

## Эффективность ванкомицина в лечении рефрактерного к стандартной и биологической терапии язвенного колита у реципиентов печени

Т.О. Смирнова<sup>✉1</sup>, В.Е. Сюткин<sup>1,2</sup>, О.В. Паринов<sup>1</sup>, С.Э. Восканян<sup>1</sup>,  
В.И. Карпенкова<sup>1</sup>, Е.А. Соловьева<sup>1</sup>, В.В. Рудаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

<sup>2</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Татьяна Олеговна Смирнова, врач-гастроэнтеролог отделения терапии/гастроэнтерологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, fedorovato@mail.ru

### Аннотация

**Актуальность.** Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии. До 80% пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) имеют сопутствующие воспалительные заболевания кишечника. Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени. Лечение ЯК является сложной задачей, особенно у пациентов, перенесших трансплантацию печени и получающих иммуносупрессивную терапию. Микробиота играет важную роль в патогенезе ЯК, хотя данные об эффективности антибиотиков при лечении ЯК ограничены. Мы описываем эффект перорального приема ванкомицина у трех реципиентов печени с ЯК, рефрактерных к традиционной и биологической терапии.

**Цель.** Продемонстрировать эффективность перорального приема ванкомицина в лечении рефрактерного ЯК у реципиентов печени.

**Материал и методы.** Представлены наблюдения за тремя реципиентами трансплантата печени с рефрактерным к стандартной и биологической терапии течением язвенного колита, получавших ванкомицин перорально 6 месяцев.

**Результаты.** Достигнута ремиссия рефрактерного язвенного колита у реципиентов печени пероральным приемом ванкомицина.

**Выводы.** Пероральный прием ванкомицина в ряде случаев может привести к клинической и эндоскопической ремиссии язвенного колита у реципиентов, у которых стандартная и биологическая терапия ЯК оказались неэффективны.

**Ключевые слова:** ванкомицин, трансплантация печени, язвенный колит

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Смирнова Т.О., Сюткин В.Е., Паринов О.В., Восканян С.Э., Карпенкова В.И., Соловьева Е.А. и др. Эффективность ванкомицина в лечении рефрактерного к стандартной и биологической терапии язвенного колита у реципиентов печени. *Трансплантология*. 2026;18(1):80–90. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-80-90>

# The effectiveness of vancomycin in the treatment of ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy in liver transplant recipients

T.O. Smirnova<sup>✉1</sup>, V.E. Syutkin<sup>1,2</sup>, O.V. Parinov<sup>1</sup>, S.E. Voskanyan<sup>1</sup>,  
V.I. Karpenkova<sup>1</sup>, E.A. Solovyova<sup>1</sup>, V.V. Rudakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Tatiana O. Smirnova, Gastroenterologist, Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, fedorovato@mail.ru

## Abstract

**Background.** Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology. Up to 80% of patients with primary sclerosing cholangitis have concomitant inflammatory bowel disease. Liver transplantation is the only curative treatment for end-stage chronic diffuse liver diseases. Treatment of UC is challenging, especially in patients who underwent liver transplantation and receive immunosuppressive therapy. Microbiota plays an important role in the pathogenesis of UC, although data on the efficacy of antibiotics in the treatment of UC are limited. We describe the effect of oral vancomycin treatment in three liver transplant recipients with UC refractory to conventional and biological therapy. All three patients achieved clinical remission and mucosal healing with oral vancomycin orally. Oral vancomycin treatment was well tolerated and resulted in sustained clinical and endoscopic remission in all three patients. **Objective.** To demonstrate the efficacy of oral vancomycin in the treatment of refractory ulcerative colitis in liver transplant recipients.

**Material and methods.** The article presents observations of three liver transplant recipients with ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy, who received vancomycin orally for 6 months.

**Results.** Remission of refractory ulcerative colitis in liver recipients was achieved by taking vancomycin orally.

**Conclusion.** Oral vancomycin administration in some cases lead to clinical and endoscopic remission of ulcerative colitis in recipients in whom standard and biological therapy for UC have not been effective.

**Keywords:** vancomycin, ulcerative colitis, liver transplantation

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** The study was conducted without sponsorship

**For citation:** Smirnova TO, Syutkin VE, Parinov OV, Voskanyan SE, Karpenkova VI, Solovyova EA, et al. The effectiveness of vancomycin in the treatment of ulcerative colitis refractory to standard and biological therapy in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2026;18(1):80–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-80-90>

АИГ – аутоиммунный гепатит  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
в/в кап. – внутривенно капельно  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ИК – ингибитор кальциневрина  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
Лц – лейкоциты  
ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
СРБ – С-реактивный белок  
ТП – трансплантация печени  
Тц – тромбоциты  
ЦМВ – цитомегаловирус  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЯК – язвенный колит  
Hb – гемоглобин

## Введение

Язвенный колит (ЯК) часто ассоциируется с такими заболеваниями печени, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит, а также с целым рядом других заболеваний печени – неалкогольной жировой болезнью, вирусными гепатитами [1]. До 80% пациентов с ПСХ

имеют сопутствующие воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) [2].

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения терминальных стадий хронических диффузных заболеваний печени. После ТП все реципиенты получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию (ИСТ), направленную на предотвращение отторжения трансплантата. Несмотря на ИСТ, у некоторых пациентов может развиваться

ухудшение течения ЯК, развитие ЯК de novo или рефрактерность ЯК к биологическим препаратам. Согласно результатам систематического обзора, выполненного исследователями из Клиники Мейо (Рочестер, США), который включал 14 исследований течения ВЗК после ТП по поводу ПСХ, ухудшение ранее выявленного ВЗК наблюдалось у 30% реципиентов; у остальных имело место либо стабильное течение (39%), либо улучшение течения заболевания (31%) [3]. В последующем та же группа авторов сообщила о необходимости усиления терапии ВЗК в 37% случаев, тогда как стабильное течение было отмечено у 57% пациентов и улучшение – у остальных 6% реципиентов [4]. Наличие ЯК после ТП (ЯК, диагностированный до ТП без колэктомии, или ЯК, диагностированный после ТП) было связано со значительно более частым рецидивом ПСХ по сравнению с отсутствием ЯК после трансплантации (без ЯК или колэктомии до ТП) – 19,2% по сравнению с 8,2% ( $p=0,001$ ) [5]. M. Peverelle et al. (2020) показали, что активное течение ЯК после ТП является фактором риска рецидива ПСХ (64% по сравнению с 18%), увеличивает риск колоректального рака (21% по сравнению с 3%) и инфекционных осложнений (острый холангит, клостридиальная инфекция и др. (27% по сравнению с 8%) по сравнению с пациентами без ВЗК или с его легким течением.

В то же время ремиссия ЯК после ТП ассоциировалась со снижением риска рецидива ПСХ по сравнению с реципиентами, у которых после ТП наблюдалось тяжелое течение ЯК. То есть активность ЯК после ТП является важным модифицируемым фактором риска рецидива ПСХ в трансплантате печени [6].

Биологическая терапия произвела революцию в лечении ВЗК за последние два десятилетия, однако рандомизированных клинических исследований, посвященных лечению ВЗК у пациентов, перенесших ТП, не проводилось. Согласно действующим рекомендациям, препаратами выбора в лечении ВЗК являются средства, действие которых направлено преимущественно на подавление иммунного ответа в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки [7]. Специфика лечения ЯК у пациентов, перенесших ТП, в клинических рекомендациях (рекомендации Европейской Ассоциации гепатологов (EASL) [8], рекомендации Европейского общества трансплантации солидных органов ESOT [9], Европейской организации по борьбе с болезнью Крона и колита

ЕССО [10], Американской гастроэнтерологической ассоциации AGA [11]), не отражена.

Мы представляем три случая ЯК у пациентов после ТП, резистентных к стандартной и биологической терапии, у которых удалось добиться клинической и эндоскопической ремиссии пероральным приемом ванкомицина, длительность приема у всех трех пациентов составила 24 недели.

#### *Клинический случай 1*

Мужчина Х., 1984 года рождения с 2008 года диарея, к врачам не обращался. В 2013 году в связи с появлением примеси крови в стуле впервые обследован, выявлено увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, по данным колоноскопии – изменения, характерные для ЯК (язвенные дефекты слизистой правых отделов, смазанность сосудистого рисунка, контактная кровоточивость). Гистологическое заключение не предоставлено. Начал прием месалазина 3 г/сут, урсодезоксихолевой кислоты, азатиоприн 100 мг/сутки без клинического ответа (с 2008 по 2015 год сохранялась диарея). В 2015 году назначена терапия ритуксимабом, достигнута клиническая ремиссия ЯК. В октябре 2015 года в связи с появлением желтухи и кожного зуда был госпитализирован в отделение хирургии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Результаты обследования представлены в табл. 1.

Были диагностированы цирроз печени в исходе ПСХ, подтвержденный результатами магнитно-резонансной холангиографии. Ритуксимаб был отменен. 14.12.2015 года была выполнена трансплантация правой доли печени от родственного донора с формированием бигепатикоэнтероанастомоза на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Получал такролимус 8 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сутки, урсодезоксихолевую кислоту 750 мг/сутки. После ТП клинических признаков активности ЯК не было отмечено, терапию месалазином не получал. В августе 2019 года появились клиничко-эндоскопические признаки активного ЯК (Schroeder 2). Была возобновлена терапия месалазином в дозе 4 г/сут без клинического ответа. Была начата терапия Ведолизумабом в дозе 300 мг внутривенно капельно (в/в кап.), далее внутривенное введение осуществлялось через 2 и 6 недель после первого введения. Клинического улучшения отмечено не было, однако терапия была продолжена в дозе 300 мг в/в кап. 1 раз в 8 недель до сентября 2023 года. В связи с ухудшением состояния в ноябре 2023 года был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Пациент предъявлял жалобы на жидкий стул до 10–12 раз в сутки, примесь крови в кале, слабость, невозможность набрать вес.

Эндоскопическая активность ЯК соответствовала Schroeder 2. При гистологическом исследовании

Таблица 1. Лабораторные показатели и лечение пациента X.

Table 1. Laboratory parameters and treatment of patient Kh.

Параметры	2013 год	14.12.15 год	2019 год	10.11.23 год	12.04.24 год	22.10.24 год	
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы		ТП		7	7	1	
СРБ мг/л				19,2	8,5	4,8	
Концентрация такролимуса, нг/мл				6,2	8,5	3,8	
ЩФ, Е/л	1062			655	888	677	
АЛТ, Е/л				86	111	113	
АСТ, Е/л				59	99	87	
Нб, г/л				126	122	152	
Лц/Тц, 10 <sup>9</sup> /л					16,2/562	11,3/598	8,3/492
Эндоскопическая активность по Schroeder	Sch2			Sch 2	Sch 2	Sch 2	Sch 1
Лечение	Ритуксимаб			Месалазин, Ведолизумаб	Устекинумаб	Ванкомицин	
			Такролимус 6–8 мг Метилпреднизолон 4–7,5 мг				

Примечания: СРБ – С-реактивный белок, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, Лц – лейкоциты, Тц – тромбоциты, Нб – гемоглобин

слизистой толстой кишки были выявлены признаки, характерные для ЯК (эрозии, нарушение архитектоники крипт). При гистологическом исследовании ткани печени были выявлены признаки возврата ПСХ. Кишечные инфекции (шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер) в кале, ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) в крови и слизистой толстой кишки, токсины *Cl. Difficile* А и В в кале не были выявлены. Учитывая неэффективность терапии ведолизумабом, 10.11.2023 года был проведен индукционный курс биологическим препаратом Устекинумаб в дозе 390 мг в/в кап, далее 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель в течение 5 месяцев, поддерживающая ИСТ была продолжена. Несмотря на проводимое лечение, клинического улучшения не отмечалось. При повторной колоноскопии (апрель 2024 года) эндоскопическая картина прежняя (рис. 1).

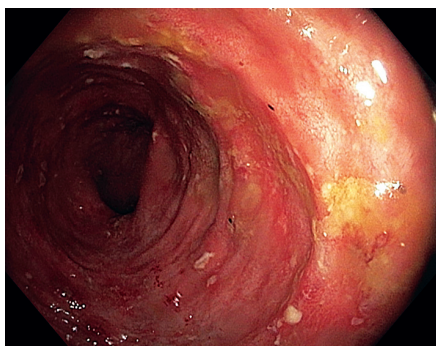


Рис. 1. Эндоскопическая фотография пациента X. до лечения ванкомицином. Слизистая восходящего отдела толстой кишки с множественными точечными субэпителиальными кровоизлияниями, единичными эрозиями

Fig. 1. Ileocolonoscopy of patient Kh. before vancomycin therapy. Ileum with multiple punctate subepithelial hemorrhages, single erosions. Multiple erosions throughout the colon, edematous, hyperemic mucosa, with blurred vascular pattern

Неоднократно исключались цитомегаловирусная инфекция, клостридиальный колит, шигелез, сальмонеллез. Учитывая неэффективность про-

водимой терапии месалазином, преднизолоном и биологическими препаратами, с апреля 2024 года пациент начал пероральный прием ванкомицина по 500 мг 2 р/д. На 5-й день лечения отмечено урежение стула до 2–3 раз в сутки. Пациент продолжил прием ванкомицина внутрь в течение 5 месяцев, при попытке отменить препарат через 1–2 недели возобновлялась диарея. Последнее введение препарата Устекинумаб 06.08.2024 года, терапия такролимусом, преднизолоном, ванкомицином была продолжена в прежней дозе. В последующем на фоне терапии такролимусом, ванкомицином сохранялась клиническая ремиссия (стул оформленный 1–2 раза в сутки без примеси крови), пациент прибавил в весе 3 кг.

В октябре 2024 году на фоне продолжающейся терапии ванкомицином проведено контрольное обследование, при котором подтверждена эндоскопическая ремиссия ЯК – Schroeder 1 (рис. 2).

Впервые за время наблюдения пациента после ТП была отмечена нормализация гемоглобина и СРБ, тенденция к снижению лейкоцитов, тромбоцитов. Нежелательных явлений на фоне перорального приема ванкомицина отмечено не было.

*Клинический случай 2*

Пациентка А., 1998 года рождения, с 13-летним анамнезом панколита, неэффективностью терапии месалазином, азатиоприном, гормональной зависимостью. В возрасте 22 лет был выявлен цирроз печени в рамках ПСХ. 13.02.2022 года была выполнена ТП от посмертного донора. Получала ИСТ такролимусом, препараты месалазина не принимала в связи с отсутствием клинических признаков активности колита в первый год после трансплантации. В феврале 2023 года обратилась в связи с жалобами на жидкий стул до 7 раз в сутки с примесью крови, слабость. Исследование кала, включая посевы на шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер, криптоспоры, лямблии, амебы и токсины А и В *Cl Difficile*, были отрицательными. В следовых количествах в

крови и биоптате слизистой толстой кишки была найдена ДНК ЦМВ ( $3 \times 10^2$  копий/мл). Колоноскопия выявила множественные эрозии, микроабсцессы, преимущественно правостороннее поражение. В табл. 2 представлены результаты обследования пациентки.

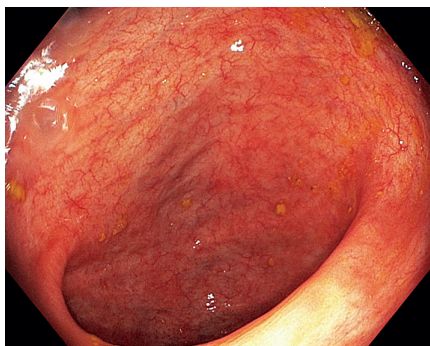


Рис. 2. Эндоскопическая фотография пациента Х. после лечения ванкомицином. Слизистая тонкой кишки розовая, бархатистая; на всем протяжении ободочной кишки – гладкая, блестящая, розовая, с очагами неяркой гиперемии, участками истончения в виде белесоватых линейных рубчиков, с фрагментарным усилением и смазанностью сосудистого рисунка

Fig. 2. Ileocolonoscopy of patient Kh. after treatment with vancomycin. The mucosa in the small intestine is pink and velvety; throughout the colon, it is smooth, shiny, pink, with foci of mild hyperemia, areas of thinning in the form of whitish linear scars, with fragmentary enhancement and blurred vascular pattern

Был назначен месалазин в дозе 4,8 г/сут, азатиоприн в дозе 100 мг/сут, преднизолон в дозе 50 мг/сут, с постепенной отменой к апрелю 2023 года, был получен клинический ответ (урежение стула до 3–4 раз в сут). После отмены преднизолона возобновилась диарея (5–8 раз в сут с примесью крови), в связи с чем с 18.07.23 года была начата терапия ведолизумабом в дозе 300 мг в/в кап., далее, через 2 и 6 недель после первого введения, – будесонидам в дозе 9 мг/сут с постепенной

отменой в течение 12 недель. От приема системных глюкокортикостероидов (ГКС) пациентка категорически отказывалась. В течение трех недель получала валганцикловир (900 мг/сут). Через 2 недели после начала терапии получен частичный клинический ответ (стул 2–3 раза в сутки кашицеобразный без примеси крови). Ухудшение состояния с конца сентября 2023 года, когда после отмены будесонида вновь была отмечена диарея до 8–10 раз в сутки. Колоноскопия подтвердила первичную неэффективность ведолизумаба. В связи с повышением печеночных трансаминаз была выполнена биопсия трансплантированной печени, выявившая признаки острого клеточного отторжения легкой степени тяжести (RAI 5 баллов). Доза такролимуса была увеличена, был проведен индукционный курс биологическим препаратом Устекинумаб в дозе 390 мг в/в кап., далее 90 мг подкожно 1 раз в 12 недель, возобновлен прием будесонида 9 мг/сут. Был отмечен клинический эффект в виде урежения диареи, который был утрачен после завершения приема будесонида. При колоноскопии, проведенной в апреле 2024 года, сохранялась умеренная активность ЯК (рис. 3).

В связи с отсутствием эффекта устекинумаб и азатиоприн были отменены.

В связи с неэффективностью стандартных режимов терапии ЯК первой и второй линии было принято решение о попытке перорального применения ванкомицина в суточной дозе 1000 мг в два приема с июня 2024 года. На 3-й день приема ванкомицина был получен клинический ответ в виде урежения стула до 2 раз в день без примеси крови. Через 2 недели от начала приема препарата у пациентки вновь диарея, боли в гипогастррии, подвздошных областях, что было расценено как избыточное подавление комменсальной микробиоты вакомицином, и после уменьшения дозы ванкомицина до 250 мг 2 раз в день, боли в животе прекратились и не возобновлялись впоследствии. Сохранялась клиническая

Таблица 2. Лабораторные показатели и лечение пациентки А.

Table 2. Laboratory parameters and treatment of patient A.

Параметры	2011 год	13.02.22 год	18.02.23 год	12.10.23 год	24.04.24 год	05.11.24 год
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы			9	9	9	1
СРБ, мг/л			3,74	2,97	1,2	0,6
Концентрация такролимуса, нг/мл			4,5	5,5	3,8	8,9
ЩФ, Е/л			160	406	256	157
АЛТ, Е/л			15	123	58,9	26,1
АСТ, Е/л			30	90	54,2	25,6
Нв, г/л			91	112	92	120
Тц/Лц, 10 <sup>9</sup> /л			296/3,2	171/6,4	45/9,2	46/4,3
Эндоскопическая активность по Schroeder	Sch 2		Sch 2	Sch 2	Sch 2	Sch 1
Лечение	месалазин, азатиоприн, преднизолон		Будесонид, азатиоприн, Ведолизумаб	Устекинумаб	Ванкомицин	
			Такролимус 4–6 мг/сут			

ремиссия вплоть до ноября 2024 года. При обследовании в ноябре 2024 года жалоб не предъявляла, прибавила в весе 3 кг, впервые начала работать. При контрольной колоноскопии была зарегистрирована эндоскопическая ремиссия (рис. 4).



Рис. 3. Эндоскопическая фотография пациентки А. Слизистая восходящей ободочной и проксимальной части поперечно-ободочной кишки - бледно-розовая, рыхлая, блестящая, с множественными сливными участками воспалительной гиперплазии с выраженной гиперемией и отеком, неравномерным усилением сосудистого рисунка, с множественными участками микроабсцессов белесоватого цвета, с единичными линейной формы эрозиями между ними, 4–6 мм длиной ×1–2 мм шириной, покрытыми фибрином, чередующимися с зонами атрофии слизистой

Fig. 3. Ileocolonoscopy of patient A. The mucosa of the ascending colon and proximal part of the transverse colon is pale pink, loose, shiny, with multiple confluent areas of inflammatory hyperplasia with pronounced hyperemia and edema, uneven enhancement of the vascular pattern, with multiple areas of whitish microabscesses, with single linear erosions between them, 4-6 mm long ×1-2 mm wide, covered with fibrin, alternating with areas of mucosal atrophy



Рис. 4. Эндоскопическая фотография пациентки А после лечения ванкомицином. Слизистая во всех отделах бледно-розовая, очагово рыхлая, блестящая, с очагами гиперемии, чередующимися с зонами атрофии слизистой, очагово-смазанным сосудистым рисунком

Fig. 4. Ileocolonoscopy of patient A after treatment with vancomycin. The mucous membrane in all areas is pale pink, focally loose, shiny, with areas of hyperemia alternating with areas of mucous membrane atrophy, and a focally blurred vascular pattern

Клинический случай 3

Пациентка П., 37 лет. В течение 10 лет получала преднизолон и азатиоприн по поводу АИГ. Проведенная в 2020 года колоноскопия изменений не выявила. В августе 2021 года была выполнена

ТП от посмертного донора. После ТП получала поддерживающую иммуносупрессивную терапию такролимусом в дозе 10–8 мг/сут, преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Через год после ТП стала отмечать жидкий стул (до 5 раз в сутки), ноющие боли в животе; содержание кальпротектина в кале 3000 нг/мл. При колоноскопии выявлено тотальное эрозивно-язвенное поражение слизистой толстой кишки. Эндоскопическая картина расценена как ЯК, развившийся de novo после ТП, начата терапия месалазином в дозе 4 г/сут, отмечался клинический ответ в виде уменьшения частоты стула. В феврале 2024 года в связи с очередным обострением ЯК пациентка была госпитализирована в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. В табл. 3 представлены результаты лабораторных исследований.

Таблица 3. Лабораторные показатели и лечение пациентки П.  
Table 3. Laboratory parameters and treatment of patient P.

Параметры	08.2021 год	10.02.24 год	23.07.24 год	15.01.25 год
Индекс активности ЯК, Мейо, баллы		6	6	0
СРБ мг/л		9,0	4,2	1,0
ЩФ, Е/л		168	109	60
АЛТ, Е/л		42	23	14
АСТ, Е/л		48	20	20
Нв, г/л		117	104	120
Лц/Тц, 10 <sup>9</sup> /л		5,2/164	5,1/152	4,6/137
Концентрация такролимуса, нг/мл		7,8	6,7	7,0
ПЦР ЦМВ в слизистой кишки, копий/мл		3×10 <sup>2</sup>	3×10 <sup>2</sup>	Не выявлено
Эндоскопическая активность по Schroeder		Sch 2	Sch 1	Sch 0
Лечение		Азатиоприн Валганцикловир Ванкомицин Такролимус 10-8 мг/сут Преднизолон 7,5 мг Месалазин 4гр		

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция

При колоноскопии были выявлены признаки умеренной активности ЯК с преимущественно правосторонней локализацией. При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки диагноз эрозивного ЯК был подтвержден (рис. 5).

Были исключены кишечные инфекции (С1 Difficile, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер), в слизистой оболочке толстой кишки выявлены следовые количества ДНК ЦМВ (3×10<sup>2</sup> копий/мл). В крови ДНК ЦМВ не выявлялась. Была начата терапия азатиоприном в дозе 50 мг/сут, валганцикловиром в дозе 900 мг/сут (в течение 3 недель), метронидазолом, продолжена терапия такролимусом, месалазином 4 г/сут. В связи с появлением высыпаний на коже азатиоприн был отменен через месяц после начала приема. Несмотря на терапию, улучшения отмечено не было. Пациентке была предложена

терапия ведолизумабом, преднизолоном, от которой она отказалась. В качестве возможной опции был предложен пероральный прием ванкомицина в суточной дозе 500 мг в 2 приема. Пациентка начала принимать ванкомицин в конце июля 2024 года. На 3-й день приема была отмечена полная нормализация стула, улучшение общего самочувствия, которые сохранялись на протяжении всего времени приема ванкомицина, нежелательные явления не отмечались. При попытке отменить препарат диарея возобновлялась. При колоноскопии в январе 2025 года не было выявлено признаков активности колита. ДНК ЦМВ в слизистой оболочке толстой кишки не найдена. При гистологическом исследовании была отмечена минимальная активность колита (рис. 6).

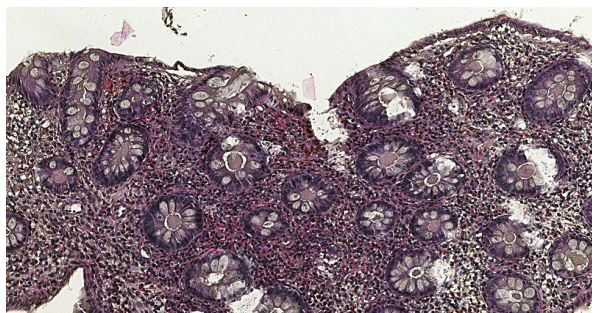


Рис. 5. Микрофотография слизистой толстой кишки пациентки П. (02.2024 года) с лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки, с примесью эозинофилов и нейтрофилов, нарушением архитектоники крипт, эрозиями. Увеличение  $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of the colon mucosa of patient P. (02.2024) with lymphoplasmocytic infiltration of the lamina propria, with an admixture of eosinophils and neutrophils, disruption of the crypt architecture, erosions. Magnification  $\times 200$

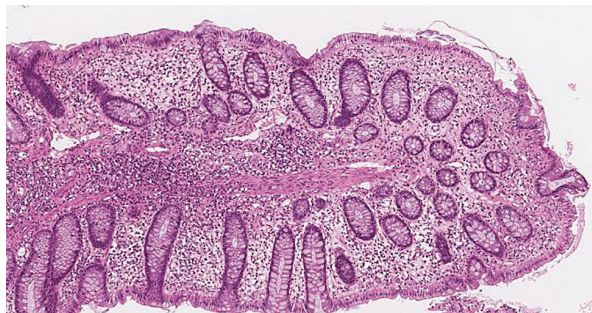


Рис. 6. Микрофотография слизистой толстой кишки пациентки П. после лечения ванкомицином. Слабая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Увеличение  $\times 100$

Fig. 6. Histological examination of the colon mucosa of patient P. after treatment with vancomycin. Weak lymphoplasmocytic infiltration of the lamina propria with admixture of neutrophils and eosinophils. Magnification  $\times 100$

## Обсуждение

Возврат или появление (de novo) ЯК у реципиентов печени представляет важную клиническую проблему. После ТП все реципиенты получают ИСТ, которая обычно включает ингибитор кальциневрина (чаще – такролимус), иногда препараты микофеноловой кислоты или азатиоприн, низкие дозы глюкокортикостероидов. Несмотря на прием этих препаратов, вероятность реактивации ЯК или его появление de novo достаточно высока. Особенно это касается реципиентов, перенесших ТП по поводу аутоиммунного заболевания печени (чаще ПСХ или АИГ). К сожалению, в текущих клинических рекомендациях российских и зарубежных профессиональных сообществ специфика данной подгруппы больных не нашла своего отражения.

Применение стандартной терапии ЯК первой (месалазин, азатиоприн, ГКС) или второй (биологические препараты) линии может не привести к успеху и сопряжена с риском развития инфекционных осложнений. Для лечения ЯК в данной группе больных необходимы новые клинические решения.

В патогенезе ЯК принимает участие ряд механизмов, включающих как адаптивный, так и врожденный иммунный ответ, направленные на комменсальную микробиоту. Поэтому у пациентов, перенесших трансплантацию и получающих ингибиторы кальциневрина (ИК), направленные на подавление адаптивного иммунного ответа, также возможно развитие ВЗК за счет активации врожденной иммунной системы [12, 13].

Другим возможным механизмом развития ЯК на фоне приема ИК является их угнетающее действие на регуляторные Т-лимфоциты, осуществляющие противовоспалительное действие [14, 15]. Возникает нарушение баланса эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, что также может способствовать обострению ЯК [16].

Некоторые антибиотики могут оказать положительное влияние, непосредственно воздействуя на толл-подобные рецепторы, оказывая иммуномодулирующее действие или модифицируя микробиоту.

В систематическом обзоре W. Sanna et al. (2025 год), включавшем 21 исследование (290 пациентов с ЯК-ПСХ, получавших лечение ванкомицином перорально в дозе 25–1500 мг/сут). Клинический ответ был отмечен у 47,6% и клиническая ремиссия у 43,47% (100/230). Частота эндоскопической ремиссии – 39,4% [17].

N. Arbabzada et al. (2024 г) проанализировали 9 описаний случаев, 7 серий случаев, 3 когортных исследования и 1 рандомизированное клиническое исследование пациентов с ВЗК/ПСХ, получающих ванкомицин перорально [18]. Ни в одном исследовании не сообщалось о нежелательных явлениях во время перорального приема ванкомицина, также не зарегистрировано случаев появления энтерококка, резистентного к ванкомицину. У 6 из 9 пациентов ЯК был рефрактерен к терапии двумя биологическими препаратами. Клинический ответ был описан у 8 из 9 пациентов в течение от 24 часов до 2 недель. Эндоскопическое улучшение в 5 из 9 случаев, а гистологическое улучшение у 4 из 9 пациентов. При анализе серий случаев все пациенты сообщили об улучшении симптомов на фоне перорального приема ванкомицина. В рандомизированном клиническом и 1 когортном исследовании было зарегистрировано уменьшение диареи на фоне перорального приема ванкомицина. Также пероральный прием ванкомицина показал эффективность как адьювантная терапия у пациентов с ЯК без ПСХ [19–22].

Эффективность ванкомицина можно объяснить изменением метаболома кишечника путем снижения количества грамположительных бактерий [23]. Происходит изменение метаболизма желчных кислот, которые, как и клеточные стенки грамположительных бактерий, являются лигандами для клеток врожденной иммунной системы, активируя их. Это приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\nu$ ), восстановлению баланса эффекторных и регуляторных Т-клеток и подавлению воспаления [24].

Все обсуждаемые выше исследования применения ванкомицина проводились в общей популяции больных ЯК. Сведения об эффективности и безопасности применения ванкомицина для лечения ВЗК у реципиентов печени скудны, но в нескольких описаниях наблюдений были показаны обнадеживающие результаты.

Мы привели три наблюдения реципиентов печени, получавших ванкомицин в течение 24 недель в рамках рутинной клинической практики в связи с обострением ЯК после неэффективной терапии второй линии (1-й и 2-й случай) или только первой линии (3-й случай). Диагноз ЯК у наших пациентов не вызывал сомнения и был верифицирован эндоскопически и гистологически. У 2 из 3 наших пациентов также была выявлена ДНК ЦМВ в стенке кишки, а у одного из них – и в крови в следовых количествах. Мы считаем, что клиническое значение этого лабораторного теста минимально; клиническая картина и тяжесть состояния наших пациентов не были связаны с инфекцией ЦМВ, а определялись течением ЯК. Тем не менее, короткий курс терапии валганцикловиром привел к прекращению репликации ЦМВ в обоих случаях. Эффект терапии колита мы связываем именно с включением ванкомицина в режим лечения. Одним из важных вопросов остается вопрос о длительности применения ванкомицина и минимально эффективных дозах препарата. В нашем 3-м наблюдении клинические проявления ЯК возобновлялись вскоре после отмены ванкомицина, несмотря на его применение в течение 24 недель.

### Заключение

Реципиенты печени с активным течением язвенного колита представляют особую группу больных, лечение которых не разработано и не нашло адекватного отражения в действующих клинических рекомендациях. Применение ванкомицина перорально в ряде случаев может привести к клинической и эндоскопической ремиссии у реципиентов, у которых стандартная и биологическая терапия язвенного колита оказались не эффективны. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения дозировки и продолжительности лечения, подтверждения эффективности и долгосрочной безопасности перорального приема ванкомицина у пациентов с язвенным колитом после трансплантации печени.

## Список литературы/References

1. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:642923. PMID: 22474447 <https://doi.org/10.1155/2012/642923>
2. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Exp Mol Med.* 2023;55(7):1380–1387. PMID: 37464092 <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01042-9>
3. Singh S, Loftus EV Jr, Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1417–1425. PMID: 23896954 <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.163>
4. Mouchli MA, Singh S, Boardman L, Bruining DH, Lightner AL, Rosen CB, et al. Natural history of established and de novo inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):1074–1081. PMID: 29522202 <https://doi.org/10.1093/ibd/izx096>
5. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2015;63(5):1139–1146. PMID: 26186988 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.005>
6. Visseren T, Erler NS, Heimbach JK, Eaton JE, Selzner N, Gulamhusein A, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: an international multicentre study. *JHEP Rep.* 2022;4(12):100599. PMID: 36426376 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100599> eCollection 2022 Dec 7.
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(1):48–65. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulkhanov RA, Abdulkhanov RA, Alekseyeva OP, Achkasov SI, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(1):48–65. (In Russ.).
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761–806. PMID: 35738507 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011>
9. Carbone M, Penna A, Mazzarelli C, De Martin E, Villard C, Bergquist A, et al. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) with or without Inflammatory Bowel Disease (IBD)—A European Society of Organ Transplantation (ESOT) consensus statement. *Transpl Int.* 2023;36:11729. PMID: 37841645 <https://doi.org/10.3389/ti.2023.11729> eCollection 2023.
10. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2–17. PMID: 34635919 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>
11. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413. PMID: 30840605 <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
12. Kannegieter NM, Hesselink DA, Dietrich M, Kraaijeveld R, Rowshani AT, Leenen PJ, et al. The Effect of tacrolimus and mycophenolic acid on CD14+ monocyte activation and function. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170806. PMID: 28122021 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170806> eCollection 2017.
13. Gómez-Massa E, Talayero P, Utrero-Rico A, Laguna-Goya R, Andrés A, Mancebo E, et al. Number and function of circulatory helper innate lymphoid cells are unaffected by immunosuppressive drugs used in solid organ recipients – a single centre cohort study. *Transpl Int.* 2020;33(4):402–413. PMID: 31908055 <https://doi.org/10.1111/tri.13567>
14. Han JW, Joo DJ, Kim JH, Rha MS, Koh JY, Park HJ, et al. Early reduction of regulatory T cells is associated with acute rejection in liver transplantation under tacrolimus-based immunosuppression with basiliximab induction. *Am J Transplant.* 2020;20(8):2058–2069. PMID: 31965710 <https://doi.org/10.1111/ajt.15789>
15. Miroux C, Morales O, Ghazal K, Othman SB, de Launoit Y, Pancré V, et al. In vitro effects of cyclosporine A and tacrolimus on regulatory T-cell proliferation and function. *Transplantation.* 2012;94(2):123–131. PMID: 22743548 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182590d8f>
16. Garo LP, Ajay AK, Fujiwara M, Beynon V, Kuhn C, Gabrieli G, et al. Smad7 controls immunoregulatory PDL2/1-PD1 signaling in intestinal inflammation and autoimmunity. *Cell Rep.* 2019;28(13):3353–3366.e5. PMID: 31553906 <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.065>
17. Sanna W, Almasry M, Peedikayil M, Grimshaw AA, Attamimi M, AlMutairi A, et al. Effectiveness and safety of oral vancomycin for the treatment of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: a systematic review and pooled analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848241312766. PMID: 39802627 <https://doi.org/10.1177/17562848241312766> eCollection 2025.
18. Arbabzadeh N, Dennett L, Meng G, Peerani F. The effectiveness of oral vancomycin on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2025;31(7):2027–2035. PMID: 39495039 <https://doi.org/10.1093/ibd/izae257>
19. Dickinson RJ, O'Connor HJ, Pinder I, Hamilton I, Johnston D, Axon AT. Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut.* 1985;26(12):1380–1384. PMID: 3910524 <https://doi.org/10.1136/gut.26.12.1380>
20. Bianchimano P, Iwanowski K, Smith EM, Cantor A, Leone P, Bongers G, et al. Oral vancomycin treatment suppresses gut trypsin activity and preserves intestinal barrier function during EAE. *iScience.* 2023;26(11):108143. PMID: 37915599 <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108143> eCollection 2023 Nov 17.
21. Ayers, TD, Leonard-Puppa E, Kader HA, Waddell J, Watkins RD, Blanchard SS, et al. Oral vancomycin as an adjuvant treatment in IBD. *Crohn's Colitis 360.* 2019;1(2):otz015. <https://doi.org/10.1093/crocol/otz015>
22. Lev-Tzion R, Ledder O, Shteyer E, Tan MLN, Uhlig HH, Turner D. Oral vancomycin and gentamicin for treatment of very early onset inflammatory

bowel disease. *Digestion*. 2017;95(4):310–313. PMID: 28564649 <https://doi.org/10.1159/000475660>

23. Kasai K, Igarashi N, Tada Y, Kani K, Takano S, Yanagibashi T, et al. Impact of vancomycin treatment and

gut microbiota on bile acid metabolism and the development of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4050. PMID: 36835461 <https://doi.org/10.3390/ijms24044050>

24. Heumann D, Barras C, Severin A, Glauser MP, Tomasz A. Gram-positive

cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. *Infect Immun*. 1994;62(7):2715–2721. PMID: 7516310 <https://doi.org/10.1128/iai.62.7.2715-2721.1994>

### Информация об авторах

**Татьяна Олеговна  
Смирнова**

врач гастроэнтеролог отделения терапии/гастроэнтерологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0009-0242-5743>, fedorovato@mail.ru

35% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Владимир Евгеньевич  
Сюткин**

д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>, vladsyutkin@gmail.com

35% – получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Олег Викторович  
Паринов**

д-р мед. наук, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-2370-170X>, oparinov@fmbcfmba.ru

10% – редактирование, внесение исправлений, утверждение окончательного варианта рукописи

**Сергей Эдуардович  
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, voskanyan\_se@mail.ru

5% – редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи

**Валентина Ивановна  
Карпенкова**

канд. мед. наук, заведующая отделением эндоскопии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0009-0002-7068-747X>, varvara\_karp@inbox.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

**Елена Александровна  
Соловьева**

заведующая отделением терапии/гастроэнтерологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0007-4831-0832>, tim\_elena\_@mail.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

**Владимир Сергеевич  
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, rudakov\_vc@list.ru

5% – получение данных для анализа, систематизация данных

## Information about the authors

<b>Tatiana O. Smirnova</b>	Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0009-0009-0242-5743">https://orcid.org/0009-0009-0242-5743</a> , <a href="mailto:fedorovato@mail.ru">fedorovato@mail.ru</a> 35%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
<b>Vladimir E. Syutkin</b>	Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0001-8391-5211">https://orcid.org/0000-0001-8391-5211</a> , <a href="mailto:vladsyutkin@gmail.com">vladsyutkin@gmail.com</a> 35%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, editing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
<b>Oleg V. Parinov</b>	Dr. Sci. (Med.), Deputy General Medical Director, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0003-2370-170X">https://orcid.org/0000-0003-2370-170X</a> , <a href="mailto:oparinov@fmbcfmba.ru">oparinov@fmbcfmba.ru</a> 10%, editing, making corrections, approval of the final version of the manuscript
<b>Sergey E. Voskanyan</b>	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center; Head of Department of Surgery with courses of Oncology, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0001-5691-5398">https://orcid.org/0000-0001-5691-5398</a> , <a href="mailto:voskanyan_se@mail.ru">voskanyan_se@mail.ru</a> 5%, editing, approval of the final version of the manuscript
<b>Valentina I. Karpenkova</b>	Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="http://orcid.org/0009-0002-7068-747X">http://orcid.org/0009-0002-7068-747X</a> , <a href="mailto:varvara_karp@inbox.ru">varvara_karp@inbox.ru</a> 5%, obtaining data for analysis, data systematization
<b>Elena A. Solovyova</b>	Head of the Gastroenterology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0009-0007-4831-0832">https://orcid.org/0009-0007-4831-0832</a> , <a href="mailto:tim_elena_@mail.ru">tim_elena_@mail.ru</a> 5%, obtaining data for analysis, data systematization
<b>Vladimir S. Rudakov</b>	Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0002-3171-6621">https://orcid.org/0000-0002-3171-6621</a> , <a href="mailto:rudakov_vc@list.ru">rudakov_vc@list.ru</a> 5%, obtaining data for analysis, data systematization

Статья поступила в редакцию 01.07.2025;  
одобрена после рецензирования 21.07.2025;  
принята к публикации 10.12.2025

The article was received on July 1, 2025;  
approved after reviewing on July 21, 2025;  
accepted for publication on December 10, 2025