ПЖ, а также лабораторных тестов, определяющих функциональную недостаточность органа [3]. Для диагностики раннего хронического панкреатита нужен новый подход, основанный не только на морфологии. Он должен учитывать все индивидуальные особенности: факторы риска, клинические проявления, результаты визуализации и серологические биомаркеры. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Статья подготовлена в рамках реализации научно-практического проекта в сфере медицины «Оценка степени фиброза поджелудочной железы как фактора прогноза течения ее патологии» (соглашение № 2412-21/22 от 21.03.2022).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.Е. Хатьков – концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.Ю. Тюляева – поиск и анализ литературы, написание

текста; К.А. Лесько – концепция статьи, поиск и анализ литературы, написание текста; Е.А. Дубцова – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.С. Бордин – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Кирюкова – поиск и анализ литературы, написание текста; М.В. Малых – поиск и анализ литературы, написание текста; Л.В. Винокурова – концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста 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

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, Greer JB, Schneider A, Yadav D, Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol.* 2016;16(2):218–224. doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
- Uc A, Andersen DK, Bellin MD, Bruce JL, Drewes AM, Engelhardt JF, Forsmark CE, Lerch MM, Lowe ME, Neuschwander-Tetri BA, O'Keefe SJ, Palermo TM, Pasricha P, Saluja AK, Singh VK, Szigethy EM, Whitcomb DC, Yadav D, Conwell DL. Chronic Pancreatitis in the 21st Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016;45(10):1365–1375. doi: 10.1097/MPA.0000000000000713.
- Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, Zhang BZ, Zhang Y, Wang YD, Zhang JJ, Wu YF, Sun SY, Guo JT. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4342–4357. doi: 10.3748/wjg.v27.i27.4342.
- Гальперин ЭИ, Семененко ИА. Фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;(12):96–102. [Gal'perin ÉI, Semenenko IA. [Fibrosis of pancreas in chronic pancreatitis]. *Pirogov Russian Journal of Surgery=Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015;(12):96–102. Russian. doi: doi.org/10.17116/hirurgia20151296-102.
- Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:93. doi: 10.1186/1471-230X-9-93.
- Rahman A, O'Connor DB, Gather F, Kosci S, Gilgan J, Mockler D, Bashir Y, Memba R, Duggan SN, Conlon KC. Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Surg*. 2020;37(3):181–191. doi: 10.1159/000501429.
- Whitcomb DC; North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(6):e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027.
- Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANN-HEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol*. 2007;42(2):101–119. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4.
- Masamune A, Nabeshima T, Kikuta K, Hamada S, Nakano E, Kume K, Kanno A, Sato A, Tachibana Y, Inatomi O, Yamamoto S, Ikeura T, Futagami S, Taguchi M, Hanada K, Shimizu K, Kageoka M, Saito T, Eguchi T, Kubota K, Takenaka M, Mima A, Irisawa A, Ito T, Andoh A, Inui K, Takeyama Y, Yamaue H, Okazaki K, Shimosegawa T. Prospective study of early chronic pancreatitis diagnosed based on the Japanese diagnostic criteria. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):928–935. doi: 10.1007/s00535-019-01602-9.
- Muniraj T, Yadav D, Abberbock JN, Alkaade S, Amann ST, Anderson MA, Banks PA, Brand RE, Conwell D, Cote GA, Forsmark CE, Gardner TB, Gelrud A, Guda N, Lewis MD, Romagnuolo J, Sandhu BS, Sherman S, Singh VK, Slivka A, Tang G, Whitcomb DC, Wilcox CM. Increased awareness enhances physician recognition of the role of smoking in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2019;19(4):500–506. doi: 10.1016/j.pan.2019.02.009.
- Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Кирюкова МА. Обновленная этиологическая классификация панкреатитов TIGAR-O (версия 2): адаптация для российской клинической практики. Альманах клинической медицины. 2020;48(6):349–363. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062. [Bordin DS, Kucheryavyy YA, Kiryukova MA. [The revised pancreatitis etiology-based classification system TIGAR-O, version 2: adaptation for the Russian clinical practice]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):349–363. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-062.]
- Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, Forsmark CE, Frulloni L, Garg P, Hegyi P, Hirooka Y, Irisawa A, Ishikawa T, Isaji S, Lerch MM, Levy P, Masamune A, Wilcox CM, Windsor J, Yadav D, Sheel A, Neoptolemos JP; Working Group for the International IAP – APA – JPS – EPC Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas-Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2018;18(5):516–527. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.008.
- Jayaraj M, Makar R, Ohning G. Evaluation and Management of Suspected Early Chronic Pancreatitis (ECP). *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(8):40. doi: 10.1007/s11894-020-00778-y.
- Giger U, Stanga Z, DeLegge MH. Management of chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2004;19(1):37–49. doi: 10.1177/011542650401900137.
- Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1745–1750. doi: 10.1007/s10620-017-4518-x.
- Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czako L, Rosendahl J, Löhr JM; HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(8):847–854. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016.
- Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Ikeda G, Noda H, Kirita K, Higuchi K, Gudis K, Murakami M, Kodaka Y, Ueki N, Iwakiri K. Comparison of Functional Dyspepsia and Early Chronic Pancreatitis. *J Nippon Med Sch*. 2020;87(1):2–6. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-101.
- Arcidiacono PG, Tacelli M, Löhr M. Early chronic pancreatitis: a challenge not so far to be met. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(8):849–850. doi: 10.1177/2050640620950875.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersma M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(7):1251–1261. doi: 10.1016/j.gie.2008.07.043.



20. Phoebe P. Pancreatic stellate cells and fibrosis. In: Grippo PJ, Munshi HG, editors. *Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment*. Trivandrum, India: Transworld Research Network; 2012. p. 29–53.
21. Torphy RJ, Wang Z, True-Yasaki A, Volmar KE, Rashid N, Yeh B, Anderson JM, Johansen JS, Hollingsworth MA, Yeh JJ, Collisson EA. Stromal Content Is Correlated With Tissue Site, Contrast Retention, and Survival in Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00121. doi: 10.1200/PO.17.00121.
22. Shamskhou EA, Kratochvil MJ, Orcholski ME, Nagy N, Kaber G, Steen E, Balaji S, Yuan K, Keswani S, Danielson B, Gao M, Medina C, Nathan A, Chakraborty A, Bollyky PL, De Jesus Perez VA. Hydrogel-based delivery of IL-10 improves treatment of bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Biomaterials*. 2019;203:52–62. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.017.
23. Melton E, Qiu H. Interleukin-36 Cytokine/Receptor Signaling: A New Target for Tissue Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6458. doi: 10.3390/ijms21186458.
24. Venkateshwari A, Sri Manjari K, Krishnaveni D, Nallari P, Vidyasagar A, Jyothy A. Role of Plasma MMP 9 levels in the Pathogenesis of Chronic Pancreatitis. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):136–139. doi: 10.1007/s12291-010-0103-1.
25. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–199. doi: 10.1177/2050640616684695.
26. Ивашкин ВТ, Кригер АГ, Охлобыстин АВ, Анищенко МА, Кардашева СС, Алексеенко СА, Багненко СФ, Быков МИ, Будзинский СА, Буриев ИМ, Вишневецкий ВА, Гальперин ЭИ, Глабай ВП, Гольцов ВР, Дюжева ТГ, Кармазановский ГГ, Королев МП, Красильников ДМ, Кучерявый ЮА, Маев ИВ, Майстренко НА, Осипенко МФ, Прудков МИ, Симаненков ВИ, Солоницин ЕГ, Федоров АВ, Федоров ЕД, Хлынов ИБ, Чикунова МВ, Шабунин АВ, Шаповальянц СГ, Шептулин АА, Шифрин ОС. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99–156. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156. [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, Anischenko MA, Kardasheva SS, Alekseenko SA, Bagnenko SF, Bykov MI, Budzinskiy SA, Buriev IM, Vishnevskiy VA, Galperin EI, Glabay VP, Goltsov VR, Dyuzheva TG, Karmanovskiy GG, Korolev MP, Krasilnikov DM, Kucheryavy YuA, Maev IV, Maystrenko NA, Osipenko MF, Prudkov MI, Simanenko VI, Solonitsin EG, Fedorov AV, Fedorov ED, Khlynov IB, Chikunova MV, Shabunin AV, Shapovalyants SG, Sheptulin AA, Shifrin OS. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):99–156. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156.]
27. Thomas D, Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol Cancer*. 2019;18(1):14. doi: 10.1186/s12943-018-0927-5.
28. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK, Conwell DL, Fogel EL, Park W, Topazian M, Yadav D, Dasyam AK; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019;290(1):207–215. doi: 10.1148/radiol.2018181353.
29. Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y, Bellin M, Chinnakotla S, Dunn T, Pruett TL, Beilman GJ, Vega Peralta J, Arain MA, Amateau SK, Schwarzenberg SJ, Mallory S, Attam R, Freeman ML. Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced MRI With Secretin-Stimulated MRCP for Non-Calific Chronic Pancreatitis: A Comparison With Histopathology. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1598–1606. doi: 10.1038/ajg.2015.297.
30. Keller J, Laver P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005;54 Suppl 6(Suppl 6):vi1–28. doi: 10.1136/gut.2005.065946.
31. DiManno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813–815. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
32. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malacka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2276–2286. doi: 10.1038/ajg.2010.201.
33. Pezzilli R, Morselli Labate AM, Ceciliato R, Frulloni L, Cavestro GM, Comparato G, Ferri B, Corinaldesi R, Gullo L. Quality of life in patients with chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2005;37(3):181–189. doi: 10.1016/j.dld.2004.10.007.
34. Виокурова ЛВ, Лесько КА, Бордин ДС, Дубцова ЕА, Тюляева ЕЮ, Варванина ГГ. Роль ретинол-связывающего белка в дифференциальной диагностике рака поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(24):20–26. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26. [Vinokurova LV, Lesko KA, Bordin DS, Dubtsova YeA, Tyulyaeva YeYu, Varvanina GG. [Role of retinol binding protein in patients with pancreatic diseases]. *Effektivnaya Farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2020;16(24):20–26. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-24-20-26.]
35. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеенко СА, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Восканян СЭ, Виокурова ЛВ, Гриневич ВБ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Израйлов РЕ, Коробка ВЛ, Котив БН, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лядов ВК, Никольская КА, Осипенко МФ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):13–26. doi: 10.26442/terarkh201890813-26. [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alikhanov RB, Bakulin IG, Bakulina NV, Baranovskiy AY, Beloborodova EV, Belousova EA, Voskanyan SE, Vinokurova LV, Grinevich VB, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Izrailov RE, Korobka VL, Kotiv BN, Kokhanenko NY, Kucheryavy YuA, Livzan MA, Lyadov VK, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Pasechnikov VD, Plotnikova EY, Sablin OA, Simanenko VI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. Russian consensus on exo- and endocrine pancreatic insufficiency after surgical treatment. *Therapeutic Archive = Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):13–26. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890813-26.]
36. Erchinger F, Engjom T, Dimcevski G, Drewes AM, Olesen SS, Vujasinovic M, Löhr JM, Nøjgaard C, Novovic S, Laukkanen J, Parhiala M, Björn L, Waage A, Hauge T, Pukitis A, Ozola-Zalite I, Kalaitzakis E, Okhlobystin A, Barauskas G, Eva Efsen D, Tjora E; Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis – Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatology*. 2022;22(3):374–380. doi: 10.1016/j.pan.2022.02.003.
37. Borowitz D, Konstan MW, O'Rourke A, Cohen M, Hendeles L, Murray FT. Coefficients of



- fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(1):47–52. doi: 10.5863/1551-6776-12.1.47.
38. Rose SD, MacDonald RJ. Evolutionary silencing of the human elastase I gene (ELA1). *Hum Mol Genet.* 1997;6(6):897–903. doi: 10.1093/hmg/6.6.897.
39. Weiss FU, Budde C, Lerch MM. Specificity of a Polyclonal Fecal Elastase ELISA for CELA3. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159363. doi: 10.1371/journal.pone.0159363.
40. DiMagno MJ. Pancreatic Function Tests. In: Johnson LR, Alpers D, Barrett K, Carethers JM, Feldman M, Gores GJ, Grand RJ, Kagnoff MF, Liddle RA, Lu S, Madara JL, Mansbach II CM, Margulis AR, Williams JA, Wilmore DW, Wood JD, editors. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 1st ed. Elsevier Science; 2004. p. 76–77.
41. Малых МВ, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Кирюкова МА, Бордин ДС. Диагностика функциональной недостаточности поджелудочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(4):52–61. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61. [Malykh MV, Dubtsova EA, Vinokurova LV, Kiryukova MA, Bordin DS. [Diagnosis of the Pancreatic Functional Insufficiency]. *Effektivnaya Farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2021;17(4):52–61. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-52-61.]
42. Дроздов ВН, Винокурова ЛВ, Невмержитский ВИ, Чернышова ИВ, Березина ОИ. Современные методы исследования и медикаментозная коррекция нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Лечащий врач. 2009;(7):10–13. [Drozдов VN, Vinokurova LV, Nevmerzhit'sky VI, Chernyshova IV, Berezina OI. [Modern diagnostics and medical treatment of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis]. *Lechaschi Vrach* [Consulting Physician]. 2009;(7):10–13. Russian.]

Early diagnosis of chronic pancreatitis

I.E. Khatkov^{1,2} • E.Yu. Tyulyaeva³ • K.A. Lesko¹ • E.A. Dubtsova¹ • D.S. Bordin^{1,2,4} • M.A. Kiriukova¹ • M.V. Malykh¹ • L.V. Vinokurova¹

Chronic pancreatitis is one of the most challenging disorders from the perspective of its early diagnosis and effective treatment. Within the last decade, the diagnosis of “early chronic pancreatitis” has been firmly introduced into the practice of gastroenterology. The delineation of this form as an initial stage of chronic pancreatitis is based on the need in early and effective treatment that could cease the progression of the disease and reduce the possibility of its complications.

The diagnostic criteria of chronic pancreatitis have been described in details in the literature; however, specifics of the diagnosis in its early stage have been scarcely highlighted. Chronic pancreatitis is commonly diagnosed with a number of imaging techniques (they can show abnormalities in morphology of the pancreas), as well as laboratory tests (showing functional organ deficit). However, morphological and imaging techniques are insufficient for the diagnosis of the early chronic pancreatitis. A new integral strategy towards early diagnosis seems necessary, that would consider not only the morphology, but also potential etiology,

risk factors of the disease and its complications in patients with suspected chronic pancreatitis.

The review of the literature presents the definition of the early pancreatitis and discusses the potential of imaging techniques and functional tests in its diagnosis. An adequate strategy for the diagnosis of the early pancreatitis is formulated, based on an individual patient characteristic with suspected early chronic pancreatitis, namely, risk factors, clinical manifestations, imaging results and serological biomarkers.

Key words: early pancreatitis, classification, diagnostics, fibrosis, treatment

For citation: Khatkov IE, Tyulyaeva EYu, Lesko KA, Dubtsova EA, Bordin DS, Kiriukova MA, Malykh MV, Vinokurova LV. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):349–356. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049.

Received 3 November 2022; revised 13 December 2022; accepted 18 December 2022; published online 27 December 2022

Funding

The paper has been written within the healthcare research project “Assessment of pancreatic fibrosis as a prognostic factor for the disease course” (Agreement # 2412-21/22 from 21.03.2022).

Conflict of interests

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

Authors' contributions

I.E. Khatkov, the paper concept, approval of the final version of the manuscript; E.Yu. Tyulyaeva, the literature search and analysis, text writing; K.A. Lesko, the paper concept, literature search and analysis, text writing; E.A. Dubtsova, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.S. Bordin, the paper concept, text editing, approval of the final version of the manuscript; M.A. Kiriukova, literature search and analysis, text writing; M.V. Malykh, literature search and analysis, text writing; L.V. Vinokurova, the paper concept, text editing, approval of the final version of 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.

Igor E. Khatkov – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; Head of Chair of Faculty Surgery No. 2²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>. E-mail: i.hatkov@mknc.ru

Elena Yu. Tyulyaeva – Gastroenterologist¹

✉ Ul. Sosnovaya 5, Kotelniki, Moscow Region, 140055, Russian Federation. Tel.: +7 (963) 699 43 37. E-mail: elena_tyulyaeva16@mail.ru

Konstantin A. Lesko – MD, PhD, Radiologist, Roentgenology Unit, Department of Radiological Methods of Diagnostics and Treatment¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9814-0172>. E-mail: k.lesko@mknc.ru

Elena A. Dubtsova – MD, PhD, Head of Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-7505>. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

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 General Practice and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>. E-mail: dbordin@mail.ru

Mariia A. Kiriukova – Junior Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-3826>. E-mail: m.kirukova@mknc.ru

Marina V. Malykh – Junior Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2480-5191>. E-mail: m.malykh@mknc.ru

Ludmila V. Vinokurova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pancreas and Biliary Tract Pathology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-4681>. E-mail: l.vinokurova@mknc.ru

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

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

³ MEDSI; ul. Sosnovaya 5, Kotelniki, Moscow Region, 140055, Russian Federation

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



Обзор

Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике?

Хомерики Н.М.¹ • Хомерики С.Г.²

Хомерики Наталья Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 530 30 18.
E-mail: nataliakhomeriki@gmail.com

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением патоморфологии².
E-mail: xomerp@mail.ru

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

² ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗМ»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86–6, Российская Федерация

В обзоре приведены данные о негативном влиянии на здоровье длительного и ненадлежащего применения ингибиторов протонной помпы (ИПП). С момента появления ИПП в конце 1980-х гг. их использование во всем мире неуклонно растет. Однако число назначений ИПП без четких показаний составляет до 70% случаев. Ненадлежащий прием ИПП (вразрез с клиническими рекомендациями) приводит к увеличению риска развития нежелательных явлений, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Длительное (более 8 недель) применение ИПП повышает риск остеопоротических переломов, приводит к развитию инфекции *Clostridioides difficile* и изменению микробиоты организма, вызывает внебольничную пневмонию, возникновение дефицита витамина В₁₂, заболевание почек, деменцию, повышает риск развития рака желудка и др. Большинство потенциальных побочных эффектов ИПП – следствие гипохлоргидрии и рефлюксной гипергастринемии. Главным принципом безопасности ИПП считается соблюдение коротких сроков их применения в минимально эффективных дозах. Рациональные подходы к безопасной и эффективной терапии ИПП опираются на доказательную базу

депресскрайбинга при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и включают снижение дозы препарата или использование терапии «по требованию» после завершения курса лечения по конкретному показанию, либо прекращение приема препарата у пациентов с отсутствием адекватных показаний к лечению ИПП. Повышение осведомленности медработников и пациентов о правильном использовании ИПП и знание о побочных эффектах терапии позволят оптимизировать применение данных препаратов в реальной врачебной практике.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, побочные эффекты, гипохлоргидрия, гипергастринемия, рак желудка, депрескрайбинг

Для цитирования: Хомерики НМ, Хомерики СГ. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? Альманах клинической медицины. 2022;50(6):357–366. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-051.

Поступила 31.10.2022; доработана 12.12.2022; принята к публикации 19.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) входят в число наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Их внедрение в клиническую практику произвело революцию в лечении кислотозависимых заболеваний, а их открытие считается одним из самых весомых достижений в гастроэнтерологии прошлого века. Первый ИПП омепразол синтезирован в 1979 г. в Швеции компанией «Астра Зенека» и представлен под торговым

наименованием «Лосек» в 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме. Конгресс признал ИПП основной группой кислотоконтролирующих лекарственных средств. Сегодня в мире разрешены к применению шесть ИПП: омепразол, эзомепразол, лансопразол, декслансопразол, пантопразол и рабепразол. Помимо оригинальных препаратов на российском фармацевтическом рынке присутствует множество дженерических. Все они имеют одинаковый



механизм действия, хотя и незначительно различаются в отношении метаболизма и по фармакокинетическим свойствам. Все препараты этой группы ингибируют протонный насос (H^+/K^+ -АТФаза) в париетальных клетках желудка, снижая таким образом секрецию кислоты и вызывая глубокую гипохлоргидрию.

Определены научно обоснованные показания к применению ИПП, признанные многими научными сообществами. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило ИПП для лечения различных состояний, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), язву двенадцатиперстной кишки или желудка, инфекцию *Helicobacter pylori* и синдром Золлингера – Эллисона, а также для профилактики поражений желудочно-кишечного тракта, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), у пациентов из группы риска (в возрасте > 65 лет, с язвой желудочно-кишечного тракта в анамнезе или с сопутствующей терапией антиагрегантами, антикоагулянтами или кортикостероидами) [1].

Однако, несмотря на научно обоснованные показания к применению ИПП, число их назначений без четких показаний составляет до 70% случаев. Основными поводами для неправильного использования ИПП служат профилактика гастродуоденальных язв у пациентов без факторов риска развития осложнений, профилактика стрессовых язв, прием кортикостероидных препаратов, антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов без риска поражения желудка, чрезмерное лечение функциональной диспепсии [2]. Оценка целесообразности длительного применения ИПП (> 8 недель) показала, что 40% амбулаторных пациентов использовали препараты этой группы без показаний, и это свидетельствует о недостаточном внимании к рекомендациям. Самые высокие показатели несоответствия наблюдались при лечении диспепсии (83,3%) и антикоагулянтной терапии (100%) [3].

С момента появления ИПП на рынке в конце 1980-х гг. их использование во многих странах значительно выросло. В 2015 г. во Франции ИПП применяла почти треть взрослого населения, то есть 15 млн, 7 млн из которых – впервые. Показанием к терапии ИПП в этой группе в 53% случаев было применение НПВП, при этом 79,7% пациентов не имели факторов риска

развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [2]. В обзоре, посвященном 25-летию использованию ИПП в клинической практике, отмечено, что количество назначений ИПП в этот период росло линейно без расширения показаний к применению. В частности, только в Германии в 2014 г. прописано 3,475 млрд суточных доз ИПП. По мнению авторов обзора, такое огромное количество ежедневно прописываемых ИПП должно настораживать и указывает на необходимость критического анализа спектра показаний к терапии ИПП с учетом их побочных эффектов [4].

В целом считается, что ИПП имеют мало побочных эффектов и хорошо переносятся. При кратковременном применении ИПП – не более двух недель в небольших дозировках – пациенты испытывают такие симптомы, как метеоризм, легкую диарею, неврологические проявления в виде головной боли и головокружения. Эти симптомы встречаются редко, быстро проходят самостоятельно и не становятся предметом внимания врачей. Однако большинство пациентов остаются на длительном приеме ИПП, часто на неопределенный срок. Исследования показали: после начала приема ИПП в больнице более 50% пациентов продолжают их принимать в течение 3–6 месяцев после выписки даже в отсутствие показаний, возможно, из-за опасения, что симптомы повторятся после отмены [5]. Таким образом, использование ИПП возрастает как в стационарных условиях, так и в амбулаторном режиме. А вместе с этим увеличивается число сообщений о побочных эффектах ИПП, включая поражения почек, печени, сердечно-сосудистые заболевания, слабоумие, нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, восприимчивость к респираторным и желудочно-кишечным инфекциям, нарушение всасывания питательных веществ (рис. 1) [6, 7]. Серьезную озабоченность вызывает неправильное использование ИПП, особенно у пожилых людей, которые часто страдают множественными сопутствующими заболеваниями и принимают несколько лекарств. Эта когорта пациентов подвержена повышенному риску долгосрочных побочных эффектов, обусловленных действием самих ИПП, а также их взаимодействием с другими лекарственными средствами [8].

Большинство побочных эффектов ИПП представляют собой результат прямого и сильного подавления продукции хлористоводородной кислоты париетальными клетками желудка, возникновения гипохлоргидрии и рефлюксной гипергастринемии.



Изменения слизистой оболочки желудка и повышение риска рака желудка при длительном приеме ингибиторов протонной помпы

Хроническое подавление кислотности, вызванное ИПП, приводит к повышению pH желудка и стимулирует вырабатывающие гастрин G-клетки в антральном отделе желудка (рис. 2). Высокий уровень гастрина индуцирует гиперплазию гистаминпродуцирующих энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток, которая предшествует развитию карциноидных опухолей. Недлительное лечение утвержденными суточными дозами ИПП приводит к легкой гипергастринемии [9]. Ряд исследований не выявил четкой связи между длительным применением ИПП и развитием нейроэндокринных опухолей. Но во всех них отмечено развитие диффузной или очаговой микронодулярной гиперплазии ECL-клеток вследствие повышения уровня гастрина [10].

Длительное применение ИПП вызывает такие гистопатологические изменения слизистой оболочки желудка, как гиперплазия париетальных клеток с выпячиванием их в просвет железы, кистозная дилатация фундальных желез и гиперплазия фовеолярного эпителия (рис. 3). При эндоскопическом исследовании эти изменения выявляются в виде полипов фундальных желез (рис. 4), гиперпластических полипов, множественных приподнятых поражений, булыжноподобной слизистой оболочки [11]. Клиницисты не всегда уделяют должное внимание этой проблеме. Вместе с тем установить клиническую значимость данных поражений можно только на основании результатов долгосрочных проспективных исследований [12].

Связь между постоянным использованием ИПП и риском рака желудка обсуждается на протяжении ряда лет, и исследований в этой области достаточно. Анализ данных двух крупных наблюдательных исследований с общим числом участников более 760 тыс. подтвердил, что постоянное использование ИПП сопряжено с увеличением риска развития рака желудка. Более того, применение ИПП – независимый фактор риска рака желудка, и этот риск возрастает по мере увеличения сроков их приема [13]. В 2005–2012 гг. в Швеции проведено открытое популяционное исследование для оценки риска развития рака желудка, связанного с длительным применением ИПП (как минимум 180 дней). В группе сравнения были пациенты, которые принимали блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов по тем



Рис. 1. Побочные эффекты длительного применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) (модифицированная схема M. Yibirin и соавт. [6])

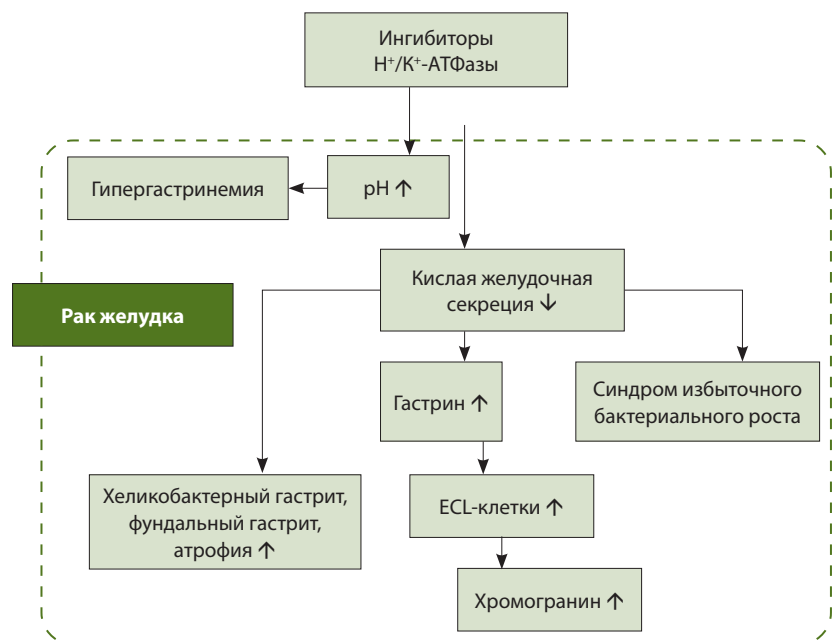


Рис. 2. Биологический механизм действия ингибиторов протонной помпы (ИПП) (модифицированная схема T.N. Poly и соавт. [9])

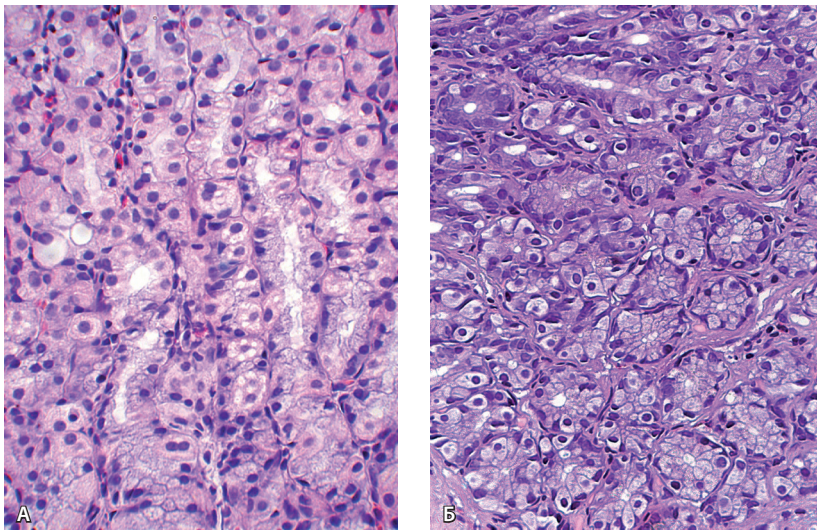


Рис. 3. Гастропатия, индуцированная приемом ингибиторов протонной помпы: дистрофия и вакуолизация париетальных клеток в главных железах желудка (А), гиперплазия нейроэндокринных клеток и участки пилорической метаплазии в главных железах желудка (Б). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 500$ (из личного архива С.Г. Хомерики)

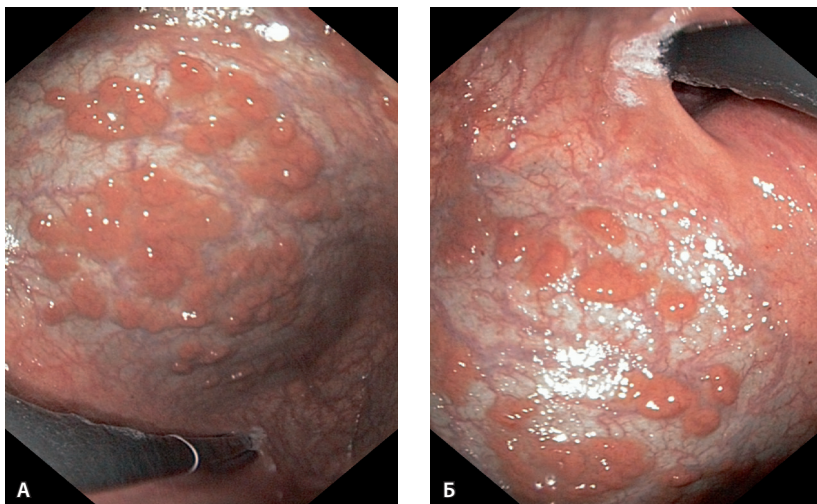


Рис. 4. Полипы фундальных желез: А – на фоне длительного (2,5 года) приема ингибиторов протонной помпы; Б – сохраняющиеся через 3 года после отмены приема ингибиторов протонной помпы (из личного архива Н.М. Хомерики)

же показаниям. Среди 797 067 человек, находящихся на постоянной терапии ИПП, индекс заболевания раком желудка увеличился втрое во всех возрастных группах у обоих полов, но особенно повысился среди возрастной группы моложе 40 лет. Ассоциация была одинаковой для развития рака как кардиального отдела желудка, так и других его отделов. В группе пациентов, принимавших блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, риски рака выявлены не были. Данные

этого исследования свидетельствуют о том, что долгосрочное использование ИПП может быть независимым фактором риска рака желудка. Это бросает вызов длительному применению ИПП, особенно если нет показаний для их назначения [14].

Корейские ученые провели интересное популяционное исследование, в рамках которого оценивали риск развития рака желудка среди принимавших ИПП после эрадикации *H. pylori*. Оказалось, что у таких пациентов частота рака желудка была в значительной степени связана с использованием ИПП в течение 180 дней по сравнению с группой, принимавшей не ИПП, а другие препараты. Авторы сделали следующие выводы: развитие рака связано с продолжительностью использования ИПП и не зависит от эрадикации *H. pylori*; в регионах с высоким риском развития рака желудка следует с осторожностью назначать длительное применение ИПП [15].

Данные о том, что ИПП увеличивают риск рака желудка, продолжают обсуждаться. Именно поэтому весьма актуальными и значимыми для клинициста представляются результаты обновленного в 2022 г. метаанализа эпидемиологических исследований, убедительно подтвердивших высокий риск развития рака среди принимающих ИПП (относительный риск 1,80, 95% доверительный интервал 1,46–2,22, $p < 0,001$) по сравнению с теми, кто не принимает препараты этой группы [9].

Среди наиболее значимых биологических факторов, объясняющих связь между использованием ИПП и раком желудка, выделяют гипергастринемию и гиперплазию ECL-клеток, обусловленные уменьшением выработки соляной кислоты на фоне блокады H^+/K^+ -АТФазы париетальных клеток [16].

Данные о связи длительного приема ИПП с другими опухолями желудочно-кишечного тракта неоднозначны. Не установлено статистически значимых ассоциаций между использованием ИПП и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [17] и колоректального рака [18], но в отношении рака поджелудочной железы такая связь обнаружена [19].

Ингибиторы протонной помпы и кишечные инфекции

Одна из основных функций кислоты в желудке – защита от желудочно-кишечных инфекций. У пациентов, получающих длительную терапию ИПП, развиваются выраженные изменения в кишечном микробиоме, характеризующиеся

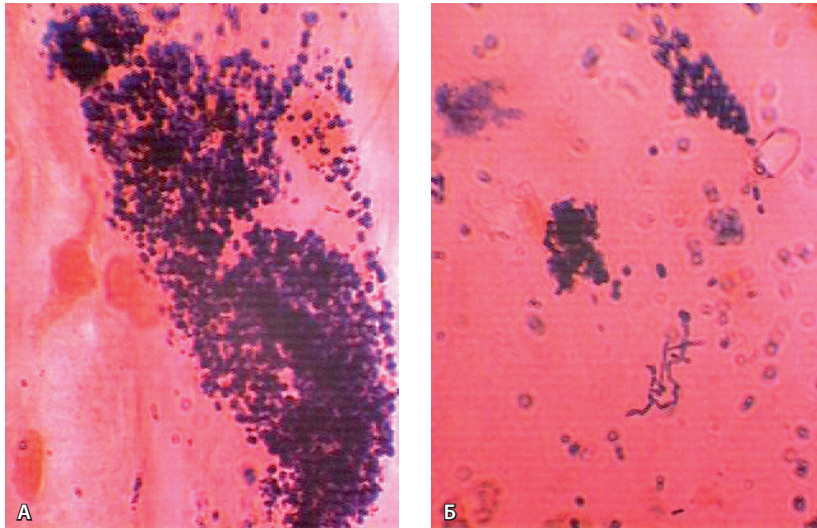


Рис. 5. Дрожжеподобные грибы (А) и псевдомицелий *Candida albicans* (Б) в желудочной слизи на фоне приема ингибиторов протонной помпы. Окраска по Граму; $\times 1200$ (из личного архива С.Г. Хомерики)

отклонением от его нормального состава, повышенным ростом в дистальных отделах кишечника представителей флоры верхних ее отделов. На фоне гипохлоргидрии повышается возможность развития кишечных инфекций, вызванных *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* или *Escherichia coli* [20], а также активизируется грибковая флора [21] (рис. 5).

Микробные изменения в кишечнике, связанные с использованием ИПП, значительно более выражены, чем при применении антибиотиков или других широко используемых лекарств [22]. Даже при кратковременной терапии омепразолом наблюдается избыточный бактериальный рост в желудке и двенадцатиперстной кишке [23]. Имеется четкая связь между антисекреторной терапией и развитием инфекции *Clostridioides difficile*, так как кислотоподавляющая терапия способствует выживанию и росту вегетативной *C. difficile*, увеличивая вероятность инфекции [24]. Анализ данных 8 систематических обзоров и метаанализов, опубликованных за период с 2000 по 2020 г., показал наличие статистически значимой связи между ИПП и инфекцией *C. difficile* [25]. В 2012 г. FDA выпустило предупреждение в отношении использования ИПП и риска развития инфекции *C. difficile* (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>). Однако современные знания о микробных изменениях, предшествующих

манифестации инфекции *C. difficile*, очень ограничены. Предположительно, изменения в микробиоме кишечника, связанные с ИПП, могут создавать нишу, которая способствует прорастанию и активизации *C. difficile* [12].

Нежелательные явления, развившиеся на фоне терапии ИПП, можно классифицировать в зависимости от наличия/отсутствия связи с подавлением выделения желудочного сока. При уменьшении кислотности желудочного сока снижается рН-зависимая абсорбция кальция, магния, железа и витамина B_{12} , возникают симптомы, характерные для недостатка этих элементов. Примерами исходов применения ИПП, не связанных с подавлением кислотности, служат аллергические реакции, лекарственные взаимодействия, острый интерстициальный нефрит, развитие пневмонии, хроническое заболевание почек [26], неблагоприятные сердечно-сосудистые события, деменция, риск развития сахарного диабета 2-го типа [27], повышенный риск ревматоидного артрита у женщин [28] и др. Вместе с тем наиболее вероятным объяснением повышенного риска респираторных инфекций представляется индуцированная ИПП гипохлоргидрия, которая приводит к аспирации желудочного содержимого, что увеличивает бактериальную колонизацию легких с последующим развитием пневмонии [7].

Лекарственные взаимодействия

При назначении ИПП следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными препаратами, что особенно актуально для пожилых пациентов, у которых распространена полипрагмазия [8]. Лекарственные взаимодействия обусловлены особенностями метаболизма ИПП. Все ИПП метаболизируются в печени с участием различных изоформ цитохрома P450. Ряд исследований показал, что омепразол обладает значительным потенциалом взаимодействия с лекарственными средствами, поскольку он имеет высокое сродство к CYP2C19 и более низкое сродство к CYP3A4. Препараты, которые часто применяются во врачебной практике и метаболизируются теми же изоформами цитохрома P450 печени, следует осторожно назначать с ИПП. К таким препаратам относятся антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (например, фенитоин, мефенитоин, диазепам, флуниотразепам, фенобарбитал), определенные антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, амитриптилин и др.), а также некоторые другие лекарства



(пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон и циклофосфамид) [29].

Данные относительно сочетанного применения ИПП (в частности омепразола) и клопидогрела противоречивы. Клопидогрел – пролекарство, которое, как и ИПП, подвергается метаболизму в печени до своей активной формы с участием изофермента CYP2C19 (CYP3A4). Конкурентное ингибирование неблагоприятно сказывается на взаимодействии ИПП и клопидогрела и снижает антитромботическую активность последнего, что увеличивает частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбозов стентов и приводит к замедлению реваскуляризации. Однако комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом и ИПП уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений. А следовательно, пациентам с кислотозависимыми заболеваниями и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений целесообразно продолжить прием ИПП одновременно с клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой [30].

Сообщения, посвященные нежелательным проявлениям со стороны различных систем организма на фоне терапии ИПП, публикуются регулярно. Чрезмерное применение ИПП и использование их не по показаниям отражает всеобщую тенденцию. В частности, практикуется назначение ИПП при первом обращении пациентов с симптомами диспепсии (изжоги, дискомфорта и болей в эпигастральной области). Быстрое облегчение симптомов в дальнейшем может привести к хронизации болезни и новым более частым обострениям. Снижение кислотности при наличии инфекции *H. pylori* способствует распространению этого микроорганизма из антрального в другие отделы желудка с вовлечением их в воспалительный процесс [31]. А изменение топографии гастрита и развитие атрофии слизистой оболочки сопряжены с риском рака желудка, о чем было сказано ранее.

Как показывает личный опыт, во всех случаях назначения НПВП специалисты любого профиля, включая врачей общей практики, рекомендуют ИПП для профилактики гастропатий. Развитие гастропатий – запрограммированный фармакологический эффект НПВП [32]. Гастротоксичность НПВП зависит от селективности в отношении фермента циклооксигеназы, а также от наличия у пациентов факторов риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [29]. К таким факторам риска помимо возраста относятся использование одновременно

нескольких НПВП, особенно в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, сопутствующее применение костикостероидов (классический вариант при ревматоидном артрите), употребление алкоголя, курение [33]. Пациенты с множественными факторами риска и осложненной язвой в анамнезе имеют высокий риск развития осложнений, и в таких случаях назначение ИПП уместно [31]. Однако в отсутствие факторов риска – бесполезно.

Особенности лечения инфекции *Helicobacter pylori* при атрофических гастритах с гипохлоргидрией и ахлоргидрией

При атрофических фундальных гастритах с секреторной недостаточностью использование ИПП в сочетании с антибиотиками не может быть таким же, как при гастритах с нормальным кислотообразованием в желудке [34]. Тройная терапия с ИПП не является золотым стандартом для всех больных, тем не менее на практике мы встречаемся повсеместно с ее использованием у пациентов с отсутствием кислоты в желудке. В случаях атрофического гастрита с гипохлоргидрией и ахлоргидрией целесообразно использовать тройную терапию на основе висмута без ИПП: висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в сутки или 240 мг 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки), джозамицином (1000 мг 2 раза в сутки) или метронидазолом (750 мг 2 раза в сутки) продолжительностью 10–14 дней [35].

Сочетание препаратов висмута с ИПП применяется как в схемах эрадикации *H. pylori*, так и в лечении *H. pylori*-негативных гастритов (после успешной эрадикации *H. pylori* или в случае ее отсутствия изначально). В условиях роста резистентности *H. pylori* к антибиотикам добавление соединений висмута к тройной терапии рекомендуется как терапия первой линии [36]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было показано, что противомикробное действие висмута в кислой среде желудка развивается быстро, так как при взаимодействии висмута с желудочной кислотой образуется наиболее активное соединение – оксихлорид висмута. В этой связи для временного закисления желудка может оказаться целесообразным применять соли висмута с лимонной кислотой, яблочной кислотой или даже с Coca-Cola [32]. Логично предположить, что ингибирование кислоты должно снизить эффективность терапии висмутом.



Однако клинически была доказана эффективность комбинации висмута с противосекреторным препаратом (ранитидина висмута цитрат) как противоязвенного и антихеликобактерного препарата [37]. Препараты висмута обладают уникальными механизмами множественного действия против *H. pylori*, но их природа пока неясна. В одном из исследований установлено, что висмут (в составе металлопрепарата) выполняет свою роль через связывание и нарушение функции ключевых белков/ферментов. Описаны механизмы поглощения соединения висмута клетками млекопитающих и бактериями путем пассивного транспорта металлопрепарата, с последующим связыванием и выведением из клетки с помощью глутатиона. Этим объясняется «секрет» высокой селективности препаратов висмута против патогенов, «обедненных глутатионом», включая *H. pylori* [38].

Помимо использования в схемах эрадикации *H. pylori*, препараты висмута назначаются в сочетании с ИПП при лечении различных поражений слизистой оболочки желудка – начиная с поверхностных гастритов до эрозивно-язвенных поражений, включая НПВП-гастропатии. Цитопротективные свойства висмута напрямую зависят от присутствия кислоты в просвете желудка. Только в кислой среде, при $\text{pH} < 5$ в желудке образуются преципитаты оксихлорида и цитрата, которые взаимодействуют с белками в местах повреждения слизистой оболочки, образуя подобие пленки, идентичной пристеночной слизи [39]. Мы провели исследования по растворимости и седиментации препаратов висмута при различных значениях pH . Оказалось, что наибольшая устойчивость суспензии солей висмута к осаждению наблюдается в области pH 3 и ниже. При увеличении pH более 4 седиментация частиц висмута возрастает, что говорит об укрупнении их размеров и снижении контактной поверхности. Таким образом, при возрастании pH среды эффективность препаратов висмута снижается. Это следует учитывать при их одновременном приеме с повышающими pH желудка продуктами питания или препаратами (блокаторы протонной помпы, H_2 -блокаторы) [40].

Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы

Накопившиеся сведения о побочных эффектах при длительном применении ИПП ставят перед клиницистами четкую задачу назначения препаратов по возможности в низких дозировках

и короткими курсами. Депрескрайбингом (от англ. deprescribing) называют плановый и контролируемый процесс снижения дозы или прекращения приема лекарственного средства, которое потенциально может причинить вред пациенту и/или не приносит ему пользы. Цель депрескрайбинга – снизить лекарственную нагрузку и сохранить или улучшить качество жизни больного [41].

Первые национальные алгоритмы депрескрайбинга ИПП при ГЭРБ разработаны в Австралии [42] и Канаде [41]. ГЭРБ – одно из главных заболеваний, при котором пациентам приходится применять ИПП длительно, а при тяжелых формах порой пожизненно. ИПП в виде 8-недельного курса считается терапией выбора для облегчения симптомов и заживления эрозивного эзофагита [43]. Однако при легких формах эзофагита и при эндоскопически негативной форме ГЭРБ достаточно более короткого – 4-недельного – периода приема [41]. Традиционные ИПП следует принимать за 30–60 минут до еды. Лечение ИПП рекомендуется начинать с частотой 1 раз в день перед первым приемом пищи. Поддерживающую терапию ИПП следует назначать больным ГЭРБ, у которых после курса лечения ИПП сохраняются симптомы, и больным с осложнениями, включая эрозивный гастрит и пищевод Барретта [41]. Пациентам, которым требуется длительная поддерживающая терапия, ИПП нужно назначать в минимально эффективной дозе, в том числе по требованию или прерывистыми курсами. Согласно канадским алгоритмам [41] депрескрайбинг ИПП может включать в себя прекращение приема препарата (отмену), снижение дозы, а также переход на класс ниже («шаг ниже»), то есть замену на блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов.

Рациональное использование ИПП предполагает регулярное обследование пациентов, принимающих эти препараты для лечения ГЭРБ, с целью уменьшения дозы или прекращения их приема, если симптомы хорошо контролируются, особенно при неосложненном течении заболевания. Рекомендации Канадской ассоциации гастроэнтерологов призывают врачей даже в случае наличия желудочно-кишечных симптомов хотя бы 1 раз в год предпринимать попытки прекратить прием либо уменьшить дозу ИПП, тем самым предостерегая от поддержки практики длительной терапии ИПП [41]. Однако, чтобы не навредить пациенту с осложненной формой ГЭРБ, с пищеводом Барретта, решение



о длительности поддерживающей терапии ГЭРБ и об ее отмене должно приниматься индивидуально и взвешенно.

Заключение

Накопленный нами клинический опыт и критический анализ обширных литературных данных, посвященных лечебному применению ИПП, подводят нас к осознанию насущной необходимости оптимизации использования этих эффективных, но далеко не безопасных лекарственных средств. Достичь этого можно только путем

регулярного повышения осведомленности медицинских работников о передовых практических рекомендациях по использованию ИПП и обучения пациентов тонкостям рациональных подходов к безопасной и эффективной терапии ИПП. Эти подходы опираются на доказательную базу депрескрайбинга при ГЭРБ и включают снижение дозы препарата или использование терапии «по требованию» после завершения курса лечения по конкретному показанию, либо прекращение приема препарата в случае отсутствия адекватных показаний к лечению ИПП. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора 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. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27–37. doi: 10.5009/gnl15502.
2. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchesner J, Rouby F, Dumarcet N, Zureik M, Dray-Spira R. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(3):449–457. doi: 10.1007/s00228-019-02810-1.
3. Giannini EG, Crespi M, Djahandideh A, Demarzo MG, Moscatelli A, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, Plaz Torres MC, Zentilin P, Savarino V. Appropriateness of proton pump inhibitors treatment in clinical practice: Prospective evaluation in outpatients and perspective assessment of drug optimisation. *Dig Liver Dis*. 2020;52(8):862–868. doi: 10.1016/j.dld.2020.05.005.
4. Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(27–28):477–483. doi: 10.3238/arztebl.2016.0477.
5. Stojaković N, Golić Jelić A, Stoisavljević Šatara S, Bednarčuk N, Stojiljković MP, Škrbić R. Characteristics and patterns of proton pump inhibitors prescribing at the primary health care. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1622. doi: 10.3390/medicina58111622.
6. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759.
7. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(2):114–121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
8. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273–297. doi: 10.1177/2042098617715381.
9. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YJ. Proton pump inhibitor use and risk of gastric cancer: Current evidence from epidemiological studies and critical appraisal. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3052. doi: 10.3390/cancers14133052.
10. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD010623. doi: 10.1002/14651858.CD010623.pub2.
11. Kim GH. Proton pump inhibitor-related gastric mucosal changes. *Gut Liver*. 2021;15(5):646–652. doi: 10.5009/gnl20036.
12. Macke L, Schulz C, Koletzko L, Malferttheiner P. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):505–526. doi: 10.1111/apt.15604.
13. Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The safety of long-term daily usage of a proton pump inhibitor: A literature review. *Cureus*. 2019;11(9):e5563. doi: 10.7759/cureus.5563.
14. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017739.
15. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, Kim Y, Yoo JJ, Seo WW, Lee HS, Shin WG. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut*. 2021;70(11):2066–2075. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323845.
16. Waldum HL, Sørdal Ø, Fossmark R. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer – clinical consequences. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):639–642. doi: 10.1080/00365521.2018.1450442.
17. Kim S, Jeong S, Park SJ, Chang J, Choi S, Cho Y, Ahn JC, Lee G, Son JS, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and risk of hepatocellular carcinoma: A Korean nationally representative cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(10):2865. doi: 10.3390/jcm11102865.
18. Abrahimi D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of colorectal cancer. *Gut*. 2022;71(1):111–118. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325096.
19. Hwang IC, Chang J, Park SM. Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: A Korean nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203918. doi: 10.1371/journal.pone.0203918.



20. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2047–2056. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x.
21. Хомерики СГ. Стандартная антихеликобактерная терапия приводит к активизации транзиторной грибковой флоры в желудочной слизи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;(5):16–20. [Khomeriki SG. [Standard therapeutic regimens in *H. pylori* infection leads to activation of transitory fungal flora in gastric mucus]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;(5):16–20. Russian.]
22. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar EF, Jankipersadsing SA, Cenit MC, Harmsen HJ, Dijkstra G, Franke L, Xavier RJ, Jonkers D, Wijmenga C, Weersma RK, Zhernakova A. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016;65(5):740–748. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
23. Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):379–388. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00888.x.
24. Wetzel D, McBride SM. The impact of pH on *Clostridioides difficile* sporulation and physiology. *Appl Environ Microbiol*. 2020;86(4):e02706–e02719. doi: 10.1128/AEM.02706-19.
25. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The positive association between proton pump inhibitors and *Clostridium Difficile* infection. *Innov Pharm*. 2021;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. doi: 10.24926/iip.v12i1.3439.
26. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton pump inhibitors and the kidney: Implications of current evidence for clinical practice and when and how to deprescribe. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(4):497–507. doi: 10.1053/ajkd.2019.07.012.
27. Yuan J, He Q, Nguyen LH, Wong MCS, Huang J, Yu Y, Xia B, Tang Y, He Y, Zhang C. Regular use of proton pump inhibitors and risk of type 2 diabetes: results from three prospective cohort studies. *Gut*. 2021;70(6):1070–1077. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322557.
28. Yuan J, Zhang C, Sparks JA, Malspeis S, Tsoi KK, Kim JH, Fisher BA, Gao F, Sumerlin T, Liu Y, Liu Y, Pan Y, He Y, Sung JJY. Regular use of proton pump inhibitor and risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(3):449–458. doi: 10.1111/apt.15834.
29. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(8):509–533. doi: 10.2165/11531320-000000000-00000.
30. Hu W, Tong J, Kuang X, Chen W, Liu Z. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9638. doi: 10.1097/MD.00000000000009638.
31. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Gasbarrini A, Hunt RH, Leja M, O'Morain C, Rugge M, Suerbaum S, Tilg H, Sugano K, El-Omar EM; European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
32. Страчунский ЛС, Козлов СН. Нестероидные противовоспалительные средства: Методическое пособие. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия; 2008. 54 с. [Strachunsky LS, Kozlov SN. [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Methodological guide]. Smolensk: Smolensk State Medical Academy; 2008. 54 p. Russian.]
33. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115.
34. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(22):2373–2380. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373.
35. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ, Ардачская МД, Ахмедов ВА, Бордин ДС, Бурков СГ, Бутов МА, Голованова ЕВ, Голофеевский ВЮ, Гриневич 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, Мишушкин ОН, Низов АА, Орешко ЛС, Осипенко МФ, Пальцев АИ, Пасечников ВД, Радченко ВГ, Рустамов 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, Щербakov 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, Mayev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Paltsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenko 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*-associated diseases (VI Moscow agreement)]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. Russian.]
36. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Шентулин 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, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YK, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenko 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.]
37. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870–878. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311019.
38. Wang Y, Hu L, Xu F, Quan Q, Lai YT, Xia W, Yang Y, Chang YY, Yang X, Chai Z, Wang J, Chu IK, Li H, Sun H. Integrative approach for the analysis of the proteome-wide response to bismuth drugs in *Helicobacter pylori*. *Chem Sci*. 2017;8(6):4626–4633. doi: 10.1039/c7sc00766c.
39. Erenburg SB, Trubina SV, Yukhin YM, Sharafutdinov MR. Structural characteristics of amor-



- phous K-Bi citrate (De-Nol) and its aqueous solutions from EXAFS spectra. *J Inorg Biochem.* 2017;166:94–99. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.11.001.
40. Хомерики НМ, Морозов ИА. Особенности цитопroteкции в желудке и некоторые аспекты фармакологического действия препаратов висмута. *Медицинский Совет.* 2017;(11):112–119. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-112-119. [Khomeriki NM, Morozov IA. [Peculiarities of cytoprotection in the stomach and some aspects of pharmacological action of bismuth drugs]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(11):112–119. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2017-11-112-119.]
41. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghosian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017;63(5):354–364.
42. Ткачева ОН, Остроумова ОД, Котовская ЮВ, Переверзев АП, Краснов ГС. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая Фармакология и Терапия.* 2019;28(1):70–74. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74. [Tkacheva ON, Ostroumova OD, Kotoskaya YuV, Pereverzev AP, Krasnov GS. [Deprescribing of proton pump inhibitors in the elderly]. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2019;28(1):70–74. doi: 10.32756/0869-5490-2019-1-70-74.]
43. Ивашкин ВТ, Маев ВИ, Трухманов АС, Баранская ЕК, Дронова ОБ, Зайратьянц ОВ, Сайфутдинов РГ, Шептулин АА, Лапина ТЛ, Пирогов СС, Кучерявый ЮА, Сторонова ОА, Андреев ДН. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75–95. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95. [Ivashkin VT, Mayev VI, Trukhmanov AS, Baranskaya EK, Dronova OB, Zayratyants OV, Sayfutdinov RG, Sheptulin AA, Lapina TL, Pirogov SS, Kucheryavy YuA, Storonova OA, Andreyev DN. [Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(4):75–95. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.]

Is an optimization of the use of proton pump inhibitors feasible in the real world medical practice?

N.M. Khomeriki¹ • S.G. Khomeriki²

The review deals with the data on negative health impact of prolonged and inadequate use of proton pump inhibitors (PPI). Since their advent at the end of 1980s, their worldwide use has been continuously increasing. However, up to 70% of PPI use is not based on clear indications. Inadequate treatment with PPI not complying with clinical guidelines results in a higher risk of adverse events, especially in the elderly. Prolonged (more than 8 weeks) intake of PPI increases the risk of osteoporotic fractures, promotes *Clostridioides difficile* infection and gut microbiota abnormalities, community-acquired pneumonia, vitamin B₁₂ deficiency, renal disease, dementia, risk of gastric cancer, etc. Most potential side effects of PPI are the results of hypochlorhydria and reflex hypergastrinemia. The main safety principle for PPI is adherence to short duration of treatment and minimally effective doses. Rational strategies for safe and effective PPI treatment are supported by the evidence-based deprescribing in gastroesophageal reflux disease and include

dose tapering or therapy “as needed” after the treatment course for a specific indication has been finished, or stopping the treatment in patients with no adequate indications to PPI administration. Increased awareness of medical personnel and patients on the proper PPI use and their side effects would make it possible to optimize the use of these agents in the real world medical practice.

Key words: proton pump inhibitors, side effects, hypochlorhydria, hypergastrinemia, gastric cancer, deprescribing

For citation: Khomeriki NM, Khomeriki SG. Is an optimization of the use of proton pump inhibitors feasible in the real world medical practice? *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):357–366. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-051.

Received 31 October 2022; revised 12 December 2022; accepted 19 December 2022; published online 27 December 2022

Natalia M. Khomeriki – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 530 30 18.
E-mail: nataliakhomeriki@gmail.com

Sergey G. Khomeriki – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathomorphology².
E-mail: xomep@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both 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 Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; shosse Entuziastov 86–6, Moscow, 111123, Russian Federation



Обзор

Перспективы лечения глютен-ассоциированных заболеваний: о хлебе насущном, целиакии, белках глютена и не только...

Бакулин И.Г.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Семенова Е.А.¹ • Орешко Л.С.¹ • Серкова М.Ю.¹ • Ситкин С.И.^{1,2}

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-0998>
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: avalueva@mail.ru

Семенова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: kynardy@yandex.ru

Орешко Людмила Саварбековна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: oreshkol@yandex.ru

Серкова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-3131>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹, заведующий Научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики в перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: drsitkin@gmail.com

Безопасность питания во всем мире в значительной степени зависит от производства зерновых, которые выращиваются на 60% сельскохозяйственных угодий. Пшеница – основной продукт питания для миллионов людей, а также одна из трех зерновых культур (наряду с кукурузой и рисом), возделывание которых наиболее распространено в мире. Современная пшеница является продуктом генно-инженерных воздействий, направленных на повышение продуктивности, урожайности, квоты питательных веществ и продолжительности хранения, а также иммуногенных свойств. Но в то же время потребление глютена, богатого пролином и глутамином белка пшеницы, ржи и ячменя, способствует инициации глютен-зависимых заболеваний, таких как целиакия, аллергия на пшеницу, астма пекаря и зависимая от потребления пшеницы анафилаксия, вызванная физическими упражнениями. Заболевания данной группы излечимы при условии, что установлен правильный диагноз и внедрена строгая пожизненная безглютеновая диета. Постоянное подержание пациентами безглютеновой диеты сопряжено с рядом медицинских и парамедицинских трудностей, а уровень комплаентности

тех пациентов, кто ее придерживается, в целом не превышает 80%. В статье обсуждаются другие лечебные стратегии для улучшения питания людей с глютен-чувствительными заболеваниями, в частности, снижение иммуногенного содержания глютена в зерне, секвестрация глютена в просвете кишечника до его переваривания, предотвращение всасывания глютена и последующей активации иммунных клеток, использование ингибиторов тканевой транслутаминазы 2.

Ключевые слова: целиакия, злаковые культуры, пшеница, безглютеновая диета, глютен

Для цитирования: Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Семенова ЕА, Орешко ЛС, Серкова МЮ, Ситкин СИ. Перспективы лечения глютен-ассоциированных заболеваний: о хлебе насущном, целиакии, белках глютена и не только... Альманах клинической медицины. 2022;50(6):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-053.

Поступила 08.12.2022; доработана 21.12.2022; принята к публикации 26.12.2022; опубликована онлайн 28.12.2022

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация



Настоящий обзор имеет цель осветить роль хлебных зерновых культур в жизни человека, дать представление о причинах появления современного зерна с наилучшими вкусовыми и питательными качествами, охарактеризовать ценность пшеничного зерна для питания человека, указать на возможные заболевания, возникающие в связи с изменением состава современных пшеничных зерен, и продемонстрировать новые терапевтические подходы к решению проблем со здоровьем, связанных с потреблением глютена, содержащегося в пшенице.

О хлебе насущном

*На солнце утреннем пшеница золотая
Тихонько греется, росой еще сверкая.*
Paul Verlaine,
сборник *La Bonne Chanson*, 1870 г.,
пер. Ф. Сологуб

В жизни современного человека хлеб играет значительную роль. Доля хлебобулочных изделий в рационе зависит от привычек индивида, а также от экономических и социальных возможностей покупателя. В большинстве развитых стран мира уровень потребления хлеба составляет 20–25% от общей массы потребляемой пищи. За счет употребления 250–300 г хлебобулочных изделий (хлеб, крупы, макаронные изделия) дневная потребность человека в пище удовлетворяется на 1/3, в жизненной энергии – на 30–50%, в витаминах группы В – на 50–60%, в витамине Е – на 80%. Для выпечки хлеба, производства макаронных, а также кондитерских изделий и алкогольной продукции, производства кормов для животных обычно используют зерна пшеницы [1].

Пшеница, которую мы сегодня потребляем повсеместно, генетически сильно отличается от того простого зерна, которое человек ел ранее. Как и большинство современных пищевых растений, пшеница эволюционировала в ходе генно-инженерных воздействий, направленных на повышение продуктивности, урожайности, количества питательных веществ и продолжительности хранения [2, 3]. Состав зерна варьирует в зависимости от генотипа зерновых, что приводит к методологическим проблемам при исследовании пищевых аллергенов и выборе генотипа при селекции по качеству.

Пшеница используется в основном в качестве муки (цельнозерновой или рафинированной)

для производства большого ассортимента закваски, лепешек и хлеба, а также широкого спектра других хлебобулочных изделий. Сегодня наиболее широкое распространение в зонах выращивания получили следующие два вида пшеницы: обычная пшеница (*Triticum aestivum*), которая составляет примерно 90–95% всей пшеницы, ежегодно производимой в мире (около 600 млн тонн), и пшеница твердая (*Triticum turgidum*).

Triticum aestivum – мягкая, или обыкновенная, пшеница, известная также как хлебный вид, характеризуется высоким содержанием белка и клейковины с твердым или мягким эндоспермом зерна. В России мягкие сорта составляют 95% от общего числа выращиваемой пшеницы. Для мягких сортов подходит влажный климат, поэтому данный злак распространен также в Австралии, Западной Европе и странах СНГ.

Пшеница твердая – *Triticum turgidum* – отличается особой твердостью зерна, высоким уровнем содержания белка, насыщенным желтым цветом, приятным запахом, а также хорошими хлебопекарными свойствами. Ежегодно в мире производится от 25 до 30 млн тонн твердой пшеницы, что составляет примерно 4% от общего мирового производства. Некоторое количество твердой пшеницы размалывают в муку для производства хлеба средней плотности в странах Средиземноморья и Ближнего Востока, а некоторое количество – в крупу из твердых сортов зерна, используемую для производства кускуса (вареной крупы) в арабских странах. Пшеница *Triticum turgidum var durum* (или «макаронная») используется для производства семолы и семолины (грубого помола), аналогов нашей манной крупы, и в качестве основного сырья для производства макаронных изделий [4]. Твердые сорта пшеницы предпочитают более сухой, континентальный климат. Их выращивают в Аргентине, Канаде, США, многих регионах Северной Африки и Азии.

Пшеница – основной продукт питания для миллионов людей, а также одна из трех зерновых культур (наряду с кукурузой и рисом), возделывание которых наиболее распространено в мире. Пшеница в форме хлеба обеспечивает больше питательных веществ для населения мира, чем любой другой источник пищи. Согласно принципам здорового питания, хлеб особенно важен как источник углеводов, белков и витаминов В и Е [5]. Безопасность питания во всем мире в значительной степени зависит от производства зерновых, которые выращиваются на 60% сельскохозяйственных угодий.



Пшеничный хлеб содержит около 34% углеводов, 34% белка, 24% пищевых волокон и 13–32% минералов и витаминов группы В от рекомендуемой средней суточной нормы потребления данных веществ [6]. Биологически активные компоненты пшеницы включают: пищевые волокна; фитохимические вещества, такие как каротиноиды и полифенолы, в том числе фенольные кислоты, флавоноиды и лигнаны; витамины. Существует три основных вида хлеба: заквашенный, плоский и пропаренный. Хотя все они готовятся из рафинированного (или цельнозернового) мучно-водного теста, которое является вязкоупругим и связным, каждый тип хлеба отличается друг от друга специфическими свойствами конечного продукта, условиями обработки и потребностями в качестве зерна. Потребление хлеба, особенно приготовленного из цельнозерновой и многозерновой муки, имеет тенденцию к увеличению в развитых странах [7]. Это происходит главным образом из-за роста численности населения, приверженного здоровому рациону, заключающемуся в сокращении потребления простых углеводов, жиров и холестерина при одновременном увеличении потребления сложных углеводов, пищевых волокон и растительных белков [8].

О белках пшеницы

К наиболее распространенным заболеваниям человека, связанным с пшеницей (глютен-зависимые заболевания), относят целиакию, аллергию на пшеницу, астму пекаря и зависимость от потребления пшеницы анафилаксию, вызванную физическими упражнениями. В последние годы основные аллергенные и антигенные компоненты пшеницы, которые вызывают эти заболевания, были четко определены и выявлены, главным образом в богатых пролином и глутамином белках (проламинах) пшеницы, ржи и ячменя.

Белки составляют 8–13% сухого веса зерна пшеницы и муки. Полагают, что только белки играют роль в болезнях, связанных с пшеницей.

Обнаружение и особенно количественная оценка белков глютена в потребляемой пшенице чрезвычайно важны не только из-за их прямого влияния на качество конечного использования, но и по причинам безопасности пищевых продуктов. Геномы А, В и D современной культивируемой пшеницы получены из родственных видов дикой травы родов *Triticum* и *Aegilops* и поэтому кодируют родственные белки. Следовательно, нельзя ожидать, что какие-либо культивируемые или дикие виды пшеницы будут нетоксичными

для людей, страдающих целиакией, несмотря на утверждения об обратном [9]. Высокое сходство последовательностей белков пшеницы и многовидовое их происхождение в сочетании с ограничениями доступных методологий затрудняют точную идентификацию белков, вызывающих проблемы со здоровьем, а также их генотипическую частоту, вариабельность и стабильность [10]. Для методов высокого разрешения, таких как масс-спектрометрия, требуется наличие точных молекулярных количественных соотношений между биомаркерами проламинового пептида и конечным содержанием глютена/проламина – только в этом случае можно связать определение массы пептида с источниками белка [11, 12].

Очевидно также, что на состав компонентов зерна влияет не только генетический фон, но и факторы окружающей среды: регион выращивания, климатические условия и агрономическая практика, в частности тип и количество азотных удобрений. Увеличенное применение азота приводит к более высокому содержанию белка и вызывает изменения в составе белка с более высокими пропорциями запасных белков, особенно глиадинов [13]. Содержание арабиноксилана, токола, стерола и алкилрезорцина определяется преимущественно генетическими факторами, тогда как на содержание фенольной кислоты, витамина В и бетаина сильнее влияют факторы окружающей среды, чем генетический фон [14].

Глютен (клейковина) – основной структурный белковый комплекс пшеницы (80–90% общего белка пшеницы) с эквивалентными подобными ему белками, содержащимися в других злаках, включая рожь и ячмень. Глютен обладает ценными свойствами – легкой и твердой текстурой, что считается важным для вкуса выпеченных пищевых продуктов. Глютен образует большое семейство цепочечных молекул с длиной цепи примерно 200–600 аминокислот, представляет собой сложную смесь белков с более чем 50 различными компонентами, присутствующими в гексаплоидной хлебной пшенице, и, так же как и другие белки, необходим для поддержки роста рассады из зерна пшеницы.

Смесь белков глютена в зерновке пшеницы можно разделить в зависимости от их структур и свойств на подгруппы – глютенины и глиадины. В процессе выпекания глютенины образуют более высокие губчатые структуры путем сшивания, что приводит к желаемой воздушной мягкости в конечном продукте выпечки. Глиадины способствуют стабилизации полостей и сетчатой структуры. Эти губчатые структуры глиадинов

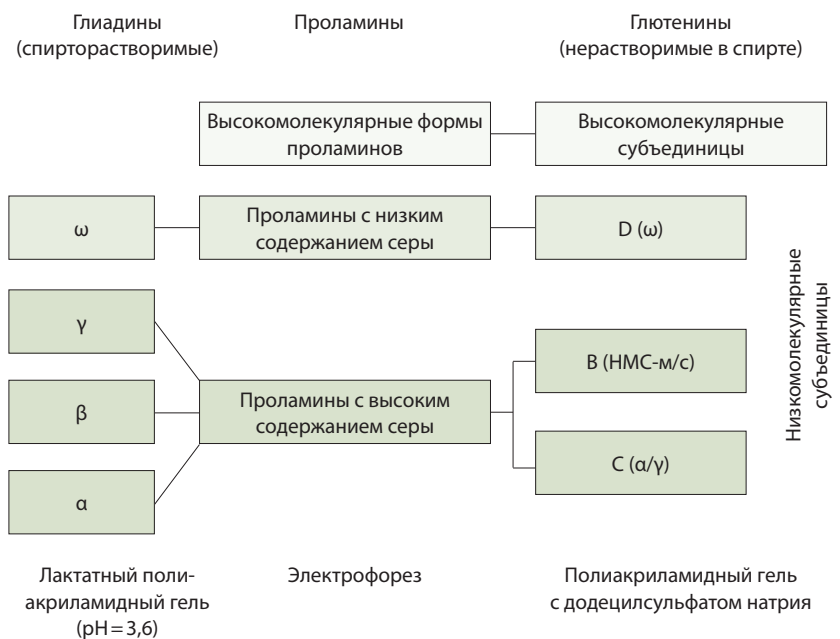


хранят воду и углекислый газ, особенно хорошо во время приготовления и выпекания. Глиадины на основе их аминокислотных последовательностей и подвижности при электрофорезе при низком рН делятся на α -, β -, γ - и ω -типы, а восстановленные субъединицы глютеина – на группы с высокой и низкой молекулярной массой [15].

Долгое время предполагалось, что только глиадины вызывают целиакию и их устранение с помощью генной инженерии генома пшеницы позволило бы пациентам с целиакией употреблять продукты пшеницы без развития симптомов. Однако эти попытки оказались тщетными, поскольку, во-первых, глиадины значительно улучшают органолептические характеристики выпечки, а во-вторых, в патогенезе глютензависимых заболеваний участвуют также и глютеины.

Белки глютеина имеют общие структурные характеристики. Их первичная структура подразделяется на отдельные домены, которые могут иметь повторяющиеся последовательности, богатые аминокислотами пролином (P) и глутамином (Q), но с низким содержанием аминокислот с заряженными боковыми группами [16]. Цистеины составляют только 2% аминокислот белков глютеина, но чрезвычайно важны для их структуры и функциональности, поскольку они позволяют образовывать дисульфидные связи, ответственные за полимеризацию глютеина [17].

И хотя классификация глиадины/глютеины обеспечивает ценную операционную основу, изученные аминокислотные последовательности отдельных белков позволили ввести дополнительную классификацию, основанную на молекулярных свойствах, которая выделяет такую группу белков пшеницы, как проламины – запасные белки пшеницы. В глиадинах известны



Классификация белков пшеницы. Разделение невосстановленных спирторастворимых глиадинов с помощью электрофореза в лактатном полиакриламидном геле и нерастворимых в спирте восстановленных глютеинов с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом (лаурилсульфатом) натрия [18] (в модификации); HMC-M/C – низкомолекулярные субъединицы, содержащие остаток метионина или серина в первом положении

проламины с высоким (α , β , γ) и низким (ω) содержанием серы, в глютеинах – проламины с высоким и низким содержанием серы, а также высокомолекулярные проламины (рисунок) [9].

Ячмень (*Hordeum vulgare*) и рожь (*Secale cereale*) тесно связаны с пшеницей и относятся к одной и той же ботанической трибе *Triticeae*. Эти злаки содержат группы проламинов (гордеины у ячменя, секалины у ржи), которые связаны

Группы проламинов и их присутствие в качестве мономеров или полимеров в трибе *Triticeae*

Группа	Пшеница	Ячмень	Рожь	Полимер/мономер
Проламины с высоким содержанием серы				
γ -тип	Глиадины γ -типа	Гордеины γ -типа	Mг 40000- γ -секалины	Мономер
			Mг 75000- γ -секалины	Полимер
α -тип	Глиадины α -типа	–	–	Мономер
агрегированный тип	Группа НМ-глютеинов	В-гордеины	–	Полимер
Проламины с низким содержанием серы				
	ω -глиадины	С-гордеины	ω -секалины	Мономер
Высокомолекулярные проламины	Группа глютеинов с ВМ-субъединицами	Д-гордеины	ВМ-секалины	Полимер

ВМ – высокомолекулярный, НМ – низкомолекулярный



с глиадиновым и глютеиновым компонентами пшеницы (таблица), но имеют некоторые структурные различия. Так, у ржи отсутствуют белки, связанные с низкомолекулярными субъединицами и В-гордеинами, но содержится полимерный тип γ -секалин, а у ржи и ячменя отсутствуют близкие гомологи глиадинов пшеницы α -типа. И ячмень, и рожь являются диплоидными видами, и поэтому уровень полиморфизма у гомозиготных линий, как правило, ниже, чем у тетраплоидной и гексаплоидной пшеницы. Тем не менее, если ячмень и пшеницу относят к инбредным видам, то рожь – к инбридинговому виду.

Необычный аминокислотный состав и первичная структура проламинов в зерне злаков делают их особенно важными для определения последствий, связанных с питанием и здоровьем [18]. Проламины, богатые серой, состоят из N-концевого домена, который содержит повторы, богатые пролином и глутамином, и C-концевого неповторяющегося домена с четным числом остатков цистеина, которые образуют внутрицепочечные дисульфидные связи [19]. Предполагается, что неповторяющиеся домены богаты α -спиралями [20]. Низкомолекулярный глютеин, α -глиадин и γ -глиадин имеют сходные повторяющиеся N-концевые домены и неповторяющиеся C-концевые домены. Напротив, ω -глиадины почти полностью состоят из повторов и характеризуются низким содержанием серосодержащих аминокислотных остатков и отсутствием остатков цистеина [21]. Общей характеристикой повторяющихся областей, присутствующих в различных злаковых проламинах, считается то, что они богаты остатками пролина, глутамина и фенилаланина. Эти остатки являются основными эпитопами, связанными с аллергией на пшеницу и с целиакией. Пролин и глутамин определяют структуру злакового белка, которую человеческие ферменты не могут полностью переваривать. Результатом дефектной ферментации становятся так называемые остатки глютеиновых пептидов, включающие около 10% потребляемого с пищей глютеина. Нерасщепленные глютеиновые пептиды частично поглощаются слизистой оболочкой кишечника и активируют иммунные клетки кишечника у больных целиакией. Эта активация не наблюдается у здоровых субъектов, которые экскретируют из организма непереваренные пептиды, например, с мочой. Таким образом, патогенный эффект глютеина можно предотвратить полным расщеплением глютеиновых пептидов на их аминокислотные компоненты. Данное положение

легло в основу новой потенциальной терапии целиакии – потребления в пищу полнопереваренных глютеиновых пептидов.

База знаний UniProt (UniProtKB), основной продукт консорциума, включающего Швейцарский институт биоинформатики (SIB), Европейский институт биоинформатики (EBI) и группу ресурсов информации о белках (PIR), содержит 143 648 последовательностей, принадлежащих пшенице (www.uniprot.org/). А. Juhász и соавт. также собрали наборы данных из различных общедоступных баз (UniProtKB, IEDB, NCBI GenBank) для создания специальной базы данных, адресованной семействам белков проламинов злаков, чтобы помочь в поиске пептидных биомаркеров, картировании эпитопов, выборе белков и медицинских исследованиях. Ими была разработана база данных (ProPepper, <https://www.propepper.net>) для сбора информации о членах суперсемейства проламинов, идентифицированных у представителей семейства Poaceae (рус. «мятликовые», или «злаки»), пептидах, полученных с помощью одноферментного и мультиферментного переваривания, а также линейных эпитопов, ответственных за пищевые расстройства, связанные с пшеницей [11]. Аналогичная база данных по глютену была разработана для определения присутствия глютеина в безглютеиновых продуктах [22].

О целиакии

Целиакия (наследственная глютеиновая энтеропатия) – хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание с аутоиммунным компонентом, характеризующееся, как правило, обратимой атрофической энтеропатией и рядом кишечных и внекишечных проявлений. Целиакия считается системным расстройством, вызванным приемом глютеина, содержащегося в злаках и других связанных с ним белках, влияющих на генетически восприимчивых людей. Это результат CD4 Т-клеточной реакции на специфические пептиды глютеина из пшеницы, ячменя и ржи [23–25]. Следует отметить, что в процессе развития сельскохозяйственной деятельности на Ближнем Востоке, вдоль стран Средиземноморья и до Северной Европы происходила элиминация из популяции индивидуумов с неблагоприятным признаком – целиакией. Современная эволюционная теория гласит, что целиакия чаще встречается в районах, где позднее произошла сельскохозяйственная революция, чем в странах, где потребление пшеницы началось раньше из-за негативного отбора больных целиакией [26]. Всего



несколько десятилетий назад целиакию считали необычно редким заболеванием детского возраста, затрагивающим преимущественно европейское население. К настоящему моменту известно, что целиакия присутствует повсеместно со средней частотой около 1% популяции и может развиваться в любом возрасте у людей, потребляющих продукты, содержащие глютен [25, 27].

Взаимодействие генетических и экологических факторов при данном заболевании приводит к потере толерантности к белкам злаковых, в первую очередь к белкам пшеницы, и развитию поражения кишечника, характеризующегося инфильтрацией лимфоцитов, ремоделированием слизистой и разрушением эпителия. Болезнь в настоящее время считается моделью аутоиммунитета, приводимого в действие экологическим антигеном из рациона [28].

Целиакия – единственное известное излечимое аутоиммунное заболевание, однако при условии, что установлен ее правильный диагноз и внедрена строгая, пожизненная безглютеновая диета (БГД). Поскольку соблюдение БГД стало краеугольным камнем ведения пациентов с данным заболеванием, она должна быть рекомендована на всю жизнь как у симптоматических, так и у бессимптомных людей, а ее строгое соблюдение представляет собой сложную задачу и у педиатрических, и у взрослых пациентов [29, 30]. Соблюдение БГД пациентом должно контролироваться диетологом, чтобы сохранить достаточное потребление питательных веществ и предотвратить потенциальные риски, включая дефицит питательных микроэлементов, высокое содержание жира, потребление сахара и соли [31, 32].

Несмотря на концептуальную простоту, следование БГД сопряжено со значительными проблемами и множеством барьеров для соблюдения, которые влияют на качество жизни пациентов. Приверженность БГД оценивается только в 45–80% по причине определенных трудностей полностью избежать продуктов, содержащих глютен [33]. Поскольку потребление глютена влияет на диагностическую точность серологических маркеров, а также гистологических результатов, одной из целей исследований в этой области служит обнаружение биомаркеров, которые были бы постоянными даже в отсутствие диетического приема глютена. К таким потенциальным маркерам относят глютен-специфические Т-клетки в периферическом кровообращении, идентифицированные тетрамерами HLA-DQ-глютена [34, 35]. Несколько недавних исследований с включением контрольных групп здоровых респондентов

показали, что тетрамеры HLA-DQ-глютена могут точно идентифицировать больных целиакией, независимо от их приверженности БГД [36–38]. Эти результаты представляются многообещающими для клинической практики, поскольку они могут помочь в диагностике целиакии у конкретных людей без применения глютенной провокации и биопсии кишечника. Однако использование тетрамеров HLA-DQ-глютена для верификации целиакии в настоящее время ограничено, что, с одной стороны, обусловлено высокой стоимостью метода, а с другой – необходимостью проведения дополнительных исследований для уточнения его диагностической точности и осуществимости в клинической практике.

Всестороннее понимание факторов, связанных с оптимальным соблюдением БГД, необходимо для разработки стратегий и ресурсов, помогающих людям с целиакией поддерживать данную диету. Кроме того, в настоящее время пациенты с целиакией сталкиваются с проблемой практической невозможности поддерживать БГД ввиду скрытого загрязнения пищевых продуктов глютенном. Перекрестное загрязнение пищевых продуктов глютенном может выступать в роли стрессорного фактора для многих пациентов и по-прежнему остается одной из основных проблем безглютенового производства, несмотря на доступность и разнообразие безглютеновых продуктов в торговой сети.

Одно из направлений в текущих исследованиях по целиакии заключается в выявлении того минимального количества глютена, которое может вызывать иммуногенно-воспалительные реакции, при одновременном определении порога максимально переносимого глютена в повседневной жизни. Определение глютенных иммуногенных пептидов (GIP) в фекалиях – новое направление в изучении глютенной болезни. Тестирование основано на устойчивости пептидов к желудочной и кишечной деградации. GIP могут быть маркерами комплаентности и строгости соблюдаемой БГД и определяются в фекалиях пациентов уже через 3 дня после приема минимального количества глютена [35, 39]. В нескольких исследованиях обнаружили GIP в образцах фекалий или мочи у пациентов с целиакией, которые сообщали о высокой приверженности БГД, что подчеркивает разрыв между субъективной оценкой потребления глютена и реальным воздействием глютена на организм пациента [40–42]. Вместе с тем данные тесты предоставляют краткосрочную информацию (при контактах с глютенном за несколько дней



до теста (GIP стула) и при тестировании более чем через 24 часа после воздействия (GIP мочи)), поэтому информация о реальном потреблении глютена может быть неточной. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение дальнейшего использования GIP-тестирования, включая домашний тест для мониторинга БГД у пациентов с целиакией (NCT03462979, ClinicalTrials.gov).

Перспективные методы лечения целиакии были систематизированы, основываясь на механизмах действия на различные молекулярные мишени, участвующие в патогенезе. Выделены пять подходов [43]:

1. Фокус на снижение иммуногенного содержания глютена в зерне с использованием следующих стратегий:

- генетически модифицированная пшеница. Перспективное направление. Учеными всех стран активно ведутся работы по созданию генетически модифицированной пшеницы, используются новые стратегии для устранения генов вредных белков из злаков, так как в нетоксичной пшенице не должно быть пептидов, которые могут стимулировать реакцию врожденного иммунитета и связывать DQ2 или DQ8 и, следовательно, активировать Т-лимфоциты кишечника. Несколько подходов используются для снижения содержания глютена в пшенице (создание псевдогенов с помощью классического или расширенного мутагенеза, эпигенетический подход, РНК-интерференция и др.) [44]. Но, независимо от используемого метода, любая новая генетическая комбинация потенциально может привести к непредвиденным последствиям, так как подавление одного или подмножества генов, кодирующих белок глютена, сопровождается компенсаторной активацией альтернативных запасных белков с изменением технологических свойств продукта. Именно поэтому работы над созданием генномодифицированной пшеницы продолжаются;
- внутрикишечное переваривание глютена с использованием глютеназ. Описаны несколько глютеназ из различных источников, включая бактерии и грибы (*Aspergillus niger*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate*, *Actinoballomurus*, *Streptomyces lividans* и др.), растения (ячмень) или инженерные рекомбинантные белки с разнообразной биологической активностью *in vitro* (латиглутеназа-IMGX003) [45], а также фермент третьего поколения, вычислительно и молекулярно

спроектированный как рекомбинантный белок, Кума030 (ТАК-062), эффективный в катализе переваривания белков глютена *in vitro* и разрушающий более 90% белковой нагрузки глютена [46];

- трансамидация пшеничной муки;
- микроволновая термическая обработка гидратированных зерен пшеницы;
- предварительная обработка глютена либо бактериальными/грибковыми эндопептидазами, либо микробной трансклутаминазой. Пшеничная мука может быть модифицирована путем ферментации бактериями или грибами. Эти организмы выделяют протеолитические ферменты, которые переваривают глютен, делая его менее токсичным, хотя и с измененной текстурой муки. Затем эту муку можно смешать с другими видами муки (гречка, просо, амарант и др.), чтобы восстановить ее вязкоупругие свойства. Исследования в этой области продолжаются.

2. Секвестрация глютена в просвете кишечника до того, как он переваривается в иммуногенные пептиды и абсорбируется, с использованием связывающих препаратов, таких как полимер р (HEMA-co-SS), переменный фрагмент одной цепи (scFv) и антиглютеиновое антитело AGY.

3. Предотвращение поглощения переваренного глютена через плотные соединения эпителия кишечника, используя антагонист зонулина. Ларазотида ацетат, ранее известный как АТ1001, – регуляторный пептид, ингибитор парацеллюлярной проницаемости, который блокирует связывание зонулина со специфическим рецептором на энтероцитах. Исследования I и II фазы показали, что ларазотид успешно прошел анализ безопасности и хорошо переносился пациентами [47]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование III фазы, в котором изучается эффективность и безопасность ларазотида ацетата для купирования стойких симптомов у взрослых пациентов с целиакией на безглютеновой диете [48].

4. Использование ингибиторов тканевой трансклутаминазы 2 (tTG2), поскольку аутоантитела к tTG2 в тонкой кишке при целиакии после употребления глютена, как правило, повышены вследствие высокой иммуногенности aberrантной трансклутаминазы. В предварительном рандомизированном клиническом исследовании терапия ZED1227, селективным пероральным ингибитором tTG2, значительно уменьшала повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной



кишки, индуцированное глютенем, у пациентов с целиакией [49].

5. Предотвращение последующей иммунной активации после поглощения глютенных иммунных пептидов через эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника. Примеры включают блокаторы HLA-DQ2, которые предотвращают презентацию дендритных клеток антигенов дендритных клеток, иммунологические методы лечения, такие как вакцина Nexvax2 и TIMP-Glia, ингибиторы катепсина, иммуносупрессоры (кортикостероиды, азатиоприн и др.), и антицитокиновые агенты, нацеленные на TNF-α и интерлейкины-15.

Помимо указанных подходов проводятся исследования для оценки эффективности пробиотиков, пребиотиков, терапии гельминтами, например, с использованием *Necator americanus*,

диеты с низким содержанием FODMAP и заместительной терапии ферментами поджелудочной железы в контроле симптомов целиакии.

Заключение

Эволюционирование взаимоотношений человека и злаковых культур привело к развитию и распространению алиментарно-опосредованных заболеваний, наиболее эффективным лечением которых на данный момент считается элиминационная диета. БГД, вероятно, останется основой терапии целиакии в ближайшем будущем, поскольку все другие методы лечения находятся только на предварительных стадиях исследования. Идеальным терапевтическим агентом при целиакии станет тот, который позволит пациенту потреблять глютен в обычных количествах, не ставя под угрозу качество его жизни. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.Г. Бакулин – проведение внутреннего рецензирования статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.А. Авалуева – концепция статьи, написание текста, систематизация научного материала; Е.А. Семенова – написание текста; Л.С. Орешко и С.И. Ситкин – написание и редактирование текста;

М.Ю. Серкова – редактирование 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. Khan K, Shewry PR, editors. Wheat: Chemistry and Technology. 4th ed. Woodhead Publishing and AACC International Press; 2009. 480 p.
2. Noland D, Drisko JA, Wagner L, editors. Integrative and Functional Medical Nutrition Therapy. Humana Press; 2020. 1101. doi: 10.1007/978-3-030-30730-1.
3. Vojdani A, Gushgari LR, Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders. Autoimmun Rev. 2020;19(3):102459. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102459.
4. Pena RJ. Wheat for Bread and Other Foods. In: Curtis BC, Rajaram S, Macpherson HG, editors. Bread Wheat – Improvement and Production, FAO Plant Production and Protection Series. Rome; 2002.
5. Pomeranz Y, editor. Modern Cereal Science and Technology. New York: VCH Publishers; 1987. 486 p.
6. Zentgraf H. Unser Brotgetreide Nr. 1. Mehl Rep. 2013;22(2):1. German.
7. Faridi H, Faubion M, editors. Wheat usage in Eastern Europe. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists; 1995. 292 p.
8. Seibel W. Wheat usage in Western Europe. In: Faridi H, Faubion JM, editors. Wheat end uses around the world. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists; 1995. p. 93–125.
9. Tatham AS, Gilbert SM, Fido RJ, Shewry PR. Extraction, separation, and purification of wheat gluten proteins and related proteins of barley, rye, and oats. Methods Mol Med. 2000;41:55–73. doi: 10.1385/1-59259-082-9:055.
10. Haraszi R, Chassaigne H, Maquet A, Ulberth F. Analytical methods for detection of gluten in food – method developments in support of food labeling legislation. J AOAC Int. 2011;94(4):1006–1025.
11. Juhász A, Haraszi R, Békés F. ProPepper: a curated database for identification and analysis of peptide and immune-responsive epitope composition of cereal grain protein families. Database (Oxford). 2015;2015:bav100. doi: 10.1093/database/bav100.
12. Juhász A, Haraszi R, Békés F. Effects of Environmental Changes on the Allergen Content of Wheat Grain. In: Igrejas G, Ikeda TM, Guzmán C, editors. Wheat Quality For Improving Processing And Human Health. Springer; 2020. p. 453–470. doi: 10.1007/978-3-030-34163-3_19.
13. Warnig A, Buchner P, Savill G, Hawkesford M, Scherf K, Mühling KH. Foliar N application at anthesis alters grain protein composition and enhances baking quality in winter wheat only under a low N fertiliser regimen [Internet]. European Journal of Agronomy. 2019. doi: 10.1016/j.eja.2019.04.004.
14. Shewry PR, Piironen V, Lampi AM, Edelmann M, Kariluoto S, Nurmi T, Fernandez-Orozco R, Rav-el C, Charmet G, Andersson AA, Aman P, Borros D, Gebruers K, Dornez E, Courtin CM, Delcour JA, Rakszegi M, Bedo Z, Ward JL. The HEALTHGRAIN wheat diversity screen: effects of genotype and environment on phytochemicals and dietary fiber components. J Agric Food Chem. 2010;58(17):9291–9298. doi: 10.1021/jf100039b.
15. Shewry PR, Tatham AS. The prolamin storage proteins of cereal seeds: structure and evolution. Biochem J. 1990;267(1):1–12. doi: 10.1042/bj2670001.
16. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. J Exp Bot. 2002;53(370):947–958. doi: 10.1093/jexbot/53.370.947.
17. Weiss W, Huber G, Engel KH, Pethran A, Dunn MJ, Gooley AA, Görg A. Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. Electrophoresis. 1997;18(5):826–833. doi: 10.1002/elps.1150180529.



18. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA*. 1992;268(20):2840–2844.
19. Müntz K. Deposition of storage proteins. *Plant Mol Biol*. 1998;38(1–2):77–99.
20. Shewry PR, Beaudoine F, Jenkins J, Griffiths-Jones S, Mills EN. Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):906–910. doi: 10.1042/bst0300906.
21. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016;8(10):644. doi: 10.3390/nu8100644.
22. Juhász A, Belova T, Florides CG, Maulis C, Fischer I, Gell G, Birinyi Z, Ong J, Keeble-Gagnère G, Maharajan A, Ma W, Gibson P, Jia J, Lang D, Mayer KFX, Spannagl M; International Wheat Genome Sequencing Consortium, Tye-Din JA, Appels R, Olsen OA. Genome mapping of seed-borne allergens and immunoresponsive proteins in wheat. *Sci Adv*. 2018;4(8):eaar8602. doi: 10.1126/sciadv.aar8602.
23. Парфенов АИ, Маев ИГ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ИА, Крумс ЛМ, Бельмер СБ, Боровик ТЭ, Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Рославцева ЕА, Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Потапов АС, Ревнова МО, Мухина ЮГ, Щербаков ПЛ, Федоров ЕД, Белоусова ЕА, Халиф ИЛ, Хомерики СГ, Ротин ДЛ, Воробьева НН, Пивник АВ, Гудкова РБ, Быкова СВ, Чернин ВВ, Вохмянина НВ, Пухликова ТВ, Дегтярев ДА, Дамулин ИВ, Мкртумян АМ, Джулай СГ, Тетруашвили НК, Барановский АЮ, Назаренко ЛП, Харитонов АГ, Лоранская ИЛ, Яковенко ЭП, Сейфудинов РГ, Ливзан МА, Абрамов ДА, Осипенко МФ, Орешко ЛВ, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ, Ефремов ЛИ, Курьянинова ВА, Климов ЛЯ. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19. [Parfenov AI, Maev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Sabelnikova EA, Krums LM, Belmer SV, Borovik TE, Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Roslavitseva EA, Kornienko EA, Khavkin AI, Potapov AS, Revnova MO, Mukhina YuG, Shcherbakov PL, Fedorov ED, Belousova EA, Khalif IL, Khomeriki SG, Rotin DL, Vorobeva NN, Pivnik AV, Gudkova RB, Bykova SV, Chernin VV, Vokhmyanina NV, Degtyarev DA, Damulin IV, Mkrtumyan AM, Dzhalai GS, Tetruashvili NK, Baranovsky AYU, Nazarenko LI, Kharitonov AG, Loranskaya ID, Yakovenko EP, Livzan MA, Osipenko MF, Oreshko LS, Tkachenko EI, Sitkin SI, Efremov LI, Kuryaninova VA, Klimov LYa. [Russian Consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults]. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19.]
24. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
25. Орешко ЛС, Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Семенова ЕА, Ситкин СИ. Современное представление о целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(4):84–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95. [Oreshko LS, Bakulin IG, Avalueva EB, Semenova EA, Sitkin SI. [Modern understanding of adult celiac disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):84–95. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95.]
26. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1057–1063. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.002.
27. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharria GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
28. Arranz E, Montalvillo E, Garrote JA. Immunopathogenesis of Celiac Disease [Internet]. 2014. doi: 10.3926/oms.213.
29. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):204–213. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23.
30. Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, Hansen J, Leffler DA, Kelly CP, Mukherjee R. Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):753–760. doi: 10.1111/apt.13319.33.
31. Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Шевяков МА, Серкова МЮ, Семенова ЕА. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759. [Bakulin IG, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Shevyakov MA, Serkova MU, Semenova EA. [Diet therapy for irritable bowel syndrome]. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759.]
32. Polanco I, Celiac Disease: Background. In: Amil-Dias J, Polanco I, editors. *Advances in Celiac Disease: Improving Paediatric and Adult Care*. Springer; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-82401-3_1.
33. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, Blom-Hoffman J, Kelly CP. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1573–1581. doi: 10.1007/s10620-007-0055-3.
34. Christophersen A, Ráki M, Bergseng E, Lundin KE, Jahnsen J, Sollid LM, Qiao SW. Tetramer-visualized gluten-specific CD4+ T cells in blood as a potential diagnostic marker for coeliac disease without oral gluten challenge. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(4):268–278. doi: 10.1177/2050640614540154.
35. Guz-Mark A, Shamir R. New Fields of Research in Celiac Disease. In: Amil-Dias J, Polanco I, editors. *Advances in Celiac Disease: Improving Paediatric and Adult Care*. Springer; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-82401-3_15.
36. Petersen J, van Bergen J, Loh KL, Kooy-Winkelaar Y, Beringer DX, Thompson A, Bakker SF, Mulder CJ, Ladell K, McLaren JE, Price DA, Rossjohn J, Reid HH, Koning F. Determinants of gliadin-specific T cell selection in celiac disease. *J Immunol*. 2015;194(12):6112–6122. doi: 10.4049/jimmunol.1500161.
37. Brottveit M, Ráki M, Bergseng E, Fallang LE, Simonsen B, Løvik A, Larsen S, Løberg EM, Jahnsen FL, Sollid LM, Lundin KE. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1318–1324. doi: 10.1038/ajg.2011.23.
38. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, Risnes LF, Dahal-Koirala S, Sollid LM, Lundin KEA. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut*. 2018;67(9):1606–1613. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314461.
39. Comino I, Real A, Vivas S, Síguez MÁ, Caminero A, Nistal E, Casqueiro J, Rodríguez-Herrera A, Cebolla A, Sousa C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):670–677. doi: 10.3945/ajcn.111.026708.
40. Moreno ML, Sánchez-Muñoz D, Sanders D, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:601854. doi: 10.3389/fmed.2020.601854.
41. Roca M, Donat E, Masip E, Crespo-Escobar P, Cañada-Martínez AJ, Polo B, Ribes-Koninckx C. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):2131–2140. doi: 10.1007/s00394-020-02404-z.
42. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, de la Paz Temprano M, Costa AF, Moreno ML, Pinto-Sánchez MI, Smecuol E, Vázquez H, Gonzalez A, Niveloni SI, Mauriño E, Verdu EF, Bai JC. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484–491.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.038.
43. Yoosuf S, Makharria GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:193. doi: 10.3389/fped.2019.00193.



44. Carroccio A, Di Prima L, Noto D, Fayer F, Ambrosiano G, Villanacci V, Lammers K, Lafiandra D, De Ambrogio E, Di Fede G, Iacono G, Pogna N. Searching for wheat plants with low toxicity in celiac disease: Between direct toxicity and immunologic activation. *Dig Liver Dis.* 2011;43(1):34–39. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.005.
45. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotika P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuo T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031.
46. Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, Camarca A, Gianfrani C, Paski S, Guan R, Montelione G, Baker D, Pultz IS. Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc.* 2015;137(40):13106–13113. doi: 10.1021/jacs.5b08325.
47. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, Arterburn LA, Paterson BM, Lan ZH, Murray JA. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554–1562. doi: 10.1038/ajg.2012.211.
48. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of CeD Symptoms [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569007>.
49. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, Popp A, Koskenpato J, Langhorst J, Hovde Ø, Lähdeaho ML, Fusco S, Schumann M, Török HP, Kupcinskis J, Zopf Y, Lohse AW, Scheinin M, Kull K, Biedermann L, Byrnes V, Stallmach A, Jahnsen J, Zeitz J, Mohrbacher R, Greinwald R; CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(1):35–45. doi: 10.1056/NEJMoa2032441.

Prospects for the treatment of gluten-associated diseases: on our daily bread, celiac disease, gluten proteins and more...

I.G. Bakulin¹ • E.B. Avalueva¹ • E.A. Semenova¹ • L.S. Oreshko¹ • M.Yu. Serkova¹ • S.I. Sitkin^{1, 2}

Food safety all over the world is largely dependent on production of grains that are cultivated in 60% of agricultural lands. Wheat is the main food for millions of people and one of the three most commonly cultivated grain cultures worldwide, along with corn and rice. Modern wheat is a product of gene engineering interventions aimed at increased productivity, yields, nutrient quota, and storage time, as well as immunogenic properties. However, the consumption of gluten, a proline and glutamine-rich wheat, rye and barley protein, triggers gluten-dependent disorders, such as celiac disease, wheat allergy, baker's asthma and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. This group of disorders are curable provided the correct diagnosis has been made and strict life-long gluten-free diet is implemented. Continuous patient's adherence to the gluten-free diet is associated with a number of medical and paramedical challenges, and the adherence level of the most

compliant patients does not exceed 80%. The paper discusses other treatment strategies to improve the nutrition of people with gluten-sensitive disorders, in particular, the reduction of grain gluten content, gluten sequestration in the gut before its digestion, prevention of gluten absorption and subsequent immune cell activation, and administration of tissue transglutaminase 2 inhibitors.

Key words: celiac disease, cereals, wheat, gluten-free diet, gluten

For citation: Bakulin IG, Avalueva EB, Semenova EA, Oreshko LS, Serkova MYu, Sitkin SI. Prospects for the treatment of gluten-associated diseases: on our daily bread, celiac disease, gluten proteins and more... *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-053.

Received 8 December 2022; revised 21 December 2022; accepted 26 December 2022; published online 28 December 2022

Conflict of interests

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

Authors' contribution

I.G. Bakulin, internal review, approval of the final version of the manuscript; E.B. Avalueva, the paper concept, text writing, systematization of the research data; E.A. Semenova, text writing; L.S. Oreshko and S.I. Sitkin, text writing and editing, M.Yu. Serkova, 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 are appropriately investigated and resolved.

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: avalueva@mail.ru

Elena A. Semenova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-2556>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: kynardy@yandex.ru

Ludmila S. Oreshko – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: oreshkol@yandex.ru

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-3131>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation



Обзор

Clostridioides difficile: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние

Захаренко С.М.¹

Захаренко Сергей Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заместитель директора; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, Российская Федерация. Тел.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9, Российская Федерация

Clostridium difficile была реклассифицирована в 2016 г. и получила новое наименование *Clostridioides difficile*. В 2021–2022 гг. внесены изменения в основные клинические рекомендации по диагностике и лечению инфекций, вызванных этим микроорганизмом. Для диагностики по-прежнему рекомендуется двухэтапный алгоритм, основанный на обнаружении *C. difficile*, а затем токсинов. Схемы терапии первого эпизода и рецидивов *C. difficile*-ассоциированной инфекции основаны на применении метронидазола, ванкомицина и фидаксомицина. Дополнительную эффективность терапии связывают с применением микробиоценоз-ориентированных технологий, направленных на восстановление микробиоты толстой кишки. В Российской Федерации доступны все широко применяемые методы диагностики и,

за исключением фидаксомицина, все рекомендуемые антимикробные препараты, а также безлтоксумаб и трансплантация фекальной микробиоты.

Ключевые слова: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, безлтоксумаб, ванкомицин, фидаксомицин, трансплантация фекальной микробиоты

Для цитирования: Захаренко СМ. *Clostridioides difficile*: название новое, проблемы диагностики и терапии прежние. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):377–391. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048.

Поступила 22.11.2022; доработана 08.12.2022; принята к публикации 12.12.2022; опубликована онлайн 16.12.2022

Clostridium difficile была впервые описана в 1935 г., но только в 1978 г. идентифицирована как причина псевдомембранозного колита и диареи у пациентов, получавших антимикробную терапию [1–3]. С тех пор *Clostridium difficile*-ассоциированная инфекция (КДИ) в основном рассматривается как внутрибольничное заболевание, истинная частота распространения которого не установлена. Регистрация случаев КДИ не является обязательной, в США, например, требования по регистрации варьируются от штата к штату [4].

Главное внимание в информационном пространстве вокруг КДИ привлекается к назначению антибиотиков как основной причине возникновения случаев этого заболевания, при этом «за кадром» остаются важные проблемы, касающиеся механизмов распространения возбудителя в популяции, кофакторов активации синтеза токсинов и распространения возбудителя, увеличения частоты возникновения КДИ вне стационаров и др. [5].

Как показывают опросы врачей, например, в г. Казань до 92,2% респондентов в многопрофильных стационарах уверены, что не

встречались в своей практической деятельности с КДИ, 31,3% недооценивают роль приема антибиотиков как основного фактора риска развития заболевания, низкий уровень знаний о методах диагностики клостридиозов показали 32,2% респондентов. Роль бактерионосителей как источника инфекции отрицают 20% врачей. В качестве основного пути передачи инфекции 77,4% указывают алиментарный путь, и лишь 38,2% респондентов в качестве возможного фактора передачи *C. difficile* отметили объекты больничной среды [6].

Clostridium difficile была реклассифицирована в 2016 г., когда возникла необходимость отнести ее к новому роду [7]. При первом обнаружении *C. difficile* была отнесена к роду *Clostridium* из-за большого фенотипического сходства: анаэробная грамположительная спорообразующая палочка. Последующие исследования с использованием молекулярных методов выявили существенные различия между организмами, которые на том этапе считались единым родом. Исследования показали, что *C. difficile* следует включить в семейство *Peptostreptococcaceae* и отнести к новому роду: *Peptoclostridium* – *Peptoclostridium difficile*.



Вместе с тем наименование *C. difficile* выходит за рамки медицинской практики и широко используется во многих коммерческих продуктах. Учитывая, что в дополнение к медицинским последствиям радикальное изменение данного названия привело бы к значительным финансовым затратам, касающимся повторной маркировки, маркетинга и др., был предложен термин *Clostridioides difficile* (Cd) [8].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) млекопитающих (людей и животных) представляет собой естественную среду обитания Cd [9]. Численность популяции уменьшается с возрастом по мере увеличения в составе микробиоты числа других представителей класса *Clostridia* [10]. Благодаря колонизационной резистентности нормальная микробиота ЖКТ обеспечивает защиту от чрезмерного роста Cd, подавляя прорастание спор, вегетативный рост и выработку токсинов [11]. Частота бессимптомного носительства Cd у новорожденных составляет 50%, среди взрослого населения – 3–15%, при этом их популяция в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,001–0,01% [12, 13]. Доказано, что Cd передается от человека к человеку, в том числе в связи с оказанием медицинской помощи амбулаторно и в стационарных условиях [14]. Применение полногеномного секвенирования показало, что многие из штаммов Cd, выделенных от людей, животных, продуктов питания и из окружающей среды, генетически тесно связаны, а в некоторых случаях неотличимы [15–18].

Таким образом, КДИ может протекать как: 1) эндогенная инфекция, развивающаяся вследствие утраты контроля со стороны нормальной микрофлоры за численностью и продукцией токсинов Cd (антибиотикотерапия, инфекционные и неинфекционные заболевания, медицинские манипуляции и др.); 2) инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи, дебютирующая в амбулаторных или стационарных условиях; 3) кишечная инфекция, связанная с употреблением продуктов, контаминированных вегетативными формами и/или спорами Cd. Современный взгляд на КДИ охватывает фактически три независимые проблемы, требующие комплексного решения: проблему здоровья человека, проблему здоровья животных и проблему окружающей среды [19].

Рецидив КДИ может возникнуть после завершения лечения, и примерно у 20% пациентов с первым эпизодом регистрируется рецидивирующая инфекция. Риск рецидива

повышается с увеличением количества эпизодов КДИ: до 45% после второго эпизода и более 60% после трех или более эпизодов. На рецидивирующую КДИ (рКДИ) приходится до 50% расходов на здравоохранение, связанных с этой инфекцией. Достоверных критериев предсказания вероятности рецидива нет, а клинические факторы риска рецидива являются слабыми предикторами. Ни один из наиболее часто упоминаемых факторов риска, включая предыдущую госпитализацию, основное заболевание, возраст и предшествующее использование антибиотиков, не имеет ассоциированного относительного риска выше 2 [20].

С 2001 по 2012 г. в США годовая заболеваемость КДИ и КДИ с множественными рецидивами (КДИмр) на 1000 человеко-лет увеличилась на 42,7% (с 0,4408 до 0,6289 случая) и 188,8% (с 0,0107 до 0,0309 случая) соответственно. Увеличение частоты КДИмр не зависело от известных факторов риска развития данной инфекции. Те, у кого развилась КДИмр, были старше (средний возраст 56,0 против 49,0 года; скорректированное отношение шансов (сОШ) на 10-летнее увеличение возраста 1,25; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,29), с большей вероятностью были женщинами (63,8 против 58,7%; сОШ 1,24; ДИ 1,11–1,38) и использовали антибиотики (72,3 против 58,8%; сОШ 1,79; ДИ 1,59–2,01), ингибиторы протонной помпы (24,6 против 18,2%; сОШ 1,14; ДИ 1,01–1,29) или кортикостероиды (18,3 против 13,7%; сОШ 1,15; ДИ 1,00–1,32) в течение 90 дней после диагностики КДИ. Хроническая болезнь почек (10,4 против 5,6%; сОШ 1,49; ДИ 1,24–1,80) и дебют заболевания в доме престарелых (2,1 против 0,6%; сОШ 1,99; ДИ 1,34–2,93) также были связаны с повышенным риском КДИмр [21]. Повторный анализ частоты КДИмр в ретроспективном когортном исследовании с использованием базы данных Clinformatics Data Mart компании Optum (США) за период с мая 2000 по июнь 2019 г. в общей сложности охватил 127 797 пациентов (3729 КДИмр и 124 068 не-КДИмр) [22]. Среднее время наблюдения составило 1,99–2,39 года для группы с КДИмр и 2,13–2,47 года для группы без КДИмр. По сравнению с лицами в группах без КДИмр, пациенты с КДИмр были старше (27 против 24% в возрасте 70–79 лет), чаще были женщинами (65 против 61%) и чаще в течение 90 дней до постановки диагноза КДИ использовали антибиотики (64 против 54%) или кортикостероиды (17 против 15%), а также имели индекс сопутствующей патологии Чарльсона ≥ 2 (76 против 72%). Соотношение пациентов с одним эпизодом КДИ и множеством эпизодов составило 33:1.



Диагностика *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Увеличение частоты случаев повторных рецидивов КДИ создает дополнительные трудности в определении оптимальной стратегии диагностики как первичного эпизода, так и повторных случаев, требует ответа на вопрос о критериях выздоровления и предикторах рецидивирования, а также о выборе схем терапии.

Для диагностики КДИ используется стандартный комплекс исследований – бактериологические, иммунологические и молекулярно-генетические. Мишенями для диагностического поиска служат как специфические антигены возбудителя, так и собственно токсины. Диагностические алгоритмы, используемые не только в разных странах, но и лечебных учреждениях даже одного региона, могут существенно различаться. Например, в 2017 г. в Российской Федерации предлагался трехэтапный алгоритм диагностики КДИ: 1) определение глутаматдегидрогеназы (ГДГ) в фекалиях серологическим (иммунохимическим или иммуноферментным) или молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) методом; 2) определение токсинов А и В в фекалиях серологическим (иммунохимическим или иммуноферментным) или молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) методом; 3) выделение токсигенной культуры *Cd* и определение ее чувствительности к антибактериальным препаратам – культуральный метод [23].

В связи с тем что ГДГ не является 100% специфичным маркером именно *Cd*, предлагают и другие специфические биомаркеры, например, белок поверхностного слоя А (SlpA, AKDGSTKEDQLVDALA) [24], который в сочетании с определением токсина В позволяет в дуэльном тесте количественно оценить эти показатели, начиная с концентрации 0,01 пг/мкл [25]. Однако в реальную клиническую практику данные тесты не внедрены.

В связи с тем что ни один тест не подходит для использования в качестве единственного, применение двухэтапного алгоритма тестирования в настоящее время считается оптимальным. При таком подходе на первом этапе в испражнениях выявляется наличие *Cd* высокочувствительным тестом методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или определением ГДГ, а на втором этапе – более специфичное (иммуноферментный анализ (ИФА)) определение наличия токсинов А и В. Если на первом и втором этапах получают положительный результат тестов, диагноз КДИ считают установленным, если оба

отрицательны – маловероятным. В тех случаях, когда МАНК или ГДГ положительны, а ИФА на токсины отрицателен, требуется тщательная оценка клинических данных и рассмотрение возможности колонизации или наличия у пациента КДИ с уровнями токсинов ниже пределов обнаружения. Поскольку ни один тест не идеален, диагноз устанавливается и решение о лечении принимается клинически. Лечение не следует отменять, если имеются серьезные клинические подозрения, основанные только на лабораторных исследованиях.

Принимая решение о проведении диагностики КДИ, по мнению специалистов Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology), необходимо исходить из следующих положений: что тестировать следует только лиц с симптомами, указывающими на активную КДИ (3 или более неоформленных стула в течение 24 часов), а алгоритмы тестирования на КДИ должны включать как высокочувствительный, так и высокоспецифичный методы, что поможет отличить колонизацию от активной инфекции (условная рекомендация, низкое качество доказательств) [26].

Потенциально полезным видится тестирование на наличие *Cd* для выявления колонизации кишечника при поступлении пациентов с высоким риском КДИ – кишечная непроходимость, необъяснимая и впервые возникшая диарея с ≥ 3 случаев неоформленного стула в течение 24 часов при поступлении в онкологическое, гематологическое или отделение трансплантологии.

Таким образом, каждая медицинская организация формирует собственный алгоритм диагностики КДИ, основываясь на реальных экономических возможностях, доступности тест-систем и временных затратах на проведение всего комплекса исследований. В идеальном случае клиницист принимает решение о необходимости проведения тестирования, а врач-лаборант по согласованному алгоритму проводит полное исследование без необходимости повторного забора материала на следующий день.

Определение цели и задач терапии

Сами по себе и вегетативная, и споровая форма *Cd*, будучи компонентами здорового микробиоценоза кишечника, не представляют опасности для здоровья человека. Принципиально важным звеном патогенеза служит продукция токсинов, зависящая от ряда факторов, связанных как с собственно возбудителем, так и окружающей средой. Важным для патогенеза инфекции представляется



достижение возбудителем плотности популяции около 10^6 КОЕ/мл, когда реализация факторов патогенности достигает клинически значимого уровня. Имеет значение и заражающая доза. Заражение экспериментальных животных дозой 10^6 КОЕ спор приводило к тому, что 50% мышей умирали к 4-му дню, и у всех мышей развилась диарея в течение 2–3 дней после заражения. Смертность и уровень диареи составили 30 и 70%, соответственно для зараженных 10^5 КОЕ спор, в то время как при заражении дозой 10^4 КОЕ все мыши пережили заражение, а диарея развилась только в 30% случаев [27].

Плотность популяции самой Cd определяет скорость синтеза токсина. Синтез токсинов регулируется системой передачи сигналов кворума Agr. Секвенированные геномы всех штаммов Cd кодируют цистеинсодержащий препептид аутоиндуктора AgrD1 [28], важную роль играют жгутиковые белки (флагеллин FliC, кэпирующий белок FliD), сигнальная молекула – циклический дигуанозил 5'-монофосфат (c-di-GMP) [29]. Антибиотики, изменяя микробиоту толстой кишки, позволяют Cd интенсивнее размножаться, синтезировать и высвобождать сигналы активации продукции токсинов, которые непрерывно накапливаются во внеклеточной среде. Впоследствии локальная концентрация сигналов-активаторов достигает порогового уровня и при высокой плотности клеток активирует систему передачи сигналов кворума Agr, что прямо или косвенно приводит к активации транскрипции генов токсинов. Обнаружение сигнала активации продукции токсинов в образцах стула пациентов с КДИ указывает на то, что этот процесс активен у людей и играет центральную роль в заболевании, опосредованном Cd.

Внешние факторы контроля продукции токсина Cd обусловлены функциональной активностью нормальной микрофлоры ЖКТ, препятствующей активной продукции токсина, а также активностью и плотностью популяций условно-патогенной флоры, влияющих на механизмы реализации эффектов токсинов. В реализации эффектов своих токсинов Cd «использует» факторы окружающего микробиоценоза – липополисахариды грамотрицательных бактерий, флагеллин, а также факторы организма-хозяина – ряд интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-23, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) и хемокинов (CXCL1, CCL20) [30, 31]. Использование Cd нескольких глобальных регуляторов метаболизма, таких как CsrA, CodY, SigL, PrdR и Rex, для контроля экспрессии генов токсинов подразумевает с точки

зрения бактерии, что вирулентность в значительной степени является механизмом улучшения доступности питательных веществ. Тормозят продукцию токсинов глюкоза, пролин, цистеин, а дефицит этих субстратов потенцирует продукцию токсинов [29].

Следовательно, целью терапии первого эпизода КДИ является не полная элиминация Cd из кишечника пациента, а прекращение продукции возбудителем токсинов, уменьшение численности возбудителя за счет гибели части вегетативных форм и подавления их размножения, уменьшение вероятности образования спор, восстановление метаболической и регуляторной функции нормальной микрофлоры ЖКТ, во многом определяющей невозможность реализации эффектов токсинов.

В 2021–2022 гг. обновлены рекомендации по лечению КДИ в США [26, 32] и Европе [33]. Российские клинические рекомендации были утверждены в 2017 г. [23]. Основные рекомендации по лечению КДИ, предлагаемые профессиональными врачебными сообществами, представлены в таблице.

Первичный эпизод *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Анализ исследований (3215 участников) больных КДИ с преимущественно нетяжелым заболеванием (16 исследований) и небольшой группы больных с тяжелым течением (6 исследований) показал, что для лечения применяли 12 различных антибиотиков: ванкомицин, метронидазол, фузидиевая кислота, нитазоксанид, тейкопланин, рифампицин, рифаксимин, бацитрацин, кадазолид, LFF517, суратомицин и фидаксомицин. Установлено, что ванкомицин в целом эффективнее метронидазола в отношении достижения симптоматического излечения (79 против 72%), а фидаксомицин эффективнее ванкомицина (71 против 61%) [34]. Различия в эффективности между этими антибиотиками невелики, а преимуществом метронидазола является его гораздо более низкая стоимость по сравнению с двумя другими вышеуказанными антибиотиками. Качество доказательств по тейкопланину очень низкое; необходимы адекватные исследования, чтобы определить, действует ли тейкопланин так же хорошо, как другие антибиотики.

В качестве препарата стартовой терапии при тяжелом течении КДИ рекомендован ванкомицин [23, 26, 33]. По данным метаанализа, сравнивающего 13 препаратов в 24 исследованиях с участием 5361 пациента, ванкомицин был признан



лучшим вариантом для достижения первичного излечения от тяжелой инфекции, хотя фидаксомицин продемонстрировал меньшую частоту рецидивов [35]. Ванкомицин оказался экономически целесообразнее фидаксомицина [36].

Возможность использования невысоких доз ванкомицина (≤ 500 мг в день) обоснована стабильным уровнем препарата в стуле, в ≥ 1000 раз превышающим минимальную ингибирующую концентрацию *in vitro*, необходимую против *Cd* (1,2 мкг/л), при дозе 125 мг 4 раза в день у пациентов с тяжелой КДИ [37], а также несколькими рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). РКИ с участием 46 госпитализированных пациентов с колитом, вызванным *Cd*, не выявило различий в частоте излечения, времени до ответа или частоте рецидивов между дозами 125 и 500 мг перорального ванкомицина, назначаемого 4 раза в день в течение 10 дней [38]. Одноцентровое исследование пациентов с тяжелой КДИ ($n=78$) не выявило различий в частоте излечения (60 против 64%) на 10-й день, времени до излечения, осложнениях или смертности при низкой дозе (≤ 500 мг в день) по сравнению с высокой дозой (> 500 мг в день) перорального ванкомицина, однако наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидивов (12 против 2%; $p=0,09$) в группе высоких доз [39].

Метронидазол не следует использовать для лечения тяжелой КДИ, поскольку в многочисленных РКИ и когортных исследованиях было показано, что он уступает по эффективности ванкомицину [40, 41].

Лечение фульминантных форм КДИ рекомендуют проводить в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии мультидисциплинарной врачебной бригадой (реаниматолог, гастроэнтеролог и/или инфекционист, хирург). К настоящему времени нет убедительных доказательств преимуществ фидаксомицина в сравнении с ванкомицином в лечении фульминантной КДИ. Несмотря на отсутствие доказательства большей эффективности высоких доз ванкомицина, большинство экспертов рекомендуют начинать терапию с дозы 500 мг каждые 6 часов в течение 48–72 часов. В случае клинического улучшения дозу затем рекомендуют снизить до 125 мг каждые 6 часов и продолжать прием еще в течение 10 дней. Если в течение 48–72 часов после приема высоких доз ванкомицина не наблюдается никакого ответа, следует рассмотреть альтернативный подход к лечению.

Ретроспективное исследование «случай – контроль» пациентов с фульминантной КДИ

в отделении интенсивной терапии не показало преимущества дополнительных клизм с ванкомицином в отношении смертности (45,8 против 41,7% клизм в контрольной группе; $p=0,73$) и потребности в колэктомии (16,7% в обеих группах) [42], однако потенциально лучшая доступность нижних отделов толстой кишки для ванкомицина при таком способе введения позволяет как зарубежным, так и отечественным экспертам сохранить такую рекомендацию.

Дополнительное назначение метронидазола внутривенно при молниеносном течении КДИ присутствует в клинических рекомендациях. Вместе с тем двухцентровое ретроспективное исследование, проводившееся с 2010 по 2018 г. и включавшее 2114 пациентов (двойная терапия – ванкомицин внутрь + метронидазол внутривенно, $n=993$; монотерапия – ванкомицин внутрь, $n=1121$), показало, что не было обнаружено связи между двойной терапией и первичным исходом (сОШ 1,07; 95% ДИ 0,79–1,45), что оставалось верным, когда анализ был ограничен пациентами с фульминантной КДИ (сОШ 1,17; 95% ДИ 0,65–2,10). Связи между двойной терапией и рецидивом КДИ также выявлено не было [43].

Эффективность внутривенного введения иммуноглобулина для лечения фульминантной КДИ приводится в описании нескольких клинических случаев [44, 45]. Предположение, что дополнительное введение иммуноглобулинов может быть полезно при рефрактерной фульминантной КДИ, не получило подтверждения в когортном исследовании 79 пациентов, 18 из которых получали внутривенный иммуноглобулин. Не было выявлено улучшения клинических исходов, включая смертность, колэктомию и продолжительность пребывания в стационаре [46].

С точки зрения экономической эффективности наиболее выгодной стратегией в США в ценах 2018 г. было применение фидаксомицина при нетяжелом течении первого эпизода КДИ и ванкомицина при тяжелом течении, при первом рецидиве вне зависимости от тяжести – использование фидаксомицина, а при втором рецидиве – проведение трансплантации фекальной микрофлоры [36].

При обсуждении тактики хирургического лечения фульминантных форм КДИ рекомендуют использовать либо тотальную колэктомию с концевой илеостомой и сшитой культи прямой кишки, либо илеостомию с отводящей петлей с промыванием толстой кишки и внутрипросветным введением ванкомицина в зависимости от клинических обстоятельств, предполагаемой

Основные схемы терапии *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Клиническая картина	S. Johnson и соавт., 2021		C.R. Kelly и соавт., 2021		J. van Prehn и соавт., 2021		Ю.А. Шельгин и соавт., 2018	
	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий	Рекомендуемые и альтернативные методы лечения	Комментарий
Первый эпизод КДИ	Предпочтительно: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	Реализация зависит от доступных ресурсов	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, среднее качество доказательств	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней	При высоком риске рецидива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 1–5-й дни, затем 200 мг каждые 48 часов 7–25 дней. При необходимости в сочетании с безлостоксумабом	Внутри метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. В отсутствие клинического эффекта через 5–7 дней производят смену препарата на ванкомицин	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Ванкомицин остается приемлемой альтернативой	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, низкое качество доказательств	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	При необходимости в сочетании с безлостоксумабом	Внутри ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
	Альтернатива при нетяжелой КДИ, если вышеуказанные препараты недоступны: метронидазол 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 10–14 дней	Нетяжелая КДИ подтверждается следующими лабораторными параметрами: количество лейкоцитов $15 \times 10^9/\text{л}$ или ниже и уровень креатинина в сыворотке $< 1,5 \text{ мг/дл}$	Перорально метронидазол 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней	Убедительная рекомендация, среднее качество доказательств	Метронидазол 500 мг 3 раза в день внутрь в течение 10–14 дней	При невозможности – назначение фидаксомицина и ванкомицина	–	–
Первый рецидив КДИ	Предпочтительно: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день через день в течение 20 дней	–	–	–	Предпочтительно: перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней в сочетании с безлостоксумабом	–	Внутри ванкомицин 500 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III)
	Альтернатива: ванкомицин перорально в режиме с постепенным снижением дозы и пульсирующим режимом	Пример постепенной/пульс-схемы приема ванкомицина: 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, 2 раза в день в течение 7 дней, 1 раз в день в течение 7 дней, затем каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель	–	–	Альтернатива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 1–5-й дни, затем 200 мг каждые 48 часов 7–25 дней	После неудачного курса лечения ванкомицином	–	–
	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	Стандартный курс ванкомицина, если для лечения первого эпизода применялся метронидазол	–	–	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней	При невозможности – назначение фидаксомицина и безлостоксумаба	–	–
	Дополнительное лечение: безлостоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно во время введения антибиотиков по стандартному протоколу	Данные о сочетании с фидаксомицином ограничены. С осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью	–	–	Альтернатива: ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, 2 раза в день в течение 7 дней, 1 раз в день в течение 7 дней, затем каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель	При невозможности – назначение фидаксомицина и безлостоксумаба	–	–



Второй или последующий рецидив КДИ	Фидаксомицин 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз в день через день в течение 20 дней	—	—	—	Предпочтительно проведение трансплантации фекальной микробиоты	—	—	—
	Ванкомицин внутрь в режиме с постепенным снижением дозы и пульсирующим режимом	—	—	—	Альтернатива: фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 10 дней в сочетании с безлотоксумабом	—	—	—
	Ванкомицин 125 мг 4 раза в день внутрь в течение 10 дней, затем рифаксимин 400 мг 3 раза в день в течение 20 дней	—	—	—	Альтернатива: пероральное применение ванкомицина	В отсутствие других возможностей терапии	—	—
	Трансплантация фекальной микробиоты	Перед тем, как предлагать трансплантацию фекальной микробиоты, следует попробовать соответствующее лечение антибиотиками, по крайней мере, в случае 2 рецидивов (то есть 3 эпизодов) КДИ	—	—	—	—	—	—
	Дополнительное лечение: безлотоксумаб 10 мг/кг внутривенно однократно во время введения антибиотиков по стандартному протоколу	Данные о сочетании с фидаксомицином ограничены. С осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью	—	—	—	—	—	—
Тяжелая КДИ	—	—	Перорально ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Сильная рекомендация, низкий уровень доказательности	Ванкомицин или фидаксомицин	При невозможности перорального введения – с помощью клизмы в сочетании с внутривенным введением метронидазола или тигециклина	Внутрь ванкомицин 125 мг 4 раза в день в течение 10 дней	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
	—	—	Перорально фидаксомицин 200 мг 2 раза в день 10 дней	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	—	—	Тигециклин в начальной дозе для взрослых 100 мг внутривенно капельно в течение 30–60 минут, далее по 50 мг через каждые 12 часов. Продолжительность терапии в среднем 5–14 дней	Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – III)



Молниеносная КДИ	Ванкомицин 500 мг 4 раза в сутки внутрь или через назогастральный зонд	Фульминантная КДИ подтверждается гипотензией или шоком, кишечной непроходимостью, мегаколоном	Перорально ванкомицин по 500 мг каждые 6 часов в течение первых 48–72 часов	Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	Внутрь ванкомицин 500 мг 4 раза в день в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день внутривенно	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
–	При кишечной непроходимости следует рассмотреть возможность добавления ректальной инстилляции ванкомицина. Внутривенно вводимый метронидазол (500 мг каждые 8 часов) следует вводить вместе с пероральным или ректальным ванкомицином, особенно при наличии кишечной непроходимости	–	Можно рассмотреть комбинированную терапию метронидазолом парентерально в дозе 500 мг каждые 8 часов	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	При невозможности введения препарата через рот ванкомицин назначается ректально. При этом препарат в дозе 500 мг разводится в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводится в виде клизм 4 раза в день	Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – II)
–	–	–	Для пациентов с кишечной непроходимостью может быть полезным добавление клизм с ванкомицином (500 мг каждые 6 часов)	Условная рекомендация, очень низкое качество доказательств	–	–	–	–

КДИ – *Clostridioides difficile*-ассоциированная инфекция

переносимости пациентом операции и навыков хирурга [26].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) при тяжелой и молниеносной КДИ рассматривается как вариант терапии в отсутствие ответа на стандартную медикаментозную терапию. Специалисты Американской коллегии гастроэнтерологов рассматривают в качестве приоритетного протокол ТФМ, предложенный М. Fischer и соавт. [47]. В соответствии с этим протоколом пациентам с тяжелой или фульминантной инфекцией, которые не реагировали на 5-дневную терапию ванкомицином в сочетании с внутривенным метронидазолом, проводили ТФМ с использованием колоноскопии. При наличии псевдомембранозного колита пероральный прием ванкомицина возобновляли в течение 24–48 часов, а последующие ТФМ назначали с интервалом 3–5 дней до полного исчезновения псевдомембран. В ретроспективном анализе 57 пациентов, у которых был использован этот протокол, 100% пациентов с тяжелой КДИ и 87% пациентов с фульминантной КДИ были вылечены во время одной и той же госпитализации [48]. В открытом рандомизированном исследовании G. Ianiro и соавт. (2018) аналогичный протокол ТФМ в сочетании с 14-дневным лечением ванкомицином сравнивали с однократной инфузией ТФМ

с последующим 14-дневным курсом ванкомицина. Общий успех составил 75% для группы с одной ТФМ и ванкомицином и 100% для группы с несколькими ТФМ и ванкомицином ($p=0,01$), причем последняя содержала 57% случаев молниеносной инфекции. Серьезных нежелательных явлений при использовании любого из протоколов отмечено не было. Кроме улучшения показателей излечения, ТФМ может привести к снижению частоты колэктомии и сепсиса, связанных с КДИ, а также улучшить выживаемость в этой популяции пациентов в критическом состоянии [49].

Рецидивы *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

Рецидив КДИ обычно определяется как повторное появление диареи и подтверждающий положительный тест (МАНК или ИФА) в течение 8 недель после лечения начального эпизода. Приблизительно у 20% пациентов возникает первый рецидив, и частота дальнейших рецидивов продолжает значительно возрастать после каждого из них. К сожалению, единого подхода к оценке времени наступления рецидива нет. В литературе приводится интервал от 8 до 12 недель.

Причиной рецидива может быть повторная активация продукции токсинов оставшейся



в кишечнике популяции *Cd* как в виде вегетативной формы, так и из проросших спор, а также повторное заражение пациента. При этом существенного изменения чувствительности возбудителя к применяющимся для лечения антибактериальным препаратам не происходит, что позволяет выбирать оптимальную схему терапии из того же перечня средств. Однако ряд нюансов необходимо учитывать.

Кроме того, следует учитывать, что назначение антибиотиков в течение 60 дней наблюдения после нозокомиальной КДИ почти в 5 раз увеличивает риск развития последующего рецидива, а в сочетании с возрастом 65 лет и старше и тяжелой КДИ в анамнезе риск рецидива после назначения антибиотиков достигает 87% [50].

В рекомендации в качестве терапии первой линии первого рецидива КДИ включен фидаксомицин в нескольких схемах:

- по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней или 2 раза в день в течение 5 дней, затем 1 раз через день в течение 20 дней [32];
- по 200 мг 2 раза в день в течение 10 дней в сочетании с безлтоксумабом [26].

В качестве альтернативной терапии предлагается использование ванкомицина в виде стандартного курса или схемы с постепенным снижением дозы препарата. В связи с отсутствием фидаксомицина в Российской Федерации основной схемой терапии служит применение ванкомицина, однако рекомендованная схема отличается увеличенной разовой дозой до 500 мг (уровень убедительности рекомендаций С; уровень достоверности доказательств – III).

Учитывая меньшую эффективность метронидазола как при первичной КДИ, так и в случае первого рецидива, а также известную нейротоксичность препарата при длительном или повторном применении, рекомендуется ограничить применение метронидазола одним курсом [51].

В ноябре 2020 г. опубликованы результаты обсервационного когортного исследования фидаксомицина в сравнении с метронидазолом, ванкомицином и их комбинацией при начальном эпизоде, первом рецидиве и тяжелой инфекции, вызванной *Cd* [52]. В подгруппу больных с первым рецидивом КДИ вошли 63 пациента. В этой подгруппе у 21 пациента развился второй рецидив (33,3%), умерло 11 пациентов (17,5%). При сравнении эффективности рекомендуемых схем лечения КДИ фидаксомицин (внутри 200 мг 2 раза в сутки 10 дней) превосходил метронидазол (внутри 500 мг 3 раза в сутки 10 дней) (17/20, 85% против 2/7, 28,6%; ОШ 14,2, 95% ДИ 1,8–109,9;

$p=0,0112$), ванкомицин (внутри 125 мг 4 раза в день 10 дней) (17/20, 85% против 6/20, 30%; ОШ 13,2, 95% ДИ 2,8–62,7; $p=0,0011$) и комбинацию метронидазола и ванкомицина (17/20, 85% против 6/16, 37,5%; ОШ 9,4, 95% ДИ 1,9–46,4; $p=0,0057$). Фидаксомицин был более эффективен в предотвращении следующего эпизода КДИ в сравнении с метронидазолом (1/18, 5,6% против 3/5, 60,0%; ОШ 0,0, 95% ДИ 0,0–0,6; $p=0,0185$), ванкомицином (1/18, 5,6% против 11/17, 64,7%; ОШ 0,0, 95% ДИ 0,0–0,3; $p=0,0027$) и комбинацией метронидазола и ванкомицина (1/18, 5,6% против 6/12, 50,0%; ОШ 0,1, 95% ДИ 0,0–0,6; $p=0,0163$). В подгруппу с множественными рецидивами вошли 29 пациентов с двумя и более эпизодами КДИ; у восьми пациентов развился еще один эпизод КДИ (27,6%), двое пациентов умерли (6,9%). Ни один пациент не лечился метронидазолом в режиме монотерапии. При сравнении эффективности разных схем терапии не было обнаружено статистически значимой разницы между фидаксомицином, ванкомицином или комбинацией метронидазола и ванкомицина для обеих клинических конечных точек.

Противоречивость публикаций об эффективности фидаксомицина, ванкомицина и метронидазола сохраняется и после публикации обновленных рекомендаций по диагностике и лечению КДИ. В 2022 г. опубликованы результаты двух метаанализов эффективности фидаксомицина в сравнении с ванкомицином или метронидазолом для лечения пациентов с КДИ.

S. Tashiro и соавт. (2022) провели анализ РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность фидаксомицина и ванкомицина у пациентов с КДИ на основании публикаций в электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, Web of Science и ClinicalTrials.gov, опубликованных до 15 октября 2021 г. [53]. Основной конечной точкой было полное излечение. Вторичными конечными точками были клиническое излечение, рецидив и нежелательные явления. Отношения рисков (ОР), различия рисков (РР) и 95% ДИ были рассчитаны с использованием модели случайных эффектов Мантеля – Хензеля. Риск систематической ошибки оценивался с использованием Кокрейновского справочника по систематическим обзорам вмешательств и критериям оценки. В метаанализ было включено всего 6 РКИ. По сравнению с ванкомицином фидаксомицин был связан со значительно более высокими глобальными показателями излечения (ОР=1,18, $p<0,00001$; РР=0,11, 95% ДИ=0,07–0,16). Кроме того, показатели клинического излечения были



сопоставимы между фидаксомицином и ванкомицином ($p=0,31$). Фидаксомицин был связан со значительно более низкой частотой рецидивов по сравнению с ванкомицином ($OR=0,59$, $p<0,0001$), а частота нежелательных явлений существенно не различалась между препаратами ($p=0,41$).

Второй метаанализ J. Dai и соавт. (2022) основан на систематическом и всестороннем поиске в базах Embase, Cochrane, MEDLINE, ScienceDirect и Google Scholar с 1954 по январь 2022 г. [54]. Для оценки риска предвзятости использовалась шкала Ньюкасла – Оттавы. Метаанализ был проведен с применением модели случайных эффектов, и были представлены объединенные коэффициенты шансов с 95% ДИ. Критериям включения соответствовали всего 10 исследований, большинство из них были низкого качества. Объединенное ОШ составило 0,40 (95% ДИ 0,09–1,68; $I^2=82,4\%$) для клинического излечения и 2,02 (95% ДИ 0,36–11,39; $I^2=88,4\%$) для длительного излечения. Объединенное ОШ составило 0,69 (95% ДИ 0,40–1,20; $I^2=65,7\%$) для частоты рецидивов, 2,81 (95% ДИ 1,08–7,29; $I^2=70,6\%$) для неудачи лечения и 0,73 (95% ДИ 0,50–1,07; $I^2=0\%$) для смертности от всех причин между пациентами, получавшими фидаксомицин и ванкомицин. Объединенное ОШ составило 0,71 (95% ДИ 0,05–9,47; $I^2=69,6\%$) в отношении частоты рецидивов у пациентов, получавших фидаксомицин и метронидазол. Авторы пришли к заключению, что режимы приема фидаксомицина и ванкомицина/метронидазола не имели существенных различий с точки зрения результатов лечения, таких как клиническое излечение, длительное излечение, рецидив и смертность от всех причин. Однако у пациентов с КДИ, принимавших фидаксомицин, был значительно более высокий риск неудачи лечения.

Трансплантация фекальной микробиоты при рецидивах *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

C.R. Kelly и соавт. (2021) рекомендуют пациентам, у которых развился второй или последующие рецидивы КДИ, проводить ТФМ для предотвращения дальнейших рецидивов (сильная рекомендация, среднее качество доказательств). Варианты проведения процедуры ТФМ: колоноскопия (сильная рекомендация, среднее качество доказательств); капсулы per os (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств); клизмы, если другие методы недоступны (условная рекомендация, низкое качество доказательств). Повторная ТФМ для пациентов с рецидивом КДИ проводится через 8 недель после первоначальной (условная

рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Первое РКИ, в котором оценивалась эффективность ТФМ при рецидивирующей КДИ, было опубликовано в 2013 г. В этом исследовании ТФМ проводилась путем инфузии через назодуоденальный зонд после короткого курса ванкомицина и дала показатель излечения 81% при однократном введении (при стандартном лечении ванкомицином – 31%) [55]. Несмотря на то что именно в отношении терапии рецидивирующей КДИ накоплен наибольший объем исследований по эффективному применению ТФМ, данный метод лечения не получил всеобщего признания, не имеет стандартизированной процедуры и разрешен к применению только в рамках научных исследований, в том числе и в Российской Федерации.

Степ-терапия ванкомицином при рецидивах *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции

При невозможности выполнения или наличии противопоказаний к ТФМ может быть проведена этапная терапия ванкомицином с постепенным снижением суточной дозы препарата: 125 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней, затем 2 раза в день в течение 7 дней, после этого 1 раз в день в течение 7 дней, и наконец каждые 2–3 дня в течение 2–8 недель [26]. Для длительной профилактики авторы рекомендуют применять ванкомицин в дозе 125 мг 1 раз в сутки, при необходимости (например, в случае появления жидкого стула) на некоторое время увеличивая кратность приема до 2 или 3 раз в сутки.

Использование ванкомицина по такой схеме рассматривается как способ первичной и вторичной профилактики КДИ у лиц с иммунодефицитом (реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, после трансплантации почек) [56, 57].

Опубликованный метаанализ A.E. Maraolo и соавт. (2022) включил 929 пациентов, получавших системную антибиотикотерапию и имевших высокий риск КДИ, которым была назначена пероральная профилактика КДИ ванкомицином, и 2011 человек представляли группу сравнения (без активной профилактики) [58]. Анализ подтвердил сильный защитный эффект в отношении возникновения КДИ: ОШ 0,14, 95% ДИ 0,04–0,38. Наблюдалась умеренная неоднородность ($I^2=54\%$). Этот эффект был подтвержден в нескольких анализах подгрупп, включая профилактику первичной КДИ по сравнению с рецидивирующей КДИ.



Безлтоксумаб

Основными факторами патогенности Cd выступают токсины А и В, к которым вырабатываются антитела. К сожалению, первичный эпизод КДИ практически не индуцирует защитный антитоксический гуморальный ответ, и в эксперименте животные (мыши) продолжают выделять споры Cd [27]. Антитела против обоих токсинов Cd предотвращают рецидив КДИ в экспериментах на мышах. После однократной дозы лечения антителами у мышей не появлялось никаких признаков рецидива КДИ в течение нескольких месяцев до завершения эксперимента. При вскрытии этих мышей не было выявлено грубых признаков воспаления кишечника. Гистологическое исследование слепой кишки у мышей, получавших антитела, показало интактную слизистую оболочку, отсутствие воспаления или (иногда) небольшие изменения слизистой оболочки, но без отека.

При анализе содержания антител IgG против TcdA *C. difficile* в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующей КДИ оказалось значительно ниже аналогичных уровней у лиц без рецидива [59]. В дальнейшем было установлено, что более высокие уровни антитоксина антител коррелируют с защитными эффектами против первичной и рецидивирующей КДИ [60–62].

Во время острой инфекции активированные В-клетки в лимфатических узлах пролиферируют и дифференцируются в антитела-секретирующие клетки (АСК), которые циркулируют в кровотоке до тех пор, пока продолжается инфекция. В случае КДИ большинство антитела-секретирующих клеток продуцируют Cd-специфические антитела до того, как они подвергнутся апоптозу. Их появление может на несколько дней предшествовать сероконверсии и обеспечивает более раннее выявление пациентов с низким риском рецидива [63]. Небольшая часть антитела-секретирующих клеток мигрирует во вторичные лимфоидные органы и костный мозг, чтобы стать долгоживущими плазматическими клетками [64]. Выполнение теста на наличие антител к Cd, специфичных к любому из трех антигенов токсина (TcdB-CROP, TcdBvir-CROP и/или CDTb), на 2-й и 12-й день от возникновения клинических проявлений позволяет при положительном результате исследования выделить группу пациентов с низкой вероятностью рецидивирующего течения КДИ [20].

Исходя из важности именно антительного ответа, были разработаны препараты, содержащие антитела против токсинов Cd. Одним из одобренных для клинического применения стал препарат безлтоксумаб – человеческое моноклональное

антитело, которое связывается с токсином В и препятствует его проникновению в эпителий ЖКТ, предотвращая повреждение клеток толстой кишки. После 9 клинических испытаний в 2016 г. безлтоксумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для профилактики рецидивов КДИ. Препарат вводят в виде однократной внутривенной инфузии в зависимости от массы тела (10 мг/кг) во время курса лечения КДИ, период полувыведения составляет 19 дней [26]. В США безлтоксумаб доступен по средней оптовой цене (англ. average wholesale price, AWP) 4560 долларов за флакон [65]. Безлтоксумаб зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Зинплава (рег. № ЛП-006872 от 25.03.2021).

Принимая во внимание высокую стоимость препарата и минимальную пользу по сравнению с плацебо у пациентов с низким риском рецидивирующей КДИ, М.Н. Wilcox и соавт. (2017) рекомендуют рассматривать этот препарат для пациентов, у которых наблюдаемая польза в клинических испытаниях была максимальной, – в возрасте 65 лет и старше в сочетании по крайней мере с одним из следующих дополнительных факторов риска: второй эпизод КДИ за последние 6 месяцев, иммунодефицит или тяжелая КДИ [61]. Модифицированный анализ объединенных данных 2655 взрослых пациентов, включенных в два многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследования фазы 3 (MODIFY I и MODIFY II), в которых оценивалась безопасность и эффективность безлтоксумаба у взрослых пациентов, получающих стандартные антибиотики при первичной или рецидивирующей КДИ, показал, что устойчивое излечение от рецидива КДИ через 12 недель было значительно выше в группе безлтоксумаба (496/781; 63,5%) по сравнению с группой плацебо (415/773; 53,7%). Скорректированная разница между безлтоксумабом и группой плацебо составила 9,7% (95% ДИ 4,8–14,5; $p < 0,0001$), что дает число, необходимое для предотвращения 1 эпизода рецидивирующей КДИ (достаточное число для лечения – 10).

Абсолютных противопоказаний к применению безлтоксумаба нет, но рекомендуется с осторожностью назначать его пациентам с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, учитывая более высокую частоту сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой (2 против 1%), наблюдаемую в клинические испытания фазы 3 [66]. Пациенты с застойной сердечной недостаточностью в группе



безлотовксумаба чаще сообщали о развитии нежелательных явлений, возникающих при лечении (83,9 против 70,2%), серьезных нежелательных явлениях (53,4 против 48%), чаще регистрировались летальные исходы (19,5 против 12,5%) по сравнению с плацебо [67]. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний также была выше у пациентов, получавших безлотовксумаб (8 (14,3%) против 4 (6,8%)). Механизмы этих эффектов не ясны. Основываясь на указанных данных, рекомендуется не использовать безлотовксумаб у пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе и с осторожностью применять его у пациентов с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В 2021 г. M.L. Hyte и соавт. провели поиск в MEDLINE/PubMed по запросу “bezlotoxumab”, в результате чего было найдено 152 статьи. В этот обзор включены 17 исследований (за исключением статей не на английском языке) испытаний фаз I и II и обзорных статей. Исследования, опубликованные после целенаправленного обновления 2021 г., подтверждают эти рекомендации. Кроме того, исследования в реальной практике показали результаты, аналогичные более крупным клиническим испытаниям. Пациенты с большим количеством факторов риска рецидивирующей КДИ, по-видимому, получают наибольшую пользу от безлотовксумаба. Авторы считают, что в настоящее время нет данных в поддержку использования безлотовксумаба за пределами текущих рекомендаций по лечению КДИ [68].

В 2022 г. опубликованы результаты ретроспективного когортного исследования сравнения безлотовксумаба с историческим стандартом лечения (англ. standard of care, SoC) – терапией ванкомицином или фидаксомицином – за период с 2015 по 2019 г. [69]. Первичной конечной точкой была частота 90-дневной рецидивирующей КДИ, вторичными исходами – частота повторных госпитализаций по всем причинам и смертность от всех причин через 90 дней, а также инфузионные реакции и частота обострений сердечной недостаточности. Всего было включено 107 участников (54 в группе безлотовксумаба и 53 в группе SoC). Среднее количество эпизодов КДИ в анамнезе было 2, среднее количество факторов риска рКДИ – 4, а у 28% участников наблюдалась

тяжелая КДИ. Частота 90-дневной рКДИ составила 11% в группе безлотовксумаба по сравнению с 43% в группе SoC ($p < 0,001$), а 90-дневная повторная госпитализация по всем причинам – 40% в группе безлотовксумаба и 64% в группе SoC ($p = 0,011$). В анализе с поправкой на IPTW (inverse probability of treatment weighting – взвешивание обратной вероятности лечения) безлотовксумаб был связан со значительным снижением шансов рКДИ (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,05–0,41) и повторной госпитализацией по всем причинам (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,16–0,81). Авторы считают, что безлотовксумаб эффективен для профилактики рКДИ и снижения частоты повторных госпитализаций по любой причине у пациентов с высоким риском рецидива, что соответствует текущим рекомендациям.

Контроль выздоровления

Рутинное тестирование на излечение у бессимптомных пациентов после лечения КДИ не рекомендуется [26]. Сохранение выделения или колонизации *C. difficile* может представлять трудности при оценке этих пациентов. В случаях диагностической неопределенности клинически полезной может быть расширенная диагностика причин диареи, включая биопсию толстой кишки для оценки альтернативных причин кишечной дисфункции (микроскопический колит, болезнь Крона, язвенный колит). При нормальной эндоскопической и гистологической картине толстой кишки вероятность продолжающейся КДИ будет минимальна.

Заключение

Проблема КДИ в настоящее время сохраняет свою актуальность по ряду причин: активизация пищевого пути распространения возбудителя, рост заболеваемости, увеличение числа рецидивов, в том числе множественных, отсутствие систематической регистрации всех случаев заболевания, отсутствие единого стандарта диагностики, нерешенные проблемы терапии. В Российской Федерации доступны все широко применяемые методы диагностики и, за исключением фидаксомицина, все рекомендуемые антимикробные препараты, а также безлотовксумаб и трансплантация фекальной микробиоты. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



Литература / References

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. Clostridium difficile and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet. 1978;1(8073):1063–1066. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90912-1.
- George WL, Sutter VL, Goldstein EJ, Ludwig SL, Finegold SM. Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. Lancet. 1978;1(8068):802–803. doi: 10.1016/s0140-6736(78)93001-5.
- George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW. Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis. Br Med J. 1978;1(6114):695. doi: 10.1136/bmj.1.6114.695.
- Centers for Disease Control and Prevention. C. diff (Clostridioides difficile). Life After C. diff [Internet]. 2021 Jul 12. Available from: <https://www.cdc.gov/cdiff/after.html>.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, Kuijper EJ, Wilcox MH. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23(3):529–549. doi: 10.1128/CMR.00082-09.
- Хасанова ГР, Якупова ГР, Кондратьева КА, Локоткова АИ, Булычева ИА, Шайхразиева НД. Оценка уровня осведомленности врачей многопрофильных стационаров об особенностях эпидемиологии и диагностики внутрибольничной инфекции, вызванной Clostridium difficile. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(4):167–173. doi: 10.17816/EID52696. [Khasanova GR, Yakupova GR, Kondratieva KA, Lokotkova AI, Bulychева IA, Shaikhrazieva ND. [Physicians' awareness level assessment of the epidemiology and diagnosis features of nosocomial infection caused by Clostridium difficile in a multidisciplinary hospitals]. Epidemiology and Infectious Diseases. 2020;25(4):167–173. Russian. doi: 10.17816/EID52696.]
- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. Anaerobe. 2016;40:95–99. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008.
- The Lancet Infectious Diseases. C difficile – a rose by any other name... Lancet Infect Dis. 2019;19(5):449. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30177-X.
- McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infect Dis. 1990;162(3):678–684. doi: 10.1093/infdis/162.3.678.
- Moono P, Putsathit P, Knight DR, Squire MM, Hampson DJ, Foster NF, Riley TV. Persistence of Clostridium difficile RT 237 infection in a Western Australian piggyery. Anaerobe. 2016;37:62–66. doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.11.012.
- Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by Clostridium difficile. Gastroenterology. 2014;146(6):1547–1553. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.059.
- Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic Clostridium difficile colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. J Gen Specif Med. 2003;6(2):27–30.
- Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51(1):2–7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d29767.
- Berkell M, Mysara M, Xavier BB, van Werkhoven CH, Monsieurs P, Lammens C, Ducher A, Vehreschild MJGT, Goossens H, de Gunzburg J, Bonten MJM, Malhotra-Kumar S; ANTICIPATE study group. Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. Nat Commun. 2021;12(1):2241. doi: 10.1038/s41467-021-22302-0.
- Knetsch CW, Connor TR, Mutreja A, van Dorp SM, Sanders IM, Browne HP, Harris D, Lipman L, Keessen EC, Corver J, Kuijper EJ, Lawley TD. Whole genome sequencing reveals potential spread of Clostridium difficile between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(45):20954. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20954.
- Knight DR, Squire MM, Collins DA, Riley TV. Genome Analysis of Clostridium difficile PCR Ribotype 014 Lineage in Australian Pigs and Humans Reveals a Diverse Genetic Repertoire and Signatures of Long-Range Interspecies Transmission. Front Microbiol. 2017;7:2138. doi: 10.3389/fmicb.2016.02138.
- Janežic S, Mlakar S, Rupnik M. Dissemination of Clostridium difficile spores between environment and households: Dog paws and shoes. Zoonoses Public Health. 2018;65(6):669–674. doi: 10.1111/zph.12475.
- Rodríguez C, Taminiau B, Avesani V, Van Broeck J, Delmée M, Daube G. Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of Clostridium difficile strains isolated from retail meat and humans in Belgium. Food Microbiol. 2014;42:166–171. doi: 10.1016/j.fm.2014.03.021.
- Lim SC, Knight DR, Riley TV. Clostridium difficile and One Health. Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):857–863. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.023.
- Haddad NS, Nozick S, Kim G, Ohanian S, Kraft CS, Rebolledo PA, Wang Y, Wu H, Bressler A, Le SNT, Kuruvilla M, Runnstrom MC, Ramonell RP, Cannon LE, Lee FE, Daiss JL. Detection of Newly Secreted Antibodies Predicts Nonrecurrence in Primary Clostridioides difficile Infection. J Clin Microbiol. 2022;60(3):e0220121. doi: 10.1128/jcm.02201-21.
- Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing Incidence of Multiply Recurrent Clostridium difficile Infection in the United States: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2017;167(3):152–158. doi: 10.7326/M16-2733.
- Dawwas GK, Brensinger CM, Vajravelu RK, Wu Q, Kelly CR, Laine L, Wu GD, Lewis JD. Long-term Outcomes Following Multiply Recurrent Clostridioides difficile Infection and Fecal Microbiota Transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):806–816.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.004.
- Шелыгин ЮА, Алешкин ВА, Сухина МА, Миронов АЮ, Брико НИ, Козлов РС, Зверев ВВ, Ачкасов СИ, Ковалишина ОВ, Селькова ЕП, Сафин АЛ, Гренкова ТА, Халиф ИЛ, Фролов СА, Кашников ВН, Сушков ОИ. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). Колопроктология. 2018;(3):7–23. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23. [Shelygin YuA, Aleshkin VA, Sukhina MA, Mironov AYU, Briko NI, Kozlov RS, Zverev VV, Achkasov SI, Kovalishina OV, Selkova EP, Safin AL, Grenkova TA, Khalif IL, Frolov SA, Kashnikov VN, Sushkov OI. [Clinical recommendations of the National Association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian Association of Coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of Clostridium difficile-associated diarrhea (CDI)]. Koloproktologia = Coloproctology. 2018;(3):7–23. Russian. doi: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23.]
- Lawry BM, Johnson CL, Flanagan K, Spoors JA, McNeil CJ, Wipat A, Keegan N. Species-Specific Detection of C. difficile Using Targeted Antibody Design. Anal Chem. 2018;90(22):13475–13482. doi: 10.1021/acs.analchem.8b03349.
- Hassanain WA, Spoors J, Johnson CL, Faulds K, Keegan N, Graham D. Rapid ultra-sensitive diagnosis of clostridium difficile infection using a SERS-based lateral flow assay. Analyst. 2021;146(14):4495–4505. doi: 10.1039/d1an00726b.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2021;116(6):1124–1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278.
- Sun X, Wang H, Zhang Y, Chen K, Davis B, Feng H. Mouse relapse model of Clostridium difficile infection. Infect Immun. 2011;79(7):2856–2864. doi: 10.1128/IAI.01336-10.
- Darkoh C, DuPont HL, Norris SJ, Kaplan HB. Toxin synthesis by Clostridium difficile is



- regulated through quorum signaling. *mBio*. 2015;6(2):e02569. doi: 10.1128/mBio.02569-14.
29. Martin-Verstraete I, Peltier J, Dupuy B. The Regulatory Networks That Control *Clostridium difficile* Toxin Synthesis. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5):153. doi: 10.3390/toxins8050153.
30. Cowardin CA, Kuehne SA, Buonomo EL, Marie CS, Minton NP, Petri WA Jr. Inflammasome activation contributes to interleukin-23 production in response to *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(1):e02386-14. doi: 10.1128/mBio.02386-14.
31. Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol*. 2015;63(2):193–202. doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.005.
32. Johnson S, Laverne V, Skinner AM, Gonzalez-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1029–e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549.
33. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossum TM, Ooijsaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehrshild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1–S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
34. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub5.
35. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):1035–1044. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30285-8.
36. Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, Vaughn BP. Cost-effectiveness of Treatment Regimens for *Clostridioides difficile* Infection: An Evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):754–762. doi: 10.1093/cid/ciz318.
37. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sirod S, Fortier LC, Valiquette L. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:363. doi: 10.1186/1471-2334-10-363.
38. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med*. 1989;86(1):15–19. doi: 10.1016/0002-9343(89)90223-4.
39. Lam SW, Bass SN, Neuner EA, Bauer SR. Effect of vancomycin dose on treatment outcomes in severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):553–558. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.013.
40. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):302–307. doi: 10.1086/519265.
41. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, Gelone SP, Broom C, Davidson DM; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345–354. doi: 10.1093/cid/ciu313.
42. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, Friedenberg FK. Vancomycin Enemas as Adjunctive Therapy for *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res*. 2015;7(6):422–427. doi: 10.14740/jocmr2117w.
43. Wang Y, Schluger A, Li J, Gomez-Simmonds A, Salmasian H, Freedberg DE. Does Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2414–2420. doi: 10.1093/cid/ciz1115.
44. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(5):882–884. doi: 10.1093/jac/dkh176.
45. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, Soo S, Panter SJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(5):640–645. doi: 10.1007/s10350-006-0511-8.
46. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, Paterson DL, Vergis EN, Shannon WD, Ansani NT, Branch RA. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control*. 2007;35(2):131–137. doi: 10.1016/j.ajic.2006.06.007.
47. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalandhi R, Rex DK. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):470–476. doi: 10.1111/apt.13290.
48. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, Sagi S, Bohm M, Xu H, Kassam Z. Faecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2017;8(3):289–302. doi: 10.1080/19490976.2016.1273998.
49. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):152–159. doi: 10.1111/apt.14816.
50. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tumala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1206–1214. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.038.
51. AlDhaleel W, AlMarzooqi A, Gaber N. Reversible metronidazole-induced neurotoxicity after 10 weeks of therapy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017223463. doi: 10.1136/bcr-2017-223463.
52. Polivkova S, Krutova M, Capek V, Sykora B, Benes J. Fidaxomicin versus metronidazole, vancomycin and their combination for initial episode, first recurrence and severe *Clostridioides difficile* infection – An observational cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021;103:226–233. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.004.
53. Tashiro S, Mihara T, Sasaki M, Shimamura C, Shimamura R, Suzuki S, Yoshikawa M, Hasegawa T, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ohge H, Suzuki H, Nakamura A, Mori N, Morinaga Y, Yamagishi Y, Yoshizawa S, Yanagihara K, Mikamo H, Kunishima H. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother*. 2022;28(11):1536–1545. doi: 10.1016/j.jiac.2022.08.008.
54. Dai J, Gong J, Guo R. Real-world comparison of fidaxomicin versus vancomycin or metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(11):1727–1737. doi: 10.1007/s00228-022-03376-1.
55. van Nood E, Vriee A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Barteldsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–415. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
56. Splinter LE, Kerstenetzky L, Jorgenson MR, Descourouez JL, Levenson GE, Saddler CM, Smith JA, Safdar N, Redfield RR. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of *Clostridium difficile* Infection Recurrence in Renal Transplant



- Patients. *Ann Pharmacother*. 2018;52(2):113–119. doi: 10.1177/1060028017727756.
57. Morrisette T, Van Matre AG, Miller MA, Mueller SW, Bajrovic V, Abidi MZ, Benamu E, Kaiser JN, Barber GR, Chase S, Tobin J, Fish DN, Gutman JA. Oral Vancomycin Prophylaxis as Secondary Prevention Against Clostridioides difficile Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Hematologic Malignancy Population. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(10):2091–2097. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.021.
58. Maraolo AE, Mazzitelli M, Zappulo E, Scoto R, Granata G, Andini R, Durante-Mangoni E, Petrosillo N, Gentile I. Oral Vancomycin Prophylaxis for Primary and Secondary Prevention of Clostridioides difficile Infection in Patients Treated with Systemic Antibiotic Therapy: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):183. doi: 10.3390/antibiotics11020183.
59. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *Lancet*. 2001;357(9251):189–193. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03592-3.
60. Leav BA, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, Gerding DN, Kelly CP, Katchar K, Baxter R, Ambrosino D, Molrine D. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent Clostridium difficile infection (CDI). *Vaccine*. 2010;28(4):965–969. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.10.144.
61. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim YS, Yoshida J, Gabryelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr MB; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
62. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, Molrine D, Leney M, Miller M, Dupin M, Mast TC. Antibodies to Toxin B Are Protective Against Clostridium difficile Infection Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):730–734. doi: 10.1093/cid/ciw364.
63. Carter MJ, Mitchell RM, Meyer Sauter PM, Kelly DF, Trück J. The Antibody-Secreting Cell Response to Infection: Kinetics and Clinical Applications. *Front Immunol*. 2017;8:630. doi: 10.3389/fimmu.2017.00630.
64. Halliley JL, Tipton CM, Liesveld J, Rosenberg AF, Darce J, Gregoretti IV, Popova L, Kaminiski D, Fucile CF, Albizua I, Kyu S, Chiang KY, Bradley KT, Burack R, Slifka M, Hammarlund E, Wu H, Zhao L, Walsh EE, Falsey AR, Randall TD, Cheung WC, Sanz I, Lee FE. Long-Lived Plasma Cells Are Contained within the CD19(-) CD38(hi)CD138(+) Subset in Human Bone Marrow. *Immunity*. 2015;43(1):132–145. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.016.
65. ZINPLAVA™ (bezlotoxumab) injection, for intravenous use [Internet]. Initial U.S. Approval: 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf.
66. Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):699–704. doi: 10.1093/cid/ciy577.
67. FDA briefing document: Bezlotoxumab injection. Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC) [Internet]. 2016. Available from: <https://www.fda.gov/media/98708/download>.
68. Hyte ML, Arphai LJ, Vaughn CJ, Durham SH. The Role of Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infections: A Review of the Current Literature and Paradigm Shift after 2021. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(9):1211. doi: 10.3390/antibiotics11091211.
69. Johnson TM, Molina KC, Howard AH, Schwarz K, Allen L, Huang M, Bajrovic V, Miller MA. Real-World Comparison of Bezlotoxumab to Standard of Care Therapy for Prevention of Recurrent Clostridioides difficile Infection in Patients at High Risk for Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1572–1578. doi: 10.1093/cid/ciab674.

Clostridioides difficile – a new name, the old problems with diagnosis and treatment

S.M. Zakharenko¹

Clostridium difficile was reclassified in 2016 under a new name of *Clostridioides difficile*. In 2021 to 2022, some changes were implemented into the main clinical guidelines on the diagnosis and treatment of infections caused by this pathogen. A two-step algorithm based on identification of *C. difficile* and then its toxins is still recommended for the diagnosis. The treatment regimens for the first episode and relapses of *C. difficile*-associated infection are based on metronidazole, vancomycin and fidaxomicin. Additional effectiveness of therapy has been associated with the use of microbiocenosis-oriented technologies aimed at restoration of the colon microbiota. In the Russian Federation, all widely applied diagnostic methods

are available and all recommended antimicrobials, except fidaxomicin, as well as bezlotoxumab and fecal microbiota transplantation.

Key words: *Clostridium difficile*, *Clostridioides difficile*, bezlotoxumab, vancomycin, fidaxomicin, fecal microbiota transplantation

For citation: Zakharenko SM. Clostridioides difficile – a new name, the old problems with diagnosis and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(6):377–391. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-048.

Received 22 November 2022; revised 8 December 2022; accepted 12 December 2022; published online 16 December 2022

Sergey M. Zakharenko – MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8666-6118>
✉ Ul. Professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (911) 225 77 34. E-mail: zsm1@mail.ru

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; ul. Professora Popova 9, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Оригинальная статья

Длительность сохранения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в разные периоды коронавирусной инфекции

Садретдинова Л.Д.¹ • Ганцева Х.Х.¹ • Галина И.И.¹ • Тюрин А.В.¹

Садретдинова Лидия Данисовна – ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545>

✉ 450071, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Менделеева, 201–70, Российская Федерация.
Тел.: +7 (987) 253 79 56.
E-mail: shuraleyka1@mail.ru

Ганцева Халида Ханафиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>. E-mail: halida.ganceva@mail.ru

Галина Ильмира Ильфатовна – ординатор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5940-6599>. E-mail: ilmira.ilfatovna@bk.ru

Тюрин Антон Викторович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>.
E-mail: anton.bgmu@gmail.com

Цель – проанализировать частоту и характер симптомов поражения органов пищеварения в период симптоматического COVID-19 (4–12 недель после заболевания) и постковидного синдрома (более 12 недель от начала заболевания).

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 785 пациентов, находившихся на стационарном лечении в инфекционном госпитале в период с мая по декабрь 2020 г. с диагнозом COVID-19. На первом этапе изучена обращаемость за амбулаторной медицинской помощью по профилю «гастроэнтерология» после выписки из стационара среди всех 785 пациентов. На втором этапе проведен телефонный опрос 247 пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя, с заполнением специально разработанной анкеты, содержащей вопросы о сопутствующих заболеваниях, общих и специфических жалобах, а также с использованием стандартного опросника оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов).

Результаты. В течение 2 лет после выписки из инфекционного госпиталя амбулаторно за медицинской помощью по профилю «гастроэнтерология» обратились 88 пациентов. Наиболее частыми нозологиями были болезни поджелудочной железы (33%), желудка (31%), кишечника (25%), печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей (11%). Наиболее частыми жалобами при обращении выступали диспепсические расстройства: тошнота, горечь во рту, изжога, вздутие живота (25%), боли в животе различной локализации (17%) и изменение стула – диарея, запоры (11%).

Среди прошедших телефонный опрос 247 человек симптоматический COVID наблюдался

в 90 (11,46%) случаях, преобладающими жалобами были потеря вкуса, потеря обоняния и лихорадка. Постковидный синдром был выявлен в 157 (20%) наблюдениях, с основными жалобами на слабость, одышку и боль в суставах. Нарушения стула и боли в животе встречались в период симптоматического COVID-19 и в постковидном периоде с одинаковой частотой – 9 и 10% соответственно. По результатам опросника GSRS, в постковидный период преобладал диспепсический синдром с такими жалобами, как изжога (24%), боль и дискомфорт в верхней части живота (20%), вздутие живота (15%).

Заключение. У пациентов, перенесших COVID-19, наряду с респираторными синдромами отмечаются проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, характер которых варьируется на разных этапах коронавирусной инфекции. В ранний период симптоматического COVID-19 отмечаются нарушение стула и боли в животе, при постковидном синдроме – тошнота, горечь во рту, изжога, вздутие живота.

Ключевые слова: симптоматический COVID-19, постковидный синдром, опросник GSRS, гастроэнтерологические проявления коронавирусной инфекции

Для цитирования: Садретдинова ЛД, Ганцева ХХ, Галина ИИ, Тюрин АВ. Длительность сохранения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в разные периоды коронавирусной инфекции. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):392–399. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-025.

Поступила 30.06.2022; доработана 17.08.2022; принята к публикации 22.08.2022; опубликована онлайн 02.09.2022

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Российская Федерация



Новая коронавирусная инфекция COVID-19, возникшая в 2019 г. в г. Ухань (Китай) и вызванная вирусом SARS-CoV-2, исходно рассматривалась как острое респираторное заболевание, поражающее верхние и нижние дыхательные пути. По мере распространения заболевания появились данные о потенциальных мишенях для вируса в органах пищеварительной системы [1]. У пациентов была выявлена повышенная экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) и мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2) в энтероцитах толстой кишки, в клетках гладкой мускулатуры и эндотелия сосудов подслизистой оболочки подвздошной кишки [2]. Характер экспрессии данных белков позволяет рассматривать их в качестве потенциальной точки проникновения вируса. Помимо этого, антигены SARS-CoV-2 были идентифицированы в эпителиальных клетках, макрофагах собственной пластинки и лимфоцитах слизистой оболочки кишечника, как при иммуногистохимическом исследовании, так и с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и электронной микроскопии. Частота обнаружения фрагментов SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках тонкой кишки у пациентов с коронавирусной инфекцией достигала 88,23% [3].

Опубликованы клинические данные о вовлечении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в симптомокомплекс коронавирусной инфекции. Наиболее распространенным желудочно-кишечным симптомом при остром COVID-19 с частотой

от 5 до 13% оказалась диарея. Механизм ее развития пока не установлен, в числе вероятных патогенетических факторов называют изменения микробиоты кишечника и осмотическую диарею из-за мальабсорбции или воспаления [4]. Не известна и длительность поражения органов ЖКТ. В этой связи интерес представляет вопрос вовлечения органов пищеварительной системы в симптомокомплекс постковидного синдрома. В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), продолжающийся симптоматический COVID-19 определяется при наличии симптомов в период от 4 до 12 недель после начала заболевания, а постковидный синдром – при сохранении симптомов более 12 недель от начала болезни [5]. Данные о частоте и характере поражения ЖКТ на разных стадиях COVID-19 противоречивы. В отдельных отчетах частота желудочно-кишечных симптомов, связанных с пост-COVID-19, колеблется от 3 до 79% [6].

Цель – анализ частоты и характера симптомов со стороны системы пищеварения у пациентов с COVID-19 в разные периоды заболевания.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные пациентов, перенесших COVID-19; дизайн исследования представлен на рис. 1. Коллективом авторов была сформирована база данных «Пациенты, перенесшие COVID-19 и нуждающиеся

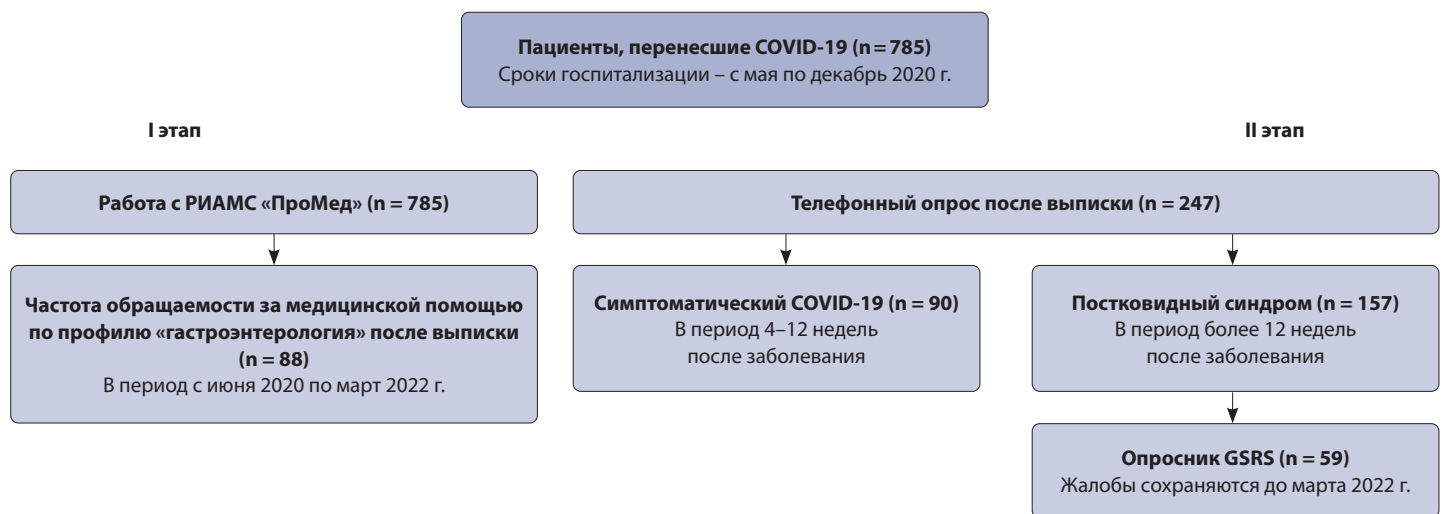


Рис. 1. Дизайн исследования; GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов, РИАМС – региональная информационно-аналитическая медицинская система



в диспансеризации постковидного синдрома» (Свидетельство о государственной регистрации № 2021620499 от 16.03.2021), которая включила 785 пациентов, находившихся на стационарном лечении в инфекционном госпитале клиники Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ) в период с мая по декабрь 2020 г. На первом этапе исследования для всех пациентов через 2 года после выписки из инфекционного госпиталя был проведен анализ обращаемости за амбулаторной медицинской помощью по профилю «гастроэнтерология» по записям Региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед» (РИАМС «ПроМед»). На следующем этапе (в период через 12–16 месяцев после выписки из инфекционного госпиталя) был проведен телефонный опрос пациентов с заполнением специально разработанной анкеты, которая включала вопросы о сопутствующих заболеваниях, общих и специфических жалобах; также была использована русскоязычная валидизированная версия стандартного опросника по желудочно-кишечным симптомам GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) [7].

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964). Все пациенты при поступлении в стационар заполняли информированное согласие о возможном использовании медицинских данных в научных целях, повторно согласие было получено при проведении телефонного опроса.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением пакета Statistica 13. В исследовании использованы методы описательной статистики с вычислением средней величины и ее стандартного отклонения ($Me \pm SD$), нормальность распределения признака определялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Межгрупповые различия оценивали с применением t-теста Стьюдента, принимая за статистически значимый уровень $p \leq 0,05$.

Результаты

Из основной группы больных, перенесших COVID-19, выписанных из инфекционного госпиталя клиники БГМУ (общая выборка 785 человек), были сформированы группы пациентов, обратившихся за медицинской помощью по профилю «гастроэнтерология» после выписки из стационара (группа 1, $n=88$), и пациентов, прошедших телефонное анкетирование (группа 2,

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов исследованных групп

Показатель	Общая выборка ($n=785$)	Группа 1 ($n=88$)	Группа 2 ($n=247$)
Возраст, годы ($Me \pm SD$)	58,1 $\pm$ 13,1	57,8 $\pm$ 12,05	56,6 $\pm$ 12,7
Длительность госпитализации, дни ($Me \pm SD$)	12 $\pm$ 5,7	12 $\pm$ 3,4	12,6 $\pm$ 6,01
Время до госпитализации, дни ($Me \pm SD$)	9 $\pm$ 5,6	9 $\pm$ 6,0	8 $\pm$ 5,4
Количество мужчин, абс. (%)	341 (43)	36 (41)	103 (42)

Группа 1 – пациенты, обратившиеся амбулаторно за медицинской помощью по профилю «гастроэнтерология» после выписки из инфекционного госпиталя, группа 2 – пациенты, прошедшие телефонное анкетирование после выписки из инфекционного госпиталя

$Me \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение

$n=247$). Пациенты обеих групп статистически значимо не различались по возрасту, длительности госпитализации и срокам амбулаторного лечения до госпитализации (табл. 1).

По результатам анализа обращаемости за медицинской помощью в связи с наличием симптомов поражения системы пищеварения как к терапевту, так и к гастроэнтерологу в течение 2 лет после выписки из инфекционного госпиталя у 88 пациентов были впервые установлены диагнозы по рубрике XI «Болезни органов пищеварения» Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Диагнозы можно разделить на 4 группы в зависимости от пораженного органа: болезни поджелудочной железы – 33%, болезни желудка – 31%, болезни кишечника – 25%, болезни печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей – 11%. Наиболее частыми жалобами были диспепсические расстройства: тошнота, горечь во рту, изжога, вздутие живота (25%), боли в животе различной локализации (17%) и изменение стула – диарея, запоры (11%).

У ряда пациентов были проведены инструментальные методы диагностики ЖКТ и органов пищеварения. Эзофагогастродуоденоскопия выполнена 35 (39,7%) пациентам: у 9% из них выявлены поверхностные гастриты, у 5,6% – хронические атрофические гастриты, у 5,6% – эрозивные гастриты и недостаточность кардии, у 4,5% – рефлюкс-эзофагит. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выполнено 15 (17%) пациентам. По его результатам диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы обнаружены у 19,3%, гепатомегалия – у 13,6%, диффузные изменения печени – у 10,2%, признаки хронического холецистита – у 4,5%, спленомегалия – у 2,2%. При фиброколоноскопии, выполненной 9 (10%) пациентам, были выявлены: дивертикулы – у 3,4%,



Таблица 2. Анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19, абс. (%)

Диагноз	Установлен до COVID-19	Установлен после COVID-19	Всего
Гипертоническая болезнь	99 (40)	8 (3)	107 (43)
Панкреатиты	36 (14)	14 (6)	50 (20)
Ишемическая болезнь сердца	41 (17)	3 (1)	44 (18)
Сахарный диабет (1-й и 2-й типы)	34 (14)	10 (4)	44 (18)
Ревматологические заболевания	26 (11)	3 (1)	29 (12)
Холециститы	24 (10)	6 (2)	30 (12)
Цереброваскулярное заболевание	18 (7)	2 (1)	20 (8)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	13 (5)	5 (2)	18 (7)
Онкология	3 (1)	2 (1)	5 (2)
Гепатиты	2 (1)	2 (1)	4 (2)
Хроническая болезнь почек	5 (2)	0	5 (2)
Колиты	1 (0,4)	0	1 (0,4)

полипы кишечника – у 2,2%, эрозии слизистой оболочки толстой кишки, сосудистые заболевания кишечника, геморрой – в единичных случаях.

На следующем этапе исследования мы провели телефонный опрос пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя клиники БГМУ, в ходе которого заполнялась анкета, включавшая вопросы о сопутствующих заболеваниях, уточнялись сохраняющиеся жалобы после перенесенного COVID-19, заполнялась шкала оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (на момент анкетирования). Данные были получены для 247 пациентов. Как видно из табл. 2, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями до инфицирования COVID-19 традиционно были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет, при этом хронический панкреатит встречался в 14% случаев, а после перенесенной инфекции он был самым частым диагнозом. Сахарный диабет был установлен у 4% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, что может быть связано как с действием вируса на поджелудочную железу, так и с лекарственной терапией, в том числе применением глюкокортикоидов. Пациенты отмечали, что после перенесенного COVID-19 обострились хронические заболевания: хронические панкреатиты,

хронические холециститы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (см. табл. 2).

Среди основных неспецифических жалоб, которые беспокоили пациентов в период после перенесенной коронавирусной инфекции, с наибольшей частотой встречались слабость, одышка и боль в суставах (табл. 3). Особый интерес представляет длительность симптомов, поскольку опрос проводился через 12–16 месяцев после выздоровления от COVID-19, и была возможность оценить отдаленные последствия перенесенного заболевания. Наибольшую длительность наряду с высокой частотой встречаемости имела боль в суставах. Кроме того, в течение долгого времени пациентов беспокоили нарушение памяти и кашель, однако эти жалобы встречались лишь у 2–3% опрошенных. Симптомы со стороны органов пищеварения, включавшие в себя нарушение стула и боли в животе, отмечали в 11 и 8% случаев соответственно, а их длительность составляла $5,17 \pm 4,94$ и $2,61 \pm 2,34$ недели. Основные жалобы в различные периоды заболевания представлены на рис. 2. Самыми стойкими симптомами, сохранявшимися более 12 недель, были слабость, одышка и боль в суставах; наименее стойкими, которые длились от 4 до 12 недель, – потеря вкуса, потеря

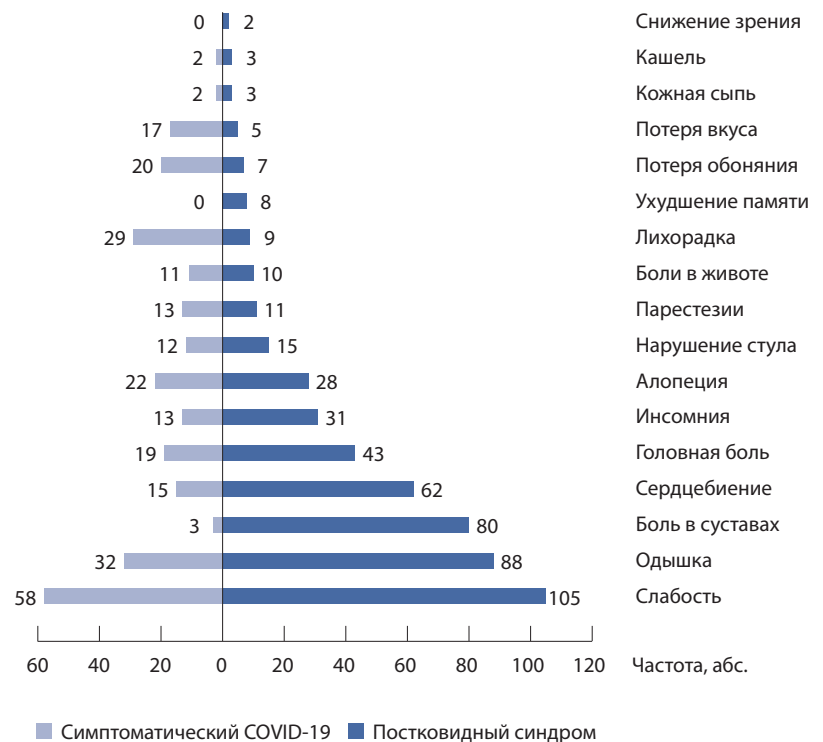


Рис. 2. Частота жалоб в период симптоматического COVID-19 и в постковидный период в порядке увеличения продолжительности

**Таблица 3.** Частота и длительность симптомов у пациентов, перенесших COVID-19 (по данным телефонного опроса)

Симптомы	Частота, абс. (%)	Длительность, недели (Me ± SD)
Слабость	163 (66)	9,06 ± 6,96
Одышка	120 (48)	10,3 ± 6,9
Боль в суставах	83 (34)	15,5 ± 4,24
Сердцебиение	77 (31)	11,07 ± 6,7
Головная боль	62 (25)	8,82 ± 6,28
Алопеция	50 (20)	4,82 ± 3,6
Инсомния	44 (18)	10,11 ± 7,09
Лихорадка	38 (15)	0,98 ± 0,65
Похудание	33 (13)	8,15 ± 4,43
Потеря обоняния	27 (11)	2,28 ± 2,09
Увеличение массы тела	27 (11)	7,48 ± 3,2
Нарушение стула (запор/диарея)	27 (11)	5,17 ± 4,94
Парестезии	24 (10)	5,95 ± 5,66
Потеря вкуса	22 (9)	2,17 ± 2,04
Боли в животе	21 (8)	2,61 ± 2,34
Ухудшение памяти	8 (3)	13,75 ± 5,23
Кожная сыпь	5 (2)	5,8 ± 5,11
Кашель	5 (2)	13,8 ± 6,01
Снижение зрения	2 (0,8)	16 ± 0

Me ± SD – среднее ± стандартное отклонение

обоняния, лихорадка. Что касается симптомов со стороны органов пищеварения, нарушения стула и боли в животе встречались с одинаковой частотой как в период симптоматического COVID-19, так и в постковидном периоде.

У 59 пациентов, имевших симптомы со стороны органов пищеварения на момент анкетирования, проведена дополнительная оценка характера и выраженности жалоб с применением шкалы GSRS. Наиболее часто регистрировали следующие симптомы: изжогу (24%), боль и дискомфорт в верхней части живота (20%), вздутие живота (15%), запоры (14%), урчание в животе (13%), отрыжку и метеоризм (9%), твердый стул (7%),

кислотный рефлюкс (5%), тошноту и жидкий стул (4%). После интегральной оценки выявленных жалоб по синдромам отмечено преобладание диспептического и рефлюксного синдромов. Уровень интенсивности был сопоставим для всех синдромов, с незначительным преобладанием рефлюксного и констипационного, однако различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 4).

Обсуждение

Анализ существующих публикаций свидетельствует, что большинство из них посвящено изучению острого периода COVID-19 с 2021 г., когда преобладали «индийский» (дельта) и «южноафриканский» (омикрон) штаммы и наблюдались симптомы со стороны органов пищеварения. Острый период заболевания наших пациентов пришелся на 2020 г., когда основными штаммами были «британский» (альфа), «южноафриканский» (бета), «бразильский» (гамма) и где основными симптомами выступали респираторные проявления. P. Zhong и соавт., проанализировавшие в своем обзоре данные исследований, опубликованных с декабря 2019 по март 2020 г. включительно, отмечают, что в острый период инфекции основными жалобами, связанными с пищеварительной системой, были диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия; желудочно-кишечное кровотечение встречалось у 2–50% [8]. Различия в полученных результатах могут быть связаны с гетерогенностью популяций. Симптомы со стороны органов пищеварения, отраженные в медицинской документации пациентов нашего исследования

Таблица 4. Частота и интенсивность синдромов желудочно-кишечного тракта у пациентов, перенесших COVID-19 (по данным анкетирования с применением шкалы GSRS)

Синдром	Частота, абс. (%)	Интенсивность, баллы (Me ± SD)
IS	113 (35)	5,05 ± 1,69
RS	81 (25)	5,65 ± 2,27
AP	55 (17)	4,89 ± 1,21
CS	54 (17)	5,96 ± 1,77
DS	21 (6)	5,6 ± 1,49

GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale, Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов: AP – синдром абдоминальной боли (боль и дискомфорт в верхней части живота, голодные боли), CS – констипационный синдром (запор, твердый стул, ощущение не полностью опорожненного кишечника), DS – диспепсический синдром (урчание в животе, вздутие живота, отрыжка, метеоризм), RS – рефлюксный синдром (изжога, кислотный рефлюкс, приступы тошноты)

Me ± SD – среднее ± стандартное отклонение



в острый период, были скудными. Основные симптомы включали потерю вкуса – у 24% пациентов и жидкий стул – у 5%. В отечественных публикациях также преимущественно освещается поражение органов пищеварительной системы в острой стадии COVID-19. По данным Н.Г. Кучеренко и соавт., основными симптомами были потеря аппетита (46,1%), тошнота (26,7%), потеря вкуса (7%). Изжога в остром периоде встречалась у 10,8% пациентов, а в постковидный период – у 25,6% [9]. У наших пациентов с постковидным синдромом изжогу регистрировали в 24% наблюдений. В исследовании В.Б. Гриневича и Ю.А. Кравчука дисгевзия отмечалась у 63% пациентов в остром периоде инфекции, снижение или отсутствие аппетита – у 46,1%, диарея – у 32%, тошнота – у 26,7%, однократная рвота – у 23,3% (многократная – у 6,7%), боль в животе – у 7,1% [10]. В исследовании Е.В. Федотовой и соавт., включившем 237 пациентов, перенесших COVID-19, у 65% были выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка, у 16% – поражения двенадцатиперстной кишки [11]. В нашем исследовании эзофагогастродуоденоскопия была проведена пациентам уже после выписки из инфекционного госпиталя. По ее данным были выявлены поверхностные гастриты у 9%, хронические атрофические гастриты – у 5,6%, эрозивные гастриты – у 5,6%, недостаточность кардии – у 5,6%, рефлюкс-эзофагит – у 4,5%.

Зарубежные исследования, изучавшие поражение ЖКТ у пациентов с коронавирусной инфекцией, также представляют данные об отдаленных симптомах со стороны органов ЖКТ. В Саудовской Аравии по результатам анкетирования 744 человек, перенесших COVID-19, симптоматический COVID наблюдался у 318 (42,8%) пациентов, постковидный синдром – у 75 (10,1%), а у 351 (47,2%) опрошенного симптомы сохранялись более 6 месяцев [12]. В исследовании с участием 293 пациентов из восточной части Южной Азии (109 из Индии и 184 из Бангладеш) выявленные в постковидный период симптомы со стороны ЖКТ включали тошноту (18,9%), рвоту (10,4%), диарею (20,7%) и боль в животе (11,1%). Агевзию и аносмию регистрировали в 35,4 и 31,1% наблюдений соответственно [13]. В нашем исследовании в постковидный период наиболее часто встречались такие симптомы, как изжога (24%), боль и дискомфорт в верхней части живота (20%), вздутие живота (15%), запоры (14%), урчание в животе (13%), отрыжка и метеоризм (9%), твердый стул (7%), кислотный рефлюкс (5%), тошнота и жидкий стул (4%). Метаанализ, объединивший

результаты 31 исследования распространенности желудочно-кишечных симптомов у 4682 пациентов, показал: наиболее значимыми симптомами со стороны ЖКТ в постковидный период были диарея и анорексия. Кроме того, отмечено, что у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии с тяжелым течением заболевания, была более высокая частота болей в животе [14]. По данным нашего исследования, боли в животе при симптоматическом COVID-19 и в постковидный период встречались с одинаковой частотой (4%). В исследовании у детей сообщалось, что среди клинических проявлений со стороны ЖКТ чаще встречались рвота и диарея с общей долей 17,7% [6].

Имеющиеся данные о поражении кишечника при COVID-19 противоречивы. Известно, что после инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с диареей уровни кальпротектина в кале и серотонина в слизистых оболочках выше, чем у пациентов без диареи, что позволяет считать воспаление слизистой оболочки кишечника патогенетическим механизмом диареи у этих пациентов [15]. У пациентов с COVID-19, у которых SARS-CoV-2 вызывает хроническое повреждение легких, вполне ожидаемо развивается и хроническое воспаление кишечника. Воспаление слизистой оболочки кишечника, вызванное инвазивными патогенами, приводит к острому инфекционному гастроэнтериту, а он, в свою очередь, является предиктором постинфекционного функционального желудочно-кишечного расстройства [16]. По сравнению с частотой возникновения постинфекционного функционального желудочно-кишечного расстройства после бактериальных и даже вирусных патогенов, поражающих ЖКТ, частота развития функционального желудочно-кишечного расстройства после COVID-19, по-видимому, меньше. В исследовании, проведенном в Канаде, частота постинфекционного функционального желудочно-кишечного расстройства после вирусного гастроэнтерита составила 12,5% при 6-месячном наблюдении [17]. Поскольку SARS-CoV-2 в первую очередь – респираторный патоген и поражает ЖКТ только у половины пациентов с COVID-19, ожидается, что развитие функционального желудочно-кишечного расстройства после COVID-19 будет меньше, чем после вирусного гастроэнтерита. Наше исследование указывает на то, что только симптоматический COVID-19 ассоциирован с риском развития постковидного синдрома и функционального желудочно-кишечного расстройства, но и эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.



Заключение

У пациентов, перенесших COVID-19, наряду с респираторными синдромами отмечается поражение органов пищеварения на разных этапах коронавирусной инфекции. В ранний период симптоматического заболевания отмечаются нарушение стула и боли в животе, в период постковидного синдрома – тошнота, горечь во рту,

изжога, вздутие живота. В настоящее время не представляется возможным определить, являются ли указанные симптомы прямым и временным влиянием на ЖКТ или началом хронического заболевания ЖКТ, самостоятельного или спровоцированного вирусом. Для уточнения этого необходимы дополнительные исследования с наблюдением пациентов в динамике. ☞

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Л.Д. Садретдинова и И.И. Галина – формирование групп пациентов, набор клинического материала, написание текста; Х.Х. Ганцева и А.В. Тюрин – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, 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

- Chen H, Tong Z, Ma Z, Luo L, Tang Y, Teng Y, Yu H, Meng H, Peng C, Zhang Q, Zhu T, Zhao H, Chu G, Li H, Lu H, Qi X. Gastrointestinal bleeding, but not other gastrointestinal symptoms, is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:759152. doi: 10.3389/fmed.2021.759152.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydiello T, Parigi TL, Ladinsky MS, Ramos I, Dunleavy K, Lee B, Dixon RE, Chen ST, Martinez-Delgado G, Nagula S, Bruce EA, Ko HM, Glicksberg BS, Nadkarni G, Pujadas E, Reidy J, Naymagon S, Grinspan A, Ahmad J, Tankelevich M, Bram Y, Gordon R, Sharma K, Houldsworth J, Britton GJ, Chen-Liaw A, Spindler MP, Plitt T, Wang P, Cerutti A, Faith JJ, Colombel JF, Kenigsberg E, Argmann C, Merad M, Gnjatich S, Harpaz N, Danese S, Cordon-Cardo C, Rahman A, Schwartz RE, Kumta NA, Aghemo A, Bjorkman PJ, Petralia F, van Bakel H, Garcia-Sastre A, Mehandru S. Intestinal host response to SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2435–2450.e34. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.056.
- DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1532–1540. doi: 10.1056/NEJMr1301069.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
- Wang JG, Cui HR, Tang HB, Deng XL. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):17846. doi: 10.1038/s41598-020-74913-0.
- Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп»; 2007. 320 с. [Novik AA, Ionova TI. [Guidelines for research on quality of life in medicine]. 2nd ed. Moscow: Olma Media Group; 2007. 320 p. Russian.]
- Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y, Du C, Song Y, Wu C, Hu X, Sun Y. COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):256. doi: 10.1038/s41392-020-00373-7.
- Кучеренко НГ, Ратникова АК, Гриневич ВБ, Каченко ЕИ, Кравчук ЮА. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;186(2):20–26. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26. [Kucherenko NG, Ratnikova AK, Grinevich VB, Tkachenko EI, Kravchuk IuA. [Clinic and semiotics of digestive lesions with coronavirus SARS-CoV-2]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2):20–26. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26.]
- Гриневич ВБ, Кравчук ЮА. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(3):39–44. doi: 10.17816/rmmar76269. [Grinevich VB, Kravchuk YA. [Diseases of the digestive organs and COVID-19]. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):39–44. Russian. doi: 10.17816/rmmar76269.]
- Федотова ЕВ, Дыньков СМ, Нецветаев ВВ. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021;16(5):5–9. [Fedotova EV, Dynkov SM, Netsvetaev VV. [Features of the lesion of the gastrointestinal tract in patients with the new coronavirus infection COVID-19]. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(5):5–9. Russian.]
- Garout MA, Saleh SAK, Adly HM, Abdulkhalil AA, Khafagy AA, Abdeltawab MR, Rabaan AA, Rodriguez-Morales AJ, Al-Tawfiq JA, Alandiyjany MN. Post-COVID-19 syndrome: assessment of short- and long-term post-recovery symptoms in recovered cases in Saudi Arabia. *Infection*. 2022 Mar 16:1–9. doi: 10.1007/s15010-022-01788-w.
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, Mathur A, Rai S, Akhter M, Mostafa T, Islam MS, Haque SA, Pandey A, Kibria MG, Ahmed F. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489–498. doi: 10.1111/jgh.15717.
- Dong ZY, Xiang BJ, Jiang M, Sun MJ, Dai C. The prevalence of gastrointestinal symptoms, abnormal liver function, digestive system disease and liver disease in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(1):67–76. doi: 10.1097/MCG.0000000000001424.
- Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):4–7. doi: 10.14309/ajg.0000000000001062.
- Li Y, Wu J, Wang S, Li X, Zhou J, Huang B, Luo D, Cao Q, Chen Y, Chen S, Ma L, Peng L,



Pan H, Travis WD, Nie X. Progression to fibrosing diffuse alveolar damage in a series of 30 minimally invasive autopsies with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Histo-*

pathology. 2021;78(4):542–555. doi: 10.1111/his.14249.

17. Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syn-

drome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):457–460. doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.025.

The duration of gastrointestinal symptom persistence at various periods of coronavirus infection

L.D. Sadretdinova¹ • Kh.Kh. Gantseva¹ • I.I. Galina¹ • A.V. Tyurin¹

Aim: To analyze prevalence and type of symptomatic gastrointestinal involvement during symptomatic COVID-19 (up to 4–12 weeks after the disease) and post-COVID-19 syndrome (more than 12 weeks from the disease onset).

Materials and methods: We retrospectively analyzed the data from 785 in-patients with the diagnosis of COVID-19, who were treated in the infectious disease hospital from May to December 2020. At the first phase of the study we analyzed how frequently they were referred for out-patient care by a gastroenterology specialist after they were discharged from the hospital (all 785 patient medical files). At the 2nd study phase we performed phone calls to 247 patients, that were discharged from the infectious disease hospital, during which a specially designed questionnaire was filled with items on their comorbidities, general and specific complaints, as well as the standardized Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Results: Within 2 years after their discharge from the infectious disease hospital, 88 patients asked for specialized gastroenterological care on an out-patient basis. The most common diagnoses were pancreatic diseases (33%), gastric disorders (31%), intestinal disorders (25%), liver and biliary disorders (11%). At referral, the most common complaints were dyspeptic: nausea, bitter taste in the mouth, heartburn, bloating (25%), abdominal pains of various location (17%) and stool abnormalities, such as diarrhea and constipation (11%). Among patients who participated in the phone survey (N=247), symptomatic COVID-19 was observed in 90 (11.46%) cases, with predominant complaints being loss of taste, loss of smell, and

fever. Post-COVID-19 syndrome was identified in 157 (20%) cases, with their main complaints being weakness, shortness of breath and joint pain. Stool abnormalities and abdominal pain occurred during symptomatic COVID-19 and in the post-COVID-19 period with the same frequency (9% and 10%, respectively). According to the GSRS results, the post-COVID-19 dyspeptic syndrome was characterized by prevailing complaints of heartburn (24%), upper abdominal pain and discomfort (20%), and bloating (15%).

Conclusion: In the patients with a history of COVID-19, along with respiratory syndromes, gastrointestinal symptoms are seen, with their types being variable at various period of the coronavirus infection. In the early COVID-19, these are stool abnormalities and abdominal pain, and during the post-COVID-19 syndrome, nausea, bitter taste in the mouth, heartburn and bloating are more common.

Key words: symptomatic COVID-19, post-COVID-19 syndrome, GSRS questionnaire, gastroenterological manifestations of coronavirus infection

For citation: Sadretdinova LD, Gantseva KhKh, Galina II, Tyurin AV. The duration of gastrointestinal symptom persistence at various periods of coronavirus infection. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(6):392–399. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-025.

Received 30 June 2022; revised 17 August 2022; accepted 22 August 2022; published online 2 September 2022

Funding

The study was performed within the activities of the World Level Eurasian Research and Educational Center and financed from the Republic of Bashkortostan budget allocated for the state support of young scientists, such as postgraduate students and PhDs (the competition call number NOC-GMU-2021).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

L.D. Sadretdinova and I.I. Galina, recruitment of the patient groups, clinical data collection, text writing; Kh.Kh. Gantseva and A.V. Tyurin, the study concept and design, data analysis, 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 are appropriately investigated and resolved.

Lidiya D. Sadretdinova – Assistant Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-9545> ✉ Ul. Mendeleeva 201–70, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russian Federation. Tel.: +7 (987) 253 79 56. E-mail: shuraleyka1@mail.ru

Khalida Kh. Gantseva – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7217-7222>. E-mail: halida.ganceva@mail.ru

Ilmira I. Galina – Resident Physician, Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5940-6599>. E-mail: ilmira.ilfatovna@bk.ru

Anton V. Tyurin – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Paediatrics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>. E-mail: anton.bgmu@gmail.com

¹ Bashkir State Medical University; ul. Lenina 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russian Federation



Оригинальная статья

Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника методом эндоультразвукового исследования

Будзинская А.А.¹ • Белоусова Е.А.¹ • Орлова Л.П.¹ • Вакурова Е.С.¹

Будзинская Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. эндоскопического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-5357>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.

Tel.: +7 (926) 187 90 72.

E-mail: atitaeva@inbox.ru

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

Орлова Лариса Петровна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-4009>. E-mail: lporlova2013@yandex.ru

Вакурова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, руководитель эндоскопического отделения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-6620>. E-mail: vakurova@bk.ru

Актуальность. В настоящее время не существует общепринятого стандарта дифференциальной диагностики болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). У 5–15% больных отмечаются клинические, эндоскопические, морфологические и рентгенологические признаки как ЯК, так и БК, и им устанавливают диагноз неопределенного колита. Вместе с тем своевременный и правильный диагноз архиваж для выбора терапевтической тактики.

Цель – оценить возможности эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ) для дифференциальной диагностики ЯК и БК, выявить наиболее патогномичные критерии для каждого из заболеваний.

Материал и методы. В рамках проспективного одноцентрового контролируемого исследования обследовано 50 больных, находящихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении по поводу обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Критериями включения в исследование были наличие у пациента установленного диагноза ВЗК, отсутствие стриктур, опухолей толстой кишки и инфекционных процессов. Группу контроля составили 15 пациентов без ВЗК. Всем пациентам проведено эндоУЗИ толстой кишки радиальным ультразвуковым датчиком с измерением толщины кишечной стенки, оценкой степени васкуляризации кишечной стенки с применением цветового доплеровского картирования и определением плотности стенки органа по данным компрессионной эластографии.

Результаты. Из 50 обследованных 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 49 лет) были с БК толстой кишки и 22 (8 мужчин и 14 женщин в возрасте от 22 до 60 лет) – с тотальным ЯК. При БК толщина стенки толстой кишки была в 2 раза больше, чем в группе контроля ($5,66 \pm 0,36$ и $2,62 \pm 0,11$; $p < 0,001$), и в 1,5 раза больше, чем у больных ЯК ($5,66 \pm 0,36$ и $3,96 \pm 0,13$; $p = 0,002$). При ЯК кишечная стенка утолщалась преимущественно за счет слизисто-подслизистого слоя (в 82% случаев,

$p < 0,001$ в сравнении с БК; диагностическая чувствительность данного признака 82%, специфичность – 93%), при БК чаще отмечено трансмуральное поражение (в 68% случаев, $p < 0,001$ в сравнении с ЯК; чувствительность 68%, специфичность 91%) и отсутствие дифференцировки слоев кишечной стенки (в 68% случаев, $p < 0,001$ в сравнении с ЯК; чувствительность 68%, специфичность 100%). Степень васкуляризации кишечной стенки в сравнении с контрольной группой при ЯК была чаще пониженной (в 54,6% случаев, $p < 0,001$), тогда как при БК, напротив, повышенной (в 71,4% случаев, $p < 0,001$); чувствительность и специфичность данного признака в выявлении ЯК составили 54,6 и 82%, а БК – 71,4 и 77,3% соответственно. При компрессионной эластографии окрашивание по второму типу (классификация E. Ueno) определяли статистически значимо чаще (в 45% случаев) при БК по сравнению с больными ЯК (22%) и группой контроля (6%) ($p = 0,002$), что свидетельствует о более плотной структуре стенки кишки у больных с БК.

Заключение. Различия структуры кишечной стенки (толщина, плотность и степень васкуляризации), выявленные методом эндоУЗИ, при ЯК и БК могут служить критериями в случае проведения дифференциального диагноза между этими заболеваниями.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, дифференциальная диагностика, толстая кишка, эндоскопическое ультразвуковое исследование

Для цитирования: Будзинская АА, Белоусова ЕА, Орлова ЛП, Вакурова ЕС. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника методом эндоультразвукового исследования. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):400–407. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-055.

Поступила 07.10.2022; доработана 19.12.2022; принята к публикации 23.12.2022; опубликована онлайн 27.12.2022

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



Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), характеризующиеся хроническим прогрессирующим течением и развитием тяжелых кишечных и системных осложнений. К основным проявлениям обоих заболеваний относят воспалительно-деструктивные и эрозивно-язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта и связанные с ними осложнения [1]. Диагноз ЯК и БК ставится по результатам комплекса клинических, эндоскопических, морфологических и рентгенологических исследований, включая исследование верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта, компьютерную и магнитно-резонансную томографию при наличии показаний. Однако в ряде случаев провести дифференциальную диагностику между этими заболеваниями бывает трудно из-за отсутствия четко выраженных дифференциально-диагностических критериев, сходства клинических симптомов и сложности интерпретации данных инструментальных исследований [2, 3].

Согласно современным представлениям, ЯК – заболевание только толстой кишки, характеризующееся неспецифическим иммунным воспалением преимущественно слизистой оболочки, с диффузным характером воспаления и обязательным вовлечением в процесс прямой кишки [2, 3]. В отличие от ЯК воспаление при БК носит сегментарный характер, проникает на глубину всех слоев кишечной стенки (трансмуральное воспаление) и может возникать в любой зоне пищеварительной трубки – от ротовой полости до ануса [4]. Степень воспаления и глубина поражения определяют различия в клинических проявлениях и осложнениях ЯК и БК, но примерно у 5–15% встречаются признаки как одного, так и другого заболевания. В таких ситуациях говорят о «неопределенном колите» (недифференцированный, неклассифицированный колит; англ. *indeterminate colitis, inflammatory bowel disease unspecified, inflammatory bowel disease unclassified*). Термин впервые был предложен патологоанатомами для диагностики сложных случаев хирургического материала после операций на толстой кишке, когда обнаруживались макро- и микроскопические признаки обоих заболеваний. Впоследствии термин «неопределенный колит» стал использоваться более широко для всех случаев с эндоскопическими, рентгенологическими и гистологическими признаками хронического воспалительного заболевания кишечника,

ограниченного толстой кишкой, но без соответствия существующим диагностическим критериям ЯК и БК [5–7]. В связи с этим разработка дополнительных методов и критериев для дифференциальной диагностики ВЗК остается насущной потребностью клинической практики.

Этиология ВЗК пока не определена. Рассматриваются аутоиммунная гипотеза, дефекты генетического аппарата, связь с микробиоценозом желудочно-кишечного тракта и многие другие причины. Однако «точка» в данном вопросе пока не поставлена. Нет ясности и в отношении дифференциальной диагностики между ЯК и БК. Ряд исследователей считают эти заболевания схожими, но различными, и ищут новые критерии их дифференциальной диагностики [8–11]. Есть также мнение, что ЯК и БК – формы одного заболевания, различающиеся в зависимости от степени реактивности организма [12].

Золотым стандартом при обследовании больных с ВЗК признана колоноскопия, при которой оценивается состояние слизистой оболочки, определяется активность воспаления и протяженность поражения. Метод превосходит другие в связи с возможностью визуальной оценки и взятия биопсии для гистологического исследования [2, 4]. Ультразвуковое трансабдоминальное исследование используется для определения толщины кишечной стенки в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Кроме того, с помощью ультразвукового исследования верифицируют язвенные дефекты и выявляют свищи. Вместе с тем, несмотря на отсутствие инвазивности и тяжелой подготовки к исследованию, информативность метода составляет около 60% [13, 14]. При ЯК и БК также используют компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [15, 16]. Эти методы служат для измерения толщины слоев кишечной стенки. При КТ и МРТ с контрастом определяется степень васкуляризации в кишке, визуализируются регионарные лимфоузлы, выявляются дефекты слизистой оболочки. К недостаткам метода относится отсутствие возможности частого использования ввиду лучевой нагрузки, а также то, что чувствительность метода резко снижается при минимальной степени активности заболеваний, когда толщина стенки кишки не превышает нормальных значений [17, 18].

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) дает возможность одномоментно оценить эндоскопическую картину, определить толщину стенки кишки, степень ее васкуляризации и выявить наличие свищевых



ходов и стриктур [19–21]. В научной литературе данных по использованию эндоУЗИ в диагностике ВЗК пока не много [20, 22, 23]. Тем не менее возможности метода говорят о его потенциальной эффективности для первичной и дифференциальной диагностики ЯК и БК, выявления осложнений и для мониторинга достижения трансмурального заживления при БК.

Цель исследования – оценить возможности эндоУЗИ для дифференциальной диагностики ЯК и БК, выявить наиболее патогномичные критерии для каждого из заболеваний.

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое контролируемое исследование. В период с 2020 по 2022 г. обследовано 50 больных с ВЗК, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Из них 28 пациентов (16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, средний возраст $27,3 \pm 8,7$ года) были с БК и 22 пациента (8 мужчин и 14 женщин в возрасте от 22 до 60 лет, средний возраст $35,6 \pm 9,8$ года) – с ЯК. Критериями включения в исследование были наличие у пациента одного из ВЗК, отсутствие стриктур, опухолей толстой кишки и инфекционных процессов. В исследование включали больных БК с поражением толстой кишки. У всех больных с ЯК ранее было установлено тотальное поражение толстой кишки. Все 50 пациентов были в стадии обострения ВЗК. В качестве группы контроля обследовали 15 пациентов без патологии толстой кишки (8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 23 до 53 лет, средний возраст $33,7 \pm 7,9$ года).

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования утверждено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 9 от 27.09.2021).

Всем участникам исследования выполнялось эндоУЗИ толстой кишки радиальным ультразвуковым мультимодальным датчиком (7,5–12 МГц) Pentax EG-3670URKK120103 с использованием режимов компрессионной эластографии и цветового доплеровского картирования (ЦДК) и взятием материала для гистологического исследования. ЭндоУЗИ осуществляли после стандартной подготовки толстой кишки к проведению колоноскопии, включающей в себя бесшлаковую диету на протяжении 3 дней и прием слабительных препаратов по двухэтапной схеме.

Всем больным измеряли толщину стенки кишки, а также оценивали степень ее васкуляризации. Нормальная васкуляризация определялась при достаточном количестве сигналов цветового доплеровского картирования по всей окружности стенки кишки, гиповаскуляризация – при единичных сигналах, гиперваскуляризация – при выявлении множественных неупорядоченных сигналов ЦДК, исходящих из толщи кишки.

Результаты компрессионной эластографии интерпретировали по классификации типов качественной оценки данных эластографии E. Ueno [24, 25], согласно которой равномерное распределение желтого и зеленого цветов соответствует низкой плотности исследуемых участков (1-й тип), мозаичная структура зеленого и синего цвета свидетельствует о более плотной структуре (2-й тип), а преобладание синего цвета в различных локализациях исследуемого органа – о наиболее плотным по структуре находкам (3-й и 4-й типы), тогда как визуализация красного цвета говорит о кистозном образовании исследуемого органа (5-й тип).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Excel, Statistica 12 (StatSoft inc.). Для оценки средних показателей вычисляли медианы и нижний и верхний квартили. Для сравнения количественных переменных в трех группах применяли критерий Краскела – Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями с помощью критерия Данна (с поправкой Бонферрони). С целью сравнения качественных показателей использовали критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При ВЗК в стадии обострения стенка кишки утолщается, при этом в зависимости от нозологии увеличение размера кишки происходит за счет разных слоев кишечной стенки (рис. 1–4).

Толщина стенки толстой кишки при ЯК была в диапазоне от 2,7 до 5,5 мм ($3,96 \pm 0,13$), при БК – от 3 до 11 мм ($5,66 \pm 0,36$), в контрольной группе данный показатель не превышал 3,1 мм, а минимальная толщина была 1,6 мм ($2,62 \pm 0,11$). Анализ толщины стенки в разных группах выявил статистически значимую разницу величины показателей между больными с ВЗК и группой контроля ($p = 0,002$), между ЯК и БК ($p = 0,002$). При этом при сравнении БК и группы контроля коэффициент достоверности оказался выше, чем при ЯК ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) (см. рис. 1).



Кишечная стенка статистически значимо чаще утолщалась за счет слизисто-подслизистого слоя при ЯК, чем при БК: в 82 и 7,14% соответственно; диагностическая чувствительность данного признака была 82%, а специфичность – 93% (табл. 1). При БК изменение стенки толстой кишки за счет трансмурального утолщения выявлялось статистически значимо чаще (68%), чем при ЯК (9%) (чувствительность 68%, специфичность 91%). Статистически значимых различий в частоте изменений мышечного слоя кишки отмечено не было. Только при БК в 68% случаев отсутствовала дифференцировка слоев кишечной стенки в фазе обострения (чувствительность и специфичность признака составили 68 и 100% соответственно) (см. рис. 4). При ЯК на фоне «смазанности» слизисто-подслизистого слоя у всех больных можно было визуализировать мышечный и серозный слои (см. табл. 1, рис. 3).

Применение ЦДК при ЯК (табл. 2) показало преобладание пониженного кровотока в исследуемой области у большинства больных (54,6%), нормальный и избыточный типы кровотока встречались с одинаковой частотой (в 22,7% случаев каждый). Частота гиповаскуляризации стенки кишки при ЯК вдвое превышала частоту других типов кровотока, но статистически значимой разницы между показателями не было; чувствительность и специфичность данного признака в выявлении ЯК составили 54,6 и 82% соответственно. При БК выявлена противоположная закономерность: гиперваскуляризация стенки кишки наблюдалась статистически значимо чаще (71,4%), тогда как нормальная и пониженная васкуляризация встречались лишь в 10,6 и 18% случаев соответственно. Что касается снижения

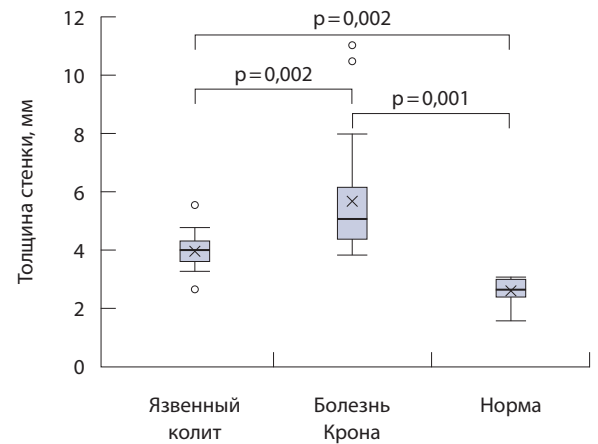


Рис. 1. Толщина стенки кишки у больных с язвенным колитом, болезнью Крона и в группе контроля; на графике представлены медианы (горизонтальная черта), интерквартильный диапазон (закрашенная область), среднее арифметическое (крест), диапазон «минимум – максимум» без учета выбросов (планки погрешности), выпадающие значения (точки). Значения p приведены для критерия Данна с поправкой Бонферрони

кровотока, то несмотря на преобладание числа пациентов с гиповаскуляризацией при ЯК (54,6%) по сравнению с БК (18%), статистически значимых различий по этому показателю между заболеваниями установлено не было. Чувствительность и специфичность признака гиперваскуляризации в выявлении БК составили 71,4 и 77,3%.

При применении компрессионной ультразвуковой эластографии выделены 1-й и 2-й типы по Е. Уено [24, 25]. Окрашивание преимущественно в зеленый и желтый цвета (1-й тип) наблюдали у 78% пациентов с ЯК и у 54% с БК без статистически значимых различий (табл. 3). Данный тип равномерного окрашивания указывает на

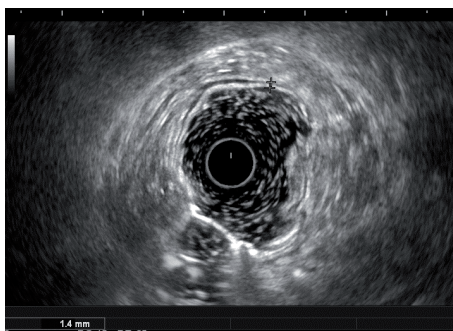


Рис. 2. Эндосонографическая картина стенки толстой кишки в норме

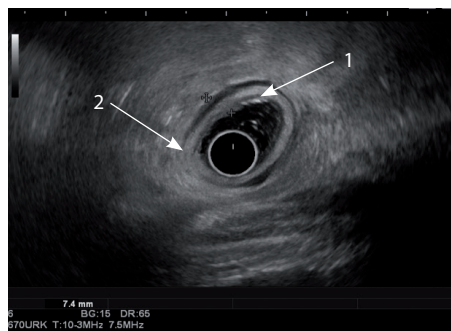


Рис. 3. Эндосонографическая картина толстой кишки при язвенном колите; 1 – утолщение слизисто-подслизистого слоя; 2 – утолщение стенки толстой кишки

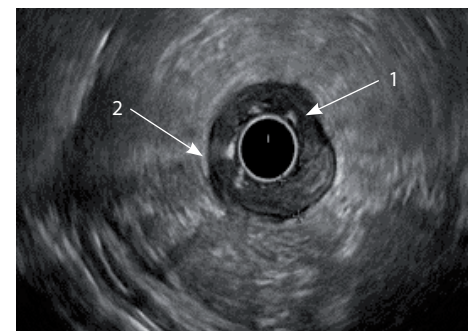


Рис. 4. Эндосонографическая картина толстой кишки при болезни Крона; 1 – отсутствие дифференцировки слоев кишечной стенки; 2 – утолщение стенки толстой кишки за счет всех слоев



мягко-эластическую консистенцию исследуемого участка. Статистически значимо различалась частота окрашивания по 2-му типу при БК (45%)

Таблица 1. Сравнительная частота утолщения разных слоев кишечной стенки при язвенном колите и болезни Крона, абс. (%)

Слой	Язвенный колит (n = 22)	Болезнь Крона (n = 28)
Слизисто-подслизистый	18 (82)*	2 (7,14)
Мышечный	2 (9)	7 (25)
Трансмуральное поражение	2 (9)	19 (68)*
Дифференцировка слоев отсутствует	0	19 (68)*

* $p < 0,001$ при сравнении между группами больных с язвенным колитом и болезнью Крона

Таблица 2. Частота и типы васкуляризации кишечной стенки при язвенном колите и болезни Крона, абс. (%)

Тип васкуляризации	Язвенный колит (n = 22)	Болезнь Крона (n = 28)	Значение p (точный критерий Фишера)
Нормальная васкуляризация	5 (22,7)	3 (10,6)	$p = 0,002$
Гиповаскуляризация	12 (54,6)	5 (18)	
Гиперваскуляризация	5 (22,7)	20 (71,4)	

Таблица 3. Сравнительная частота различных типов данных компрессионной эластографии кишечной стенки при язвенном колите и болезни Крона, абс. (%)

Тип по E. Ueno	Язвенный колит (n = 22)	Болезнь Крона (n = 28)	Группа контроля (n = 15)	Значение p (точный критерий Фишера)
Первый тип	17 (78)	13 (46)	14 (94)	$p = 0,002$
Второй тип	5 (22)	15 (54)	1 (6)	

Таблица 4. Эндоскопические ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона

Воспалительное заболевание кишечника	Критерий			
	преимущественное утолщение слоя стенки кишки	тип васкуляризации	тип окрашивания при эластографии	дифференцировка слоев кишечной стенки
Язвенный колит	Слизисто-подслизистый	Гиповаскуляризация	Первый тип	Есть
Болезнь Крона	Все слои	Гиперваскуляризация	Второй тип	Нет

по сравнению с ЯК (22%) и группой контроля (6%). Второй тип окрашивания, характеризующийся мозаичностью рисунка с преобладанием синих и зеленых цветов, говорит о более плотной структуре по сравнению с 1-м типом. При эластографии толстой кишки у пациентов группы контроля мы верифицировали 1-й тип по E. Ueno в 96% случаев, что было статистически значимо выше, чем при БК.

На основании совокупности полученных данных мы разработали эндоУЗИ-критерии дифференциальной диагностики ЯК и БК, представленные в табл. 4 (заявка на изобретение № 2021122205 «Способ дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона в стадии обострения» подана в ФИПС 27.07.2021).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что методика эндоУЗИ может использоваться при дифференциальной диагностике между ЯК и БК. В период обострения ВЗК одним из дифференциально-диагностических критериев выступает толщина стенки толстой кишки. По нашим данным, в норме средняя толщина стенки составляет 2,62 мм, что в 1,5 раза меньше соответствующего показателя при ЯК (3,96 мм) и в 2 раза меньше, чем при БК (5,66 мм) ($p < 0,001$). При обострении ВЗК воспалительные изменения характеризуются отеком стенки кишки. Этот общий признак обоих ВЗК был отмечен исследователями ранее. Так, N. Roushan [22] и M. Ellrichmann [23] установили, что толщина кишечной стенки у больных ВЗК статистически значимо выше, чем в группе контроля, при этом между ЯК и БК различия не столь выражены. При измерении различных слоев стенки кишки авторы указывают на преимущественное увеличение слизистого слоя у больных ЯК и подслизистого – при БК. Мы показали, что при ЯК стенка утолщается преимущественно за счет слизисто-подслизистого слоя (чувствительность признака составила 82%, специфичность – 93%), тогда как при БК это происходило за счет трансмурального утолщения



(чувствительность 68%, специфичность 91%). Аналогичные результаты получили U. Dağlı и соавт. [20], отметив, что увеличение размеров всех слоев толстой кишки характерно для БК.

В качестве отличительного признака БК мы выявили преимущественное отсутствие дифференцировки слоев кишечной стенки, что является результатом трансмурального воспаления. При этом у пациентов с ЯК нам всегда удавалось различить слизисто-подслизистый, мышечный и серозный слои кишечной стенки. Работ, изучающих данный параметр, нам найти не удалось.

При оценке степени васкуляризации стенки кишки мы верифицировали при ЯК чаще гиповаскулярный тип (чувствительность 54,6%, специфичность 82%), что, вероятнее всего, обусловлено отеком слизистого и подслизистого слоев в стадии обострения, а также наличием диффузного воспаления с множественными эрозивно-язвенными дефектами толстой кишки, в связи с чем в местах изъязвлений отсутствует слизистая оболочка и сигналы ЦДК не регистрируются. Это отражается в получении сигналов сниженного кровотока. При БК, напротив, мы выявили преимущественно гипervasкулярный тип кровоснабжения кишечной стенки (чувствительность 71,4%, специфичность 77,3%). Можно предположить, что трансмуральное воспаление проявляется в том числе и в усиленном кровенаполнении капиллярного русла не только подслизистого, но и мышечного и серозного слоев. В работе M. Pascu и соавт. [26], проводивших МРТ у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в активной стадии, также показано усиление васкуляризации стенки кишки. Однако авторы делали сравнительный анализ кровотока у больных с ЯК и БК.

Оценка данных эластометрии стенки кишки при ЯК и БК указывает на разные типы окрашивания. Так, при колите Крона стенка окрашивается в более темные цвета, чем при ЯК. Это является отражением более плотной структуры

стенки кишки при БК, чем при ЯК. Данное различие, вероятнее всего, говорит о преобладании фиброзной ткани в кишечной стенке у больных БК, тогда как у пациентов с ЯК на первый план выходят воспалительные изменения. Признаки фиброза при трансмуральном утолщении стенки указывают на БК. В перспективе по данным эндоУЗИ возможно отличать разные типы стриктур при БК – развившиеся преимущественно за счет воспалительного или фиброзного компонента, что поможет клиницистам более четко определиться с тактикой лечения.

Использование эндоУЗИ для дифференциальной диагностики ЯК и БК сопряжено с рядом сложностей. Поскольку эндоУЗИ толстой кишки – эндоскопическая методика, необходима хорошая подготовка нижних отделов пищеварительного тракта, то есть отсутствие содержимого, затрудняющего осмотр. Измерение степени васкуляризации и проведение эластометрии стенки кишки бывают затруднены в случаях, если анатомически сосуды крупного калибра (подвздошные артерии) проходят близко к исследуемой области и передаточная пульсация осложняет использование режимов ЦДК и эластометрии.

Заключение

При недифференцированном колите, когда имеются клинические, эндоскопические и рентгенологические признаки как ЯК, так и БК, для дифференциальной диагностики ВЗК может быть применено эндоУЗИ. В качестве метода уточняющей диагностики эндоУЗИ толстой кишки может использоваться для одномоментного осмотра слизистой оболочки и оценки состояния подслизистых структур стенки толстой кишки. Метод позволяет выявить различия в показателях толщины стенки за счет разных слоев, а также различия в коэффициенте жесткости. В перспективе данные признаки могут стать критериями дифференциальной диагностики ЯК и БК. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы А.А. Будзинской «Оценка характера течения и прогнозирование осложнений при воспалительных заболеваниях кишечника». Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.А. Будзинская – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста; Е.А. Белоусова – анализ результатов исследования, редактирование рукописи; Л.П. Орлова – анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи; Е.С. Вакурова – дизайн исследования, формирование групп пациентов, 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

- Huber S, editor. New insights into inflammatory bowel disease. Intech Open; 2016. 264 p.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Язвенный колит: клинические рекомендации [Интернет]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1. [Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis: Clinical guidelines [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/193_1. Russian.]
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, 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/gutjnl-2019-318484.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Болезнь Крона: клинические рекомендации [Интернет]. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1 [Ministry of Health of the Russian Federation. Crohn's disease: Clinical guidelines [Internet]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/176_1. Russian.]
- Crohn's & Colitis Foundation of America. The Facts About Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. 2014 Nov. Available from: <http://www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/updatedibdfactbook.pdf>.
- Telakis E, Tsironi E. Indeterminate colitis – definition, diagnosis, characteristics, and management. Annals of Gastroenterology. 2008;21(3):173–179.
- Tremaine WJ. Diagnosis and treatment of indeterminate colitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(12):826–828.
- Бикбавова ГР, Ахмедов ВА, Новиков ДГ, Подсохин АН, Подсохин СН. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(8):114–121. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121. [Bikbavova GR, Akhmedov VA, Novikov DG, Podsokhin AN, Podsokhin SN. [Non-invasive methods for the diagnosis of ulcerative colitis]. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;(8):114–121. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121.]
- Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Dabos KJ, Łoniewski I, Koulaouzidis A. Emerging concepts in non-invasive monitoring of Crohn's disease. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818769076. doi: 10.1177/1756284818769076.
- Скалинская МИ, Сказываева ЕВ, Бакулин ИГ, Машевский ГА, Шелякина НМ, Журавлева МА, Расмагина ИА, Иванова КН, Формозова МС. Проблема недифференцированных воспалительных заболеваний кишечника: от мировых воззрений до собственного опыта применения искусственных нейронных сетей. Профилактическая и клиническая медицина. 2019;(2):74–81. [Skalinskaya MI, Skazyvaeva EV, Bakulin IG, Mashevsky GA, Shelyakina NM, Zhuravleva MS, Rasmagina IA, Ivanova KN, Formozova MA. [The problem of undifferentiated inflammatory bowel disease: from world views to own experience of artificial neural networks application]. Preventive and Clinical Medicine. 2019;(2):74–81. Russian.]
- Nijakowski K, Rutkowski R, Eder P, Simon M, Korybalska K, Witowski J, Surdacka A. Potential Salivary Markers for Differential Diagnosis of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Life (Basel). 2021;11(9):943. doi: 10.3390/life11090943.
- Ривкин ВЛ, Капуллер ЛЛ. Воспалительные заболевания толстой кишки. Современное состояние проблемы. Медицинский совет. 2013;(10):69–71. doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-69-71. [Rivkin VL, Kapuller LL. [Inflammatory diseases of the colon. Current state of the problem]. Meditsinskiy sovet=Medical Council. 2013;(10):69–71. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2013-10-69-71.]
- Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, Cozzolino A, Camera L, Mainenti PP, Manguso F, Sabbatini F, D'Amico P, Castiglione F. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: combined use of bowel sonography and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(4):376–382. doi: 10.1097/01.mib.0000164020.65106.84.
- Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, Danelli PG, Cristaldi M, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18(10):1009–1016. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x.
- Panes J, Jairath V, Levesque BG. Advances in Use of Endoscopy, Radiology, and Biomarkers to Monitor Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2017;152(2):362–373.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.005.
- Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140(6):1795–1806. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.013.
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurusu SR, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2006;101(5):954–964. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x.
- Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, Danese S, Halligan S, Marincek B, Matos C, Peyrin-Biroulet L, Rimola J, Rogler G, van Assche G, Ardizzone S, Ba-Ssalamah A, Bali MA, Bellini D, Biancone L, Castiglione F, Ehehalt R, Grassi R, Kucharzik T, Maccioni F, Maconi G, Magro F, Martín-Comín J, Morana G, Pendsé D, Sebastian S, Signore A, Tolan D, Tielbeek JA, Weishaupt D, Wiarda B, Laghi A. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7(7):556–585. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
- Lew RJ, Ginsberg GG. The role of endoscopic ultrasound in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2002;12(3):561–571. doi: 10.1016/s1052-5157(02)00016-8.
- Dağlı U, Over H, Tezel A, Ulker A, Temuçin G. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. Endoscopy. 1999;31(2):152–157. doi: 10.1055/s-1999-13664.
- Dal Buono A, Fata F, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Allocca M. Ultrasound Elastography in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review of Accuracy Compared with Histopathological Assessment. J Crohns Colitis. 2022;16(10):1637–1646. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac082.
- Roushan N, Ebrahimi Daryani N, Azizi Z, Pour-naghshband H, Niksirat A. Differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis using intestinal wall thickness of the colon: A Diagnostic accuracy study of endoscopic ultrasonography. Med J Islam Repub Iran. 2019;33:57. doi: 10.34171/mjiri.33.57.
- Ellrichmann M, Wietzke-Braun P, Dhar S, Nikolaus S, Arlt A, Bethge J, Kuehnbacher T, Wintermeyer L, Balschun K, Klapper W, Schreiber S, Fritscher-Ravens A. Endoscopic ultrasound of the colon for the differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis in comparison with healthy controls. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(8):823–833. doi: 10.1111/apt.12671.
- Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correa JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klausner AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med. 2013;34(2):169–184. doi: 10.1055/s-0033-1335205.
- Nakashima K, Shiina T, Sakurai M, Enokido K, Endo T, Tsunoda H, Takada E, Umemoto T, Ueno E. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: breast. J Med Ultrason (2001). 2013;40(4):359–391. doi: 10.1007/s10396-013-0457-0.
- Pascu M, Roznowski AB, Müller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. Inflamm Bowel Dis. 2004;10(4):373–382. doi: 10.1097/00054725-200407000-00008.



Differential diagnosis of inflammatory bowel diseases by endoscopic ultrasound

A.A. Budzinskaya¹ • E.A. Belousova¹ • L.P. Orlova¹ • E.S. Vakurova¹

Rationale: At present, there is no established standard for the differential diagnosis of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Five to 15% of the patients have clinical, endoscopic, morphological, and radiological signs both of UC and CD and are therefore diagnosed with indeterminate colitis. However, the timely and correct diagnosis is essential for the choice of treatment strategy.

Aim: To evaluate the potential of endoscopic ultrasound examination (EUS) for the differential diagnosis of UC and CD and to identify the most pathognomonic criteria for each of the disorders.

Materials and methods: This was a prospective single center controlled study including 50 in-patients who were treated in the Department of Gastroenterology for inflammatory bowel disease (IBD) exacerbation. The inclusion criteria were an established diagnosis of IBD, absence of strictures, colon tumors, and infectious diseases. The control group consisted of 15 patients without IBD. In all patients, colon EUS with a radial ultrasound sensor and measurement of the intestinal wall thickness, assessment of the degree of intestinal wall vascularization by color Doppler mapping and measurement of the wall density by compression elastography were performed.

Results: From 50 patients of the study group, 28 (16 men and 12 women aged 18 to 49 years) had CD of the colon and 22 (8 men and 14 women aged 22 to 60 years) had total UC. In CD, the colon wall thickness was 2-fold higher than in the control group (5.66 ± 0.36 vs 2.62 ± 0.11 ; $p < 0.001$) and 1.5-fold higher than in the UC patients (5.66 ± 0.36 vs 3.96 ± 0.13 ; $p = 0.002$). In UC, the intestinal wall was thickened mainly due to its mucosal and submucosal layers (in 82% of the cases, $p < 0.001$ compared to that in the CD patients; diagnostic sensitivity

82%, specificity 93%). In CD, transmural thickening of the intestinal wall was more common (in 68% of the cases, $p < 0.001$ compared to that in UC; sensitivity 68%, specificity 91%), as differentiation of the intestinal wall layers was absent (in 68% of the cases, $p < 0.001$ compared to UC, sensitivity 68%, specificity 100%). The intestinal wall in most cases of UC was less well vascularized than in the control group (54.6% of the cases, $p < 0.001$), whereas in CD, on the contrary, the vascularization was increased (71.4% of the cases, $p < 0.001$); the sensitivity and specificity of this parameter being 54.6 and 82%, for UC vs 71.4 and 77.3% for CD, respectively). Compression elastometry showed that in CD, type 2 staining (E. Ueno classification) was more frequent (45%) compared to UC (22%) and the control group (6%; $p = 0.002$), which indicates a more dense structure of the intestinal wall in CD patients.

Conclusion: The differences in the intestinal wall structure (its thickness, density and degree of vascularization) identified by EUS UC and CD can be the differential diagnostic criteria between these diseases.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, differential diagnosis, colon, endoscopic ultrasound examination

For citation: Budzinskaya AA, Belousova EA, Orlova LP, Vakurova ES. Differential diagnosis of inflammatory bowel diseases by endoscopic ultrasound. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(6):400–407. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-055.

Received 7 October 2022; revised 19 December 2022; accepted 23 December 2022; published online 27 December 2022

Anastasiya A. Budzinskaya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Endoscopy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-5357>
✉ Ul. Shchepkina 61/2–9, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 187 90 72.
E-mail: atitaeva@inbox.ru

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>.
E-mail: eabelous@yandex.ru

Larisa P. Orlova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Ultrasound and Functional Diagnostics, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-4009>.
E-mail: lporlova2013@yandex.ru

Elena S. Vakurova – MD, PhD, Head of Department of Endoscopy¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-6620>. E-mail: vakurova@bk.ru

Funding

The study was performed as a part of the thesis by A.A. Budzinskaya "The assessment of the course of illness and prediction of complications in inflammatory bowel disease". The study was performed without additional financial support.

Conflict of interests

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

Authors' contributions

A.A. Budzinskaya, the study concept and design, data collection and management, analysis and interpretation of the results, text writing; E.A. Belousova, analysis of the results, text editing; L.P. Orlova, analysis and interpretation of the results, text writing; E.S. Vakurova, the study design, patient group recruitment, 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.

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



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение трудного установления диагноза «амебиаз» в неэндемичном регионе

Ахмедова Э.Ф.¹ • Галявин А.В.² • Зотов А.В.³

Ахмедова Эльвира Физулиевна – врач-гастроэнтеролог, врач-эндоскопист¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-4311>

✉ 127051, г. Москва, Большой Сухаревский пер., 19–2, Российская Федерация. E-mail: elvira@ahmadova.com

Галявин Алексей Викторович – врач-инфекционист клинического отделения медицинской паразитологии и тропической медицины²

Зотов Александр Владимирович – врач-патоморфолог³

В России амебиаз регистрируют спорадически в основном в южных регионах. Эндемичным очагом считается Республика Дагестан. Представленное клиническое наблюдение показывает сложности диагностики амебного колита, обусловленные отсутствием настоятельности врачей в отношении паразитарных заболеваний в неэндемичных регионах. Пациентке 38 лет, жительнице Москвы, изначально был установлен неправильный диагноз – болезнь Крона. Обнаруженные при колоноскопии эрозивно-язвенные поражения толстой кишки были интерпретированы врачом-гастроэнтерологом как проявления воспалительного заболевания кишечника. Дифференциальной диагностики с инфекционными и паразитарными заболеваниями не проводилось. Поводом для дальнейшего обследования и диагностического поиска послужило длительное (2 года) сохранение жалоб несмотря на проведенное лечение предполагаемой болезни Крона (препаратами 5-аминосалициловой кислоты), отсутствие значимых лабораторных отклонений и информация о путешествиях в страны Азии в анамнезе. После установления диагноза кишечного амебиаза больная получала терапию метронидазолом с положительным эффектом

в виде уменьшения вздутия живота и исчезновения урчания. При контрольной колоноскопии отмечалась положительная динамика в слизистой оболочке толстой кишки, заживление язвенных дефектов без рубцовых изменений. В анализе кала не определялись цисты простейших. Согласно рекомендациям, пациентка находится под динамическим наблюдением инфекциониста, а также гастроэнтеролога. Распространение амебиаза за пределами эндемичных регионов указывает на необходимость проведения более широкого диагностического поиска в случае выявления изменений слизистой оболочки при колоноскопии.

Ключевые слова: амебиаз, болезнь Крона, язвенный колит, аппендицит, эндоскопия

Для цитирования: Ахмедова ЭФ, Галявин АВ, Зотов АВ. Клиническое наблюдение трудного установления диагноза «амебиаз» в неэндемичном регионе. Альманах клинической медицины. 2022;50(6):408–413. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-026.

Поступила 25.11.2021; доработана 21.08.2022; принята к публикации 25.08.2022; опубликована онлайн 02.09.2022

Амебиаз – кишечная инфекция, вызываемая простейшим микроорганизмом *Entamoeba histolytica*. Ежегодно в мире заболевают около 50 млн, погибает 0,2% от выявленных случаев. Среди паразитарных болезней амебиаз занимает третье место в мире по смертности после малярии

и шистосомоза. Эндемичными регионами считаются Индия, Южная и Западная Африка, Корея, Китай, Южная и Центральная Америка [1]. В России эта инфекция встречается в основном спорадически на юге страны. Эндемичным очагом считается Дагестан, где регистрируют больных с внекишечной формой амебиаза [1].



В 90% случаев заражение приводит к бессимптомному носительству, в 10% развивается острая инфекция в виде кишечного амебиаза, печеночного абсцесса, а также поражения других органов. В случае острого течения заболевание может самостоятельно разрешиться без лечения через несколько недель, возможно с хронизацией инфекционного процесса или исходом в бессимптомное носительство [2].

Клиническая картина амебиаза кишечника проявляется неспецифическими симптомами, характерными практически для всех кишечных заболеваний: диареей, метеоризмом, спастическими болями в животе, также может ощущаться дискомфорт в правом подреберье или эпигастральной зоне, отмечаться повышение температуры, общая интоксикация организма. Для внекишечного амебиаза характерны абсцедирующее поражение печени, легких, иногда наблюдаются поражения кожи, особенно вокруг промежности и ягодиц в случае хронической инфекции [3].

Диагностика амебиаза до сих пор вызывает сложности. Во-первых, это связано с гибелью амёб в процессе хранения кала и необходимостью исследовать материал немедленно после дефекации. Во-вторых, затруднения вызваны схожестью эндоскопической картины эрозивно-язвенного поражения толстой и терминального отдела тонкой кишки при амебиазе и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). В-третьих, гистологическое исследование может выявить вегетативную форму в содержимом язв, то есть в более позднем периоде заболевания [2, 4]. Лабораторные методы диагностики амебиаза основаны на паразитологических, иммунологических и молекулярных методах. Микроскопическое обнаружение паразита в образце стула, жидкостях организма или ткани считается золотым стандартом в диагностике амебиаза. Лабораторный диагноз кишечного заболевания можно поставить с помощью микроскопии, посева, иммуноферментного анализа кала и крови, исследования кала с копроантигеном, полимеразной цепной реакции. В основе лабораторной диагностики внекишечных форм амебиаза лежат серологические исследования крови: реакция непрямой иммунофлюоресценции и метод иммуноферментного анализа, которые дают положительные результаты в среднем в 70% случаев. В эндемичном регионе тесты мало пригодны, что связано с выявлением следовых антител после выздоровления от амебиаза в течение 1 года и более. Таким образом, установление окончательного диагноза с помощью методики

иммуноферментного анализа представляет собой проблему из-за сложности верификации по-стинфекции или реинвазии. В настоящее время для выявления специфичных для амёбы участков рибонуклеиновой кислоты используют метод полимеразной цепной реакции. Данный вид анализа направлен на выявление малой субъединицы РНК и был разработан для обнаружения разных видов *Entamoeba* в образцах стула [2, 5, 6]. Для установления диагноза кишечного амебиаза наряду с лабораторными исследованиями применяют инструментальную диагностику (колоноскопию). Эндоскопическая картина амебиаза проявляется воспалительными изменениями в любом отделе толстой кишки на фоне неизменной слизистой оболочки, отмечаются участки гиперемии диаметром 2–5 мм, несколько возвышающиеся над уровнем неизменных отделов кишки, визуализируются мелкие эрозии, покрытые белым или желтоватым экссудатом. С прогрессированием болезни обнаруживаются крупные язвы размером до 20 мм с подрытыми краями, заполненные некротическими массами. Вокруг язв отмечается венчик гиперемии. Слизистая между дефектами, как правило, не изменена [7, 8].

Дифференциальную диагностику амебиаза следует проводить с другими протозойными и бактериальными поражениями желудочно-кишечного тракта (кишечным шистосомозом, трихоцефалезом, шигеллезом, кампилобактериозом, эшерихиозом, иерсиниозом), новообразованиями толстой кишки, язвенным колитом, болезнью Крона, псевдомембранозным колитом. В эндемичных районах, как правило, нет настороженности врачей в отношении паразитарных заболеваний кишечника, поэтому установление диагноза может затянуться на длительный срок. В реальной практике при наличии эрозивно-язвенных изменений в подвздошной и/или толстой кишке обычно обсуждается диагноз ВЗК (язвенного колита и болезни Крона). Отсутствие своевременного лечения может привести к генерализации процесса, развитию внекишечных форм амебиаза в виде печеночного и легочного абсцессов. Приводим клиническое наблюдение, служащее примером такой диагностической ошибки, которая значительно затянула установление правильного диагноза и начало этиотропного лечения.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ц. 38 лет, проживает в Москве. Из анамнеза известно, что в марте 2019 г. госпитализирована в стационар с жалобами на боль в эпигастрии со смещением в правую подвздошную область в течение 7 дней,

а также метеоризм. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости в правой подвздошной области прослеживается участок неперистальтирующей петли кишки в окружении гипоехогенных тканей с увеличенными лимфоузлами вдоль подвздошных сосудов (размер измененного участка примерно $6,5 \times 5,4$ см), расцененный как аппендикулярный инфильтрат. Данные лабораторных исследований: лейкоциты $7,57 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $295 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 131 г/л, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. Проводилась инфузионная терапия. При контрольном УЗИ отмечено уменьшение размеров инфильтрата, прослеживается неизменный участок слепой кишки на протяжении $5,0 \times 6,6$ см, данных за наличие осумкованной жидкости не выявлено. Пациентка выписана под наблюдение хирурга поликлиники с рекомендацией плановой госпитализации через 2 месяца для проведения лапароскопической аппендэктомии.

При повторной госпитализации в мае 2019 г. сохранялись жалобы на вздутие и урчание в животе. По данным УЗИ органов брюшной полости в правой подвздошной области прослеживается участок слепой кишки с гипоехогенным аппендиксом $3,9 \times 0,8$ см, структура его существенно не изменена, жидкости вокруг отростка не выявлено. Согласно заключению УЗИ, эхографические признаки могут соответствовать хроническому аппендициту. Впервые выполнена колоноскопия с осмотром до купола слепой кишки: слизистая слепой кишки отечна, гиперемирована с налетом фибрина, ткань при биопсии ригидная. Имеются единичные язвы слизистой восходящей и поперечно-ободочной кишки и в области селезеночного сгиба. Гистологическое описание биоптатов: кусочек слизистой оболочки толстой кишки с отеком, рассеянной лимфоцитарной инфильтрацией, формированием на одном участке нечеткой гранулемы. Заключение: хронический активный язвенный колит, полностью

исключить болезнь Крона не представляется возможным. Рентгенография тонкой кишки с бариевой взвесью патологии не выявила. В клиническом и биохимическом анализах крови изменений не обнаружено. Установлен предположительный диагноз болезни Крона. Проводилась терапия месалазином 4 г/сут 2 месяца.

При контрольной колоноскопии в амбулаторных условиях в июле 2019 г.: очаговая гиперемия слизистой оболочки слепой кишки, умеренно выраженный илеит. Гистологическое исследование биоптатов: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с умеренными проявлениями хронического воспаления низкой степени активности. В пределах биоптатов данных за болезнь Крона не обнаружено. Пациентка направлена на долечивание с рекомендацией приема месалазина 4 г/сут под динамическое наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства. Жалобы на вздутие и урчание в животе сохранялись.

В апреле 2021 г. (через 13 месяцев после появления первых симптомов) пациентка обратилась с сохраняющимися жалобами к гастроэнтерологу в клинику ООО «Поликлиника.ру». При дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что в январе 2019 г. и феврале 2020 г. пациентка выезжала в Азию, что позволило предположить возможность затянувшегося инфекционного процесса. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, тургор сохранен. Рост 167 см, масса тела 59 кг. Индекс массы тела $21 \text{ кг}/\text{м}^2$. Подкожная жировая клетчатка выражена слабо. Гемодинамических нарушений нет. Язык влажный, обложен тонким белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Стул регулярный, без патологических примесей, тип 4–5 по Бристольской шкале. Лабораторные показатели: лейкоциты $4,82 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $274 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 141 г/л, скорость оседания эритроцитов 3 мм/ч, С-реактивный

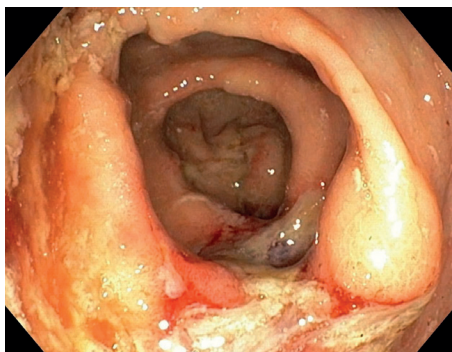


Рис. 1. Эндофото до лечения. В восходящей ободочной кишке и куполе слепой кишки видны щелевидные глубокие язвенные дефекты

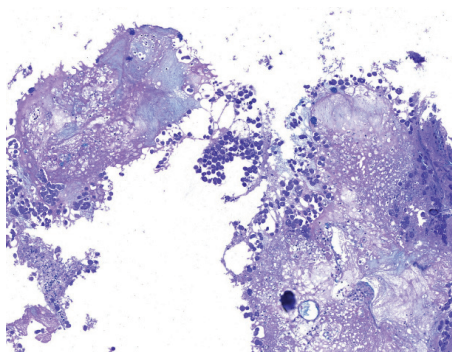


Рис. 2. Гистологическое исследование препарата из язвы купола слепой кишки: скопления трофозоитов *E. histolytica*. Окраска альциановым синим и ШИК-реакция (PAS); $\times 400$

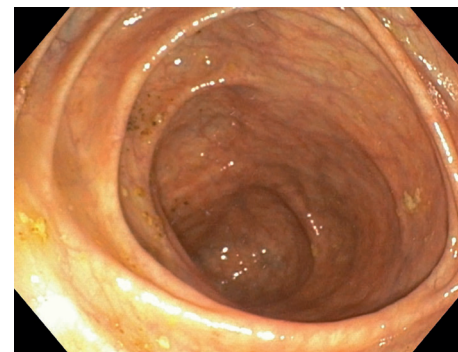


Рис. 3. Эндофото после терапии: отсутствие эрозий и язв, просвет слизистой не изменен, заживление без рубцов



белок 3,0 мг/л. Уровень фекального кальпротектина 153,9 мкг/г. По данным колоноскопии выявлены глубокие щелевидные дефекты слизистой оболочки с очаговым утолщением и отеком, покрытые гноем и фибрином в куполе слепой кишки и восходящей ободочной кишки. Единичные эрозии поперечноободочной кишки (рис. 1). Заключение: предположительно болезнь Крона толстой кишки. Необходимо дифференцировать с инфекционным поражением толстой кишки.

Гистологическое исследование биоптатов: фрагменты слизистой оболочки толстой кишки, замещенные преимущественно гнойно-некротическим детритом, с наличием среди детрита множества макрофагоподобных структур овальной и овоидной формы с гранулированной эозинофильной цитоплазмой, с наличием округлых ядер, смещенных на периферию, железы слизистой оболочки сохранены только в базальном отделе, с резким уменьшением количества бокаловидных клеток и клеток Панета, с умеренно выраженным ядерным полиморфизмом (рис. 2). Заключение: эрозивно-язвенный колит, наиболее вероятно – амebiазной этиологии (*E. histolytica*). Пациентка консультирована инфекционистом, по заключению которого неспецифичность эндоскопических изменений нуждалась в уточнении. При дополнительном обследовании бактериологические и серологические тесты не выявили кишечных инфекций (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *anti-Y. pseudotuberculosis*, *anti-Y. enterocolitica*, *anti-Salmonella* A, B, C1, C2, D, E, *anti-Shigella flexneri* I–V, *anti-Shigella sonnei*). Токсины А и В *Clostridium difficile*, а также простейшие в кале не обнаружены. Антитела класса IgG к амебам от 10.06.2021: 94,908 у.е. (референсные значения 0–9 у.е.). Гистологический препарат пересмотрен в июне 2021 г. в клинко-диагностической лаборатории Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний имени Е.И. Марциновского: обнаружена *Entamoeba histolytica*.

Основной диагноз сформулирован как «кишечный амebiаз, хроническое течение». Проводилась терапия метронидазолом 500 мг 3 раза в день 10 дней. После лечения проведен анализ кала методом формалин-эфирного осаждения на наличие яиц гельминтов, трофозоитов, цист простейших – *Entamoeba histolytica* не обнаружено, выявлены цисты других паразитов (*Blastocystis* spp., *Entamoeba coli*). Основной диагноз: кишечный амebiаз, реконвалесцент. Сопутствующее: носитель *Entamoeba coli*, *Blastocystis* spp. Рекомендовано лечение синбиотиком (препарат Максилак) 1 раз в день 10 дней. На фоне терапии пациентка отмечает исчезновение урчания и уменьшение вздутия живота. При контрольной колоноскопии наблюдалась положительная динамика в слизистой оболочке толстой кишки, ее заживление без рубцовых изменений (рис. 3). По данным проведенного через 3 месяца анализа кала

методом формалин-эфирного осаждения на наличие яиц гельминтов, трофозоитов, цист простейших не обнаружено ни *Entamoeba histolytica*, ни других паразитов (*Blastocystis* spp., *Entamoeba coli*). Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с амebiазом, для профилактики рецидива заболевания рекомендовано динамическое наблюдение в течение 6 месяцев со сдачей контрольных анализов кала [1].

Обсуждение

Амebiаз больше не относится к заболеваниям развивающихся стран. В связи с расширением границ, путешествиями в эндемичные регионы участилось инфицирование простейшими. Описанное нами клиническое наблюдение демонстрирует длительность диагностики амebiаза в связи с отсутствием у специалистов настороженности к данной инфекции. В анамнезе пациентки обращает на себя внимание первичное проявление заболевания в виде аппендикулярного инфильтрата с лечением у хирурга и гастроэнтеролога без уточнения генеза инфильтрата. В литературе описаны клинические случаи амebiного аппендицита, выявленного в морфологическом препарате, что значительно утяжеляло состояние пациентов в послеоперационном периоде [8, 9]. При наблюдении 150 пациентов с амebiазом в Астрахани основным симптомом была разлитая абдоминальная боль, в дальнейшем у 56 пациентов боль локализовалась в правой подвздошной области, у 44 оставалось только вздутие живота, а у 31 – только урчание [10].

Однако чаще амebiаз ошибочно принимается за ВЗК по причине схожей эндоскопической картины, что и произошло с нашей пациенткой на начальных этапах наблюдения. По данным систематического обзора D.A. Shirley и S. Moonah, вследствие неверной интерпретации клинко-диагностических результатов устанавливается ошибочный диагноз ВЗК, проводится лечение стероидами и иммуносупрессивными препаратами, что может привести к острому течению амebiаза, осложнениям и летальному исходу [11]. Инфекция *E. histolytica* должна исключаться как при первичном установлении диагноза язвенного колита или болезни Крона, так и на фоне установленных ВЗК, так как не исключается вторичное инфицирование [12]. Поводом для дальнейшего обследования и диагностического поиска у нашей пациентки послужило длительное (2 года) сохранение жалоб несмотря на проведенное лечение предполагаемой болезни Крона, отсутствие значимых лабораторных отклонений и информация о путешествиях в страны Азии в анамнезе.



У пациентки изначально не проводилась дифференциальная диагностика с инфекционным/паразитарным заболеванием, не было отклонений в лабораторных исследованиях несмотря на выраженное воспаление в толстой кишке при эндоскопическом исследовании. Стертые клинические проявления заболевания, отсутствие настороженности со стороны врачей, несмотря на путешествия в эндемичные регионы, неверная интерпретация эндоскопического заключения не позволили своевременно установить правильный диагноз. Следует также обратить внимание на прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений в толстой кишке за два года, с момента первого эндоскопического исследования в 2019 до момента установления диагноза в 2021 г.

В терапии амёбного колита и внекишечных проявлений амёбиаза используются препараты метронидазола и тинидазола. В международных рекомендациях указано, что для элиминации цист простейших необходимо продолжать терапию паромомицином или йодохинолом, поскольку у 4–10% возможен рецидив заболевания в течение года [13], но в настоящее время в Российской Федерации указанные препараты не зарегистрированы. В отсутствие своевременной диагностики и адекватной терапии течение кишечного амёбиаза может осложниться перфорацией язв кишечника с развитием перитонита, возможно формирование абсцесса брюшной полости,

а также кишечное кровотечение. В редких случаях встречается формирование амёбной стриктуры кишечника, полипоз, амёбомы (опухолевидные инфильтраты в стенке кишки). В литературе описаны случаи развития амёбного перикардита, амёбиаза кожи, эмпиемы плевры и абсцесса забрюшинного пространства как следствие прорыва амёбных абсцессов [1].

Заключение

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует трудность своевременной диагностики паразитарного колита в связи с отсутствием настороженности среди врачей-гастроэнтерологов, хирургов и эндоскопистов, а также необходимость включения амёбного колита в дифференциальный ряд у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями толстой и тонкой кишки, особенно при указании в анамнезе на путешествия в эндемичные регионы. В данном случае владение навыками эндоскопии врачом-гастроэнтерологом имело большое значение в установлении диагноза. Это позволило провести дифференциально-диагностический поиск, сопоставив данные анамнеза и результаты клинко-лабораторных исследований с эндоскопической картиной заболевания. Командной работой врача-гастроэнтеролога, инфекциониста и патоморфолога удалось установить диагноз и назначить адекватную терапию. ©

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка подписала информированное согласие на использование ее медицинских данных в научных целях.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов

Э.Ф. Ахмедова – концепция статьи, обследование, лечение и динамическое наблюдение пациентки, анализ клинического материала, написание текста; А.В. Галевин – обследование, лечение и динамическое наблюдение пациентки, анализ клинического материала; А.В. Зотов – интерпретация полученного биопсийного материала, подготовка рисунков гистологических препаратов. 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. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным амёбиазом [Интернет]. ФГБУ НИИДИ ФМБА России; 2013. 66 с. Доступно на: <http://niidi.ru/dotAsset/144a99cc-dcc1-443a-a862-d217a596d684.pdf>. [Clinical guidelines (treatment protocol) for medical care to children with amebiasis] [Internet]. Scientific and Clinical Center of Children's Infections; 2013. 66 p. Russian. Available from: <http://niidi.ru/dotAsset/144a99cc-dcc1-443a-a862-d217a596d684.pdf>]
2. Юрченко ИН, Дьячков ВА, Фатенков ОВ, Иванова ОВ, Сухачев ПА, Пирогова ЮЮ. Клинический случай амёбного язвенного колита. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):211. doi: 10.17513/spno.30376. [Yurchenko IN, Dyachkov VA, Fatenkov OV, Ivanova OV, Sukhachev PA, Pirogova YY. [Clinical case of amoebic ulcerative colitis]. Modern Problems of Science and Education. 2020;(6):211. Russian. doi: 10.17513/spno.30376.]
3. Пирсон РД. Обзор кишечных протозойных и микроспоридийных инфекций [Интернет]. Апрель 2020. Доступно на: <https://www.msds-manuals.com/ru-ru>. [Pearson RD. Overview of Intestinal Protozoan and Microsporidia Infections [Internet]. Apr 2020. Russian. Available from: <https://www.msdsmanuals.com/ru-ru>.]
4. Никулина ИВ, Цодиков ГВ, Белоусова ЕА, Морозова НА, Великанов ЕВ. Дифференциальная диагностика болезней кишечника в клинических примерах: кишечный амёби-



- аз и иерсиниоз. Фарматека. 2007;(2):65–70. [Nikulina IV, Codikov GV, Belousova EA, Morozova NA, Velikanov EV. [Differential diagnosis of intestinal diseases in clinical cases: intestinal amebiasis and yersiniosis]. Farmateka. 2007;(2):65–70. Russian.]
5. Tanyuksel M, Petri WA Jr. Laboratory diagnosis of amebiasis. Clin Microbiol Rev. 2003;16(4):713–729. doi: 10.1128/CMR.16.4.713-729.2003.
 6. Dos Santos Gomes T, Garcia MC, de Souza Cunha F, Werneck de Macedo H, Peralta JM, Saramago Peralta RH. Differential diagnosis of Entamoeba spp. in clinical stool samples using SYBR green real-time polymerase chain reaction. ScientificWorldJournal. 2014;2014:645084. doi: 10.1155/2014/645084.
 7. Yue B, Meng Y, Zhou Y, Zhao H, Wu Y, Zong Y. Characteristics of endoscopic and pathological findings of amebic colitis. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):367. doi: 10.1186/s12876-021-01941-z.
 8. Herrera GC, Herrera AC, Pontón P, Molina GA, Constante JE, Delgado JA. Amebiasis, a rare cause of acute appendicitis. J Surg Case Rep. 2019;2019(3):rjz076. doi: 10.1093/jscr/rjz076.
 9. Kafadar MT, Bakan V, Çavış T. Chronic amebiasis presenting as appendicitis and preliminary diagnosed as a mucocoele: A diagnostic dilemma and unexpected histopathological finding after surgery. Van Tıp Derg. 2017;24(4):386–390. doi: https://doi.org/10.5505/vtd.2017.71463.
 10. Черенова ЛП, Аракельян РС, Михайловская ТИ. Особенности течения кишечного амебиаза в современных условиях. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3):575–580. doi: 10.15789/2220-7619-FOT-904. [Cherenova LP, Arakelyan RS, Mikhailovskaya TM. [Features of the course of contemporary intestinal amebiasis]. Russian Journal of Infection and Immunity. 2020;10(3):575–580. Russian. doi: 10.15789/2220-7619-FOT-904.]
 11. Shirley DA, Moonah S. Fulminant Amebic Colitis after Corticosteroid Therapy: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(7):e0004879. doi: 10.1371/journal.pntd.0004879.
 12. Babić E, Bevanda M, Mimica M, Karin M, Volaric M, Bogut A, Barišić T, Pravdić D, Šutalo N. Prevalence of amebiasis in inflammatory bowel disease in University Clinical Hospital Mostar. Springerplus. 2016;5(1):1586. doi: 10.1186/s40064-016-3261-7.
 13. Cope JR, Ali IK. Amebiasis. In: Kozarsky PE, Henry R. Travel Health & the CDC Yellow Book. Chapter 4. Travel-Related Infectious Diseases [Internet]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/amebiasis>.

Challenging diagnosis of amebiasis in a non-endemic region: a clinical case

E.F. Akhmedova¹ • A.V. Galyavin² • A.V. Zotov³

In Russia, amebiasis is sporadically registered mainly in the southern regions. An endemic area is the Republic of Dagestan. We describe a clinical case, which illustrates challenges in the diagnosis of amebic colitis related to low awareness of physicians of parasitic diseases in non-endemic regions. A 38-year old female patient living in Moscow was initially misdiagnosed with Crohn's disease. Erosive and ulcerative colonic lesions found at colonoscopy were interpreted by a gastroenterologist as symptoms of an inflammatory bowel disease. No differential diagnosis with infections and parasitic diseases was performed. Long (2 years) persistence of symptoms despite treatment with 5-aminosalicylic agents for suspected Crohn's disease, absence of any significant laboratory abnormalities and no history of travelling to Asian countries were the reason for subsequent additional diagnostic work-up. After the patient was finally diagnosed with intestinal amebiasis, she was treated with metronidazole with some positive effect of decreased abdominal bloating

and bowel growling. At the control colonoscopy, there was a positive trend seen in colonic mucosa, with healing of ulcers without any scarring. No protozoan cysts were any more found in her feces. According to the recommendations, the patient is regularly seen by a specialist in infectious diseases and a gastroenterologist. Expansion of amebiasis outside endemic regions points to the necessity to perform a wider diagnostic work-up in cases of mucosal lesions found at colonoscopy.

Key words: amebiasis, Crohn's disease, ulcerative colitis, appendicitis, endoscopy

For citation: Akhmedova EF, Galyavin AV, Zotov AV. Challenging diagnosis of amebiasis in a non-endemic region: a clinical case. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(6):408–413. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-026.

Received 25 November 2021; revised 21 August 2022; accepted 25 August 2022; published online 2 September 2022

Informed consent statement

The patient has signed an informed consent to the use of her medical data for scientific purposes.

Conflict of interests

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Authors' contribution

E.F. Akhmedova, the study concept, clinical management of the patient, text writing; A.V. Galyavin, clinical management of the patient, data analysis; A.V. Zotov, biopsy sample analysis, preparation of illustrations. 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.

Elvira F. Akhmedova – Gastroenterologist, Endoscopist¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-4311>

✉ Bol'shoy Sukharevskiy per. 19–2, Moscow, 127051, Russian Federation.
E-mail: elvira@ahmadova.com

Alexey V. Galyavin – Infectologist, Clinical Department of Medical Parasitology and Tropical Medicine²

Alexander V. Zotov – Pathomorphologist³

¹ Polyclinica.ru; Bol'shoy Sukharevskiy per. 19–2, Moscow, 127051, Russian Federation

² Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector-borne Diseases named after E.I. Martynovskiy of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ul. Malaya Pirogovskaya, 20–1, Moscow, 119435, Russian Federation

³ LabQuest; Berezhevskaya nab. 20–13, Moscow, 121059, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

