

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

44 (6) • Август-сентябрь 2016

ISSN 2072-0505

Гормональная резистентность  
при воспалительных  
заболеваниях кишечника

Всероссийский консенсус  
по диагностике и лечению  
целиакии у детей и взрослых

Микробиоценоз верхних отделов  
желудочно-кишечного тракта и его роль  
в формировании ожирения у детей

Эпидемиология гепатита С в Московской  
области: данные регионального регистра  
и скрининга на антитела к HCV

Конфокальная лазерная эндомикроскопия  
в диагностике заболеваний толстой кишки:  
критерии интерпретации изображений

Спорные вопросы Российского  
консенсуса по диагностике и лечению  
хронического панкреатита

Возможности лучевых методов  
в диагностике воспалительных  
заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания  
кишечника с очень ранним  
началом

ТЕМА НОМЕРА:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

# АЛЬМАНАХ 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 44 • № 6 • Август-сентябрь 2016

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф., проф. РАН  
Москва, Российская Федерация

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
Москва, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.

Гент, Бельгия

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Майр Йоханнес**, д-р, проф.

Базель, Швейцария

**Онопrienko Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.

Гамильтон, Канада

**Шабалин Владимир Николаевич**,

академик РАН, д-р мед. наук, проф.

Москва, Российская Федерация

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.

Нижний Новгород, Российская Федерация

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук  
Москва, Российская Федерация

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук  
Москва, Российская Федерация

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.  
Москва, Российская Федерация

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2016 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

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» с 2001 г. входит в Перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, Высшей аттестационной комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

### Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_pargara@monikiweb.ru](mailto:o_pargara@monikiweb.ru)

[www.almcinmed.ru](http://www.almcinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

ТЕМА НОМЕРА:  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ  
И ГЕПАТОЛОГИЯ

Альманах клинической медицины.  
2016 Август-сентябрь; 44 (6)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА  
Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, проф.

## Содержание

### Руководства и рекомендации

*Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С.,  
Кучерявый Ю.А., Гриневич В.Б. (от имени  
экспертов Консенсуса)*

**Спорные вопросы Российского консенсуса  
по диагностике и лечению хронического  
панкреатита . . . . . 654**

**Всероссийский консенсус по диагностике  
и лечению целиакии у детей и взрослых . . . 661**

### Оригинальные статьи

*Богомолов П.О., Буеверов А.О., Мацевич М.В.,  
Петраченко М.Ю., Воронкова Н.В., Коблов С.В.,  
Коккина К.Ю., Безносенко В.Д., Федосова Е.В.*

**Эпидемиология гепатита С в Московской  
области: данные регионального регистра  
и скрининга на антитела к HCV . . . . . 689**

*Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н.,  
Мухин Н.А.*

**Связь полиморфизма генов ренин-  
ангиотензиновой системы и эндотелиальной  
дисфункции с формированием и тяжестью  
портальной гипертензии у больных  
хроническим гепатитом С . . . . . 698**

*Лобаина Мато Я., Агилар Рубидо Х.С., Гильен  
Нието Х.Э.*

**AVX203, инновационная терапевтическая  
вакцина для больных хроническим  
гепатитом В . . . . . 713**

*Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габруская Т.В.,  
Калинина Н.М.*

**Воспалительные заболевания кишечника  
с очень ранним началом . . . . . 719**

*Харитонов А.Г., Шукина О.Б., Кондрашина Э.А.*

**Гормональная резистентность  
при воспалительных заболеваниях  
кишечника . . . . . 734**

*Щербаков П.Л., Кирова М.В.*

**Конфокальная лазерная эндомикроскопия  
в диагностике заболеваний толстой кишки:  
критерии интерпретации изображений . . . 744**

*Титаева А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г.,  
Великанов Е.В.*

**Патология верхнего и нижнего отделов  
пищеварительного тракта у больных с впервые  
выявленной акромегалией . . . . . 751**

### Лекция, обзор

*Дуброва С.Э., Сташук Г.А.*

**Возможности лучевых методов в диагностике  
воспалительных заболеваний кишечника . . 757**

*Бокова Т.А., Кошурникова А.С.*

**Микробиоценоз верхних отделов желудочно-  
кишечного тракта и его роль в формировании  
ожирения у детей . . . . . 770**

*Малиновская Ю.О., Моисеев С.В., Мойсюк Я.Г.*

**Цирротическая кардиомиопатия  
и трансплантация печени . . . . . 775**

### Клинические наблюдения

*Мечёва Л.В., Терещенко С.Г., Григорьев Н.С.,  
Калужский А.А.*

**Комплексная эндоскопическая диагностика  
и лечение патологии желудка перед  
планированием хирургической коррекции  
заболеваний сердечно-сосудистой системы:  
безоар, случай из практики . . . . . 785**

*Москалец О.В., Яздовский В.В., Никитина Н.В.*

**Случай селективного дефицита  
иммуноглобулина А, ассоциированного  
с аутоиммунным гастритом . . . . . 790**

# 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 44 • Number 6 • August-September 2016

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof. of Russ. Acad. Sci.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopolskiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskii Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Mayr Johannes**, MD, PhD, Prof.  
*Basel, Switzerland*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalin Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhniy Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Mel'nichenko Galina Afanas'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988

in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2016 MONIKI

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505

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

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

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

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

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru), [www.monikiweb.ru/node/15](http://www.monikiweb.ru/node/15)

## TOPIC OF THE ISSUE:

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

## Almanac of Clinical Medicine. 2016 August-September; 44 (6)

SCIENCE EDITOR  
Belousova Elena Aleksandrovna, MD, PhD, Prof.

## Content

### Guidelines

- Khat'kov I.E., Maev I.V., Bordin D.S.,  
Kucheryavyi Yu.A., Grinevich V.B. in the name  
of the Russian Expert Consensus Panel for Diagnosis  
and Treatment of Chronic Pancreatitis*
- The Russian consensus on diagnosis and treatment  
of chronic pancreatitis: points of debate** ..... 654
- The Russian consensus on diagnosis and treatment  
of coeliac disease in children and adults** ..... 661

### Articles

- Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Matsievich M.V.,  
Petrachenkova M.Yu., Voronkova N.V., Koblov S.V.,  
Kokina K.Yu., Beznosenko V.D., Fedosova E.V.*
- Epidemiology of hepatitis C in the Moscow Region:  
data from the Moscow Regional Registry  
and screening for HCV antibodies** ..... 689
- Taratina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N.,  
Mukhin N.A.*
- Association of gene polymorphisms of the renin-  
angiotensin system and endothelial dysfunction  
with development and severity of portal  
hypertension in patients with chronic  
hepatitis C** ..... 698
- Lobaina Mato Y., Aguilar Rubido J.C.,  
Guillén Nieto G.E.*
- ABX203, a novel therapeutic vaccine  
for chronic hepatitis B patients** ..... 713
- Kornienko E.A., Krupina A.N., Gabrusskaya T.V.,  
Kalinina N.M.*
- Inflammatory bowel disease  
with a very early onset** ..... 719

- Kharitonov A.G., Shchukina O.B., Kondrashina E.A.*
- Steroid resistance in inflammatory  
bowel disease** ..... 734
- Shcherbakov P.L., Kirova M.V.*
- Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis  
of colorectal diseases:  
image interpretation criteria** ..... 744
- Titaeva A.A., Belousova E.A., Tereshchenko S.G.,  
Velikanov E.V.*
- Upper and lower gastrointestinal tract disorders  
in patients with newly diagnosed acromegaly** . 751

### Lecture, review

- Dubrova S.E., Stashuk G.A.*
- The potential of radiologic procedures in the  
diagnosis of inflammatory bowel disease** ..... 757
- Bokova T.A., Koshurnikova A.S.*
- The microbiota of upper parts of gastrointestinal  
tract and its role in the development of obesity  
in children** ..... 770
- Malinovskaya Yu.O., Moiseev S.V., Moysyuk Ya.G.*
- Cirrhotic cardiomyopathy and liver  
transplantation** ..... 775

### Clinical cases

- Mecheva L.V., Tereshchenko S.G., Grigor'ev N.S.,  
Kaluzhskiy A.A.*
- Comprehensive diagnostic and medical endoscopy  
of gastric diseases prior to planning a surgical  
intervention for cardiovascular disorders: a case  
study of a bezoar** ..... 785
- Moskalets O.V., Yazdovskiy V.V., Nikitina N.V.*
- A case of selective immunoglobulin A deficiency  
associated with autoimmune gastritis** ..... 790



## Дорогие читатели!



Перед вами номер журнала «Альманах клинической медицины», посвященный вопросам гастроэнтерологии и гепатологии. В разделе «Руководства и рекомендации» представлены два Российских консенсуса: по целиакии у взрослых и детей и по диагностике и лечению хронического панкреатита. Обращаем ваше внимание: в статье по панкреатологии акцент сделан на наиболее острых проблемах, которые детально рассматривались экспертами, а теперь вынесены на обсуждение медицинской общественности. Приглашаем вас высказать свое мнение.

Рубрику «Оригинальные статьи» открывает важная и актуальная эпидемиологическая работа. Результаты анализа Московского областного регистра больных заболеваниями печени показали: среди прочих вирусных гепатитов преобладает HCV-инфекция (более 10000 человек), причем подавляющее большинство больных гепатитом С – люди активного трудоспособного возраста. Истинная распространенность HCV-инфекции, рассчитанная на основании данных скринингового исследования, выше фактической (по данным регистра) как минимум в 5 раз. Это указывает на необходимость модернизации системы первичного обследования граждан. В частности, представляется целесообразным включить определение антител к HCV в обязательный скрининговый перечень лабораторных показателей.

Сегодня большое значение придается поиску факторов, определяющих течение хронического гепатита С, его прогрессирование в цирроз печени, развитие осложнений цирроза. Авторы одной из статей этого номера выявили ряд генетических маркеров, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции и кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, и обнаружили их связь с формированием и нарастанием тяжести синдрома портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С, что дает возможность прогнозировать течение этого грозного осложнения.

Пул статей посвящен воспалительным заболеваниям кишечника – теме, находящейся на острие мировой науки и практики. Несмотря на появление новых противовоспалительных препаратов, основным средством для индукции ремиссии при среднетяжелых и тяжелых формах язвенного колита и болезни Крона остаются системные глюкокортикостероиды. В обзоре по проблеме гормональной резистентности у пациентов с этими заболеваниями рассматриваются не только механизмы стероидорезистентности и критерии оценки этого состояния, но и современная терапия. Еще в одной публикации отражена тенденция к «омоложению» болезни Крона и язвенного колита. В раннем возрасте (до 6 лет) эти заболевания протекают особенно тяжело, характеризуются высокой активностью воспаления, осложнениями и внекишечными аутоиммунными поражениями, как следствие – требуют более агрессивной терапии, результаты которой часто бывают неудовлетворительными. Генетически для воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом характерны моногенные мутации, контролирующиеся иммунный ответ, поэтому эти заболевания часто сочетаются с первичными иммунодефицитными состояниями. Установление иммунологического и генетического дефекта позволяет подобрать адекватную стратегию нетрадиционной терапии, которая может отличаться в зависимости от механизма заболевания.

В этом выпуске представлены также материалы о новых методах эндоскопической и лучевой диагностики при патологии кишечника, где дана интерпретация их данных, подробно описаны преимущества и недостатки. Эта информация позволит практическим врачам не только шире использовать сами методы, но и самостоятельно читать протоколы обследования, определять показания к ним и работать в полном взаимодействии с параклиническими службами.

Главный редактор журнала  
«Альманах клинической медицины»  
Директор ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор РАН

Ф.Н. Палеев



# Спорные вопросы Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита

Хатьков И.Е.<sup>1,2</sup> • Маев И.В.<sup>2</sup> • Бордин Д.С.<sup>1</sup> • Кучерявый Ю.А.<sup>2</sup> • Гриневич В.Б.<sup>3</sup>

от имени экспертов Консенсуса\*

\*Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б., Барановский А.Ю., Белобородова Е.В., Белоусова Е.А., Буриев И.М., Быстровская Е.В., Вертянкин С.В., Винокурова Л.В., Гальперин Э.И., Глабай В.П., Горелов А.В., Данилов М.В., Дарвин В.В., Дубцова Е.А., Дюжева Т.Г., Егоров В.И., Ефанов М.Г., Загайнов В.Е., Захарова Н.В., Ивашкин В.Т., Израиллов Р.Е., Корниенко Е.А., Корнилов Н.Г., Коробка В.Л., Корочанская Н.В., Коханенко Н.Ю., Кригер А.Г., Ливзан М.А., Лоранская И.Д., Никольская К.А., Осипенко М.Ф., Охлобыстин А.В., Пасечников В.Д., Плотникова Е.Ю., Полякова С.И., Пышкин С.А., Саблин О.А., Симаненков В.И., Урсова Н.И., Цвириун В.В., Цуканов В.В., Шабунин А.В.

**Хатьков Игорь Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>; заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2<sup>2</sup>; президент Российского панкреатологического клуба

**Маев Игорь Вениаминович** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии<sup>2</sup>

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта<sup>1</sup>, ученый секретарь Российского панкреатологического клуба  
✉ 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 304 95 51.  
E-mail: d.bordin@mknc.ru

**Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии<sup>2</sup>

**Гриневич Владимир Борисович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой терапии (усовершенствования врачей)<sup>3</sup>

Представлен ряд наиболее дискуссионных положений Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (далее – Консенсус). Обсуждение проведено по инициативе Российского панкреатологического клуба по Дельфийской системе. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, хирургов и педиатров. Данная статья открывает серию публикаций по вопросам Консенсуса. Представлены наиболее спорные положения Главы 5 «Лечение острых периодов» и Главы 8 «Тактика при болевом синдроме». При обсуждении традиционной рекомендации о соблюдении голода при появлении клинических симптомов обострения хронического панкреатита отмечено, что ранее это было практическим методом обеспечения физиологического покоя поджелудочной железы. Однако больные хроническим панкреатитом

часто подвержены мальнутриции, поэтому при голодании возможно усугубление трофологической недостаточности, значимо влияющей на прогноз. Следовательно, показана ранняя нутритивная поддержка. В целях уменьшения секреторного напряжения поджелудочной железы целесообразно использование смесей для энтерального питания (элементные и полужелудочные смеси). Переход со смесей на традиционное питание должен сопровождаться назначением адекватных доз панкреатина. Дискуссионными оказались положения о роли панкреатических ферментов, спазмолитиков и ингибиторов протонной помпы в купировании болевого синдрома.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, междисциплинарный консенсус, Дельфийская система, Панкреатологический клуб

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-654-660

Профессиональное медицинское сообщество «Панкреатологический клуб»

<sup>1</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация



**К** настоящему времени опубликованы многочисленные руководства и рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита – нозологии, лежащей в смежной области интересов гастроэнтерологов, хирургов, педиатров и врачей ряда других специальностей. Клинические рекомендации, выпущенные национальными обществами по изучению заболеваний поджелудочной железы, отражают разные грани этой междисциплинарной проблемы и не всегда согласуются между собой. При этом международный согласительный документ только готовится, что свидетельствует о сложности формирования единых подходов к определению этого заболевания, унифицированному описанию его клинических проявлений и возможных осложнений, критериев диагностики и выбора тактики лечения.

Представленная работа проводилась по инициативе общественной организации «Профессиональное медицинское сообщество “Панкреатологический клуб”» ([www.pancreaticclub.ru](http://www.pancreaticclub.ru)) с целью выяснить и консолидировать мнение отечественных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, педиатров) по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения хронического панкреатита.

Для реализации этой задачи были приглашены 50 экспертов из 18 городов России (гастроэнтерологи, хирурги, педиатры), представляющие 26 учреждений; сформирован список вопросов для обсуждения на основе вопросов Европейского панкреатологического клуба (European Pancreatic Club, генеральный секретарь профессор Петер Хеги (Péter Hegyi)) и Венгерской группы по изучению поджелудочной железы (Hungarian Pancreatic Study Group), проведена рассылка вопросов экспертам. При подготовке литературной справки по порученным вопросам эксперты придерживались следующего плана: изучить мнение по предложенной проблеме в других консенсусах и оценить доказательную базу, на основании которой сформулировано мнение; проанализировать доказательную базу, появившуюся после публикации консенсусов; отразить позицию по данному вопросу в России (традиции, опыт, данные исследований). Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем экспертам для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибальной шкалы Лайкерта: «1 балл» означал «полностью согласен» (A+), «2» – «согласен

с небольшими замечаниями» (A), «3» – «согласен со значительными замечаниями» (A-), «4» – «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D-), «5» – «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» – «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A-) более  $\frac{2}{3}$  экспертов (то есть 67% и более) [1].

Итоги работы и результаты голосования были представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению хронического панкреатита, организованной Российским панкреатологическим клубом в рамках 42-й сессии ЦНИИГ (Москва, 2 марта 2016 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита (далее – Консенсус) составили 103 положения, сгруппированных в 12 глав. Полный текст Консенсуса готовится к публикации. Цель настоящей статьи – краткое представление ряда спорных вопросов документа, отражающего актуальное состояние междисциплинарной проблемы.

Определение заболевания было поддержано с высоким уровнем согласия. Предложена следующая дефиниция: «Хронический панкреатит – группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, воспалительной природы, характеризующихся болью в животе, развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков, замещением их соединительной (фиброзной) тканью и развитием вследствие этого экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности» [2] (уровень достигнутого соглашения: A+ 72,5%; A 27,5%; A- 0%; D- 0%; D 0%; D+ 0%).

Наибольшая дискуссия развернулась вокруг трактовки дефиниций «острый панкреатит» или «обострение хронического панкреатита». В профессиональном сообществе до сих пор не достигнуто согласия по этому вопросу. Является ли признаком обострения хронического панкреатита нарастание симптомов заболевания или же критерием служит усиление воспаления с возможным повреждением (некрозом), то есть эквивалент острого панкреатита, атака которого отмечается на фоне переменных, но хронических изменений паренхимы и протоков железы? При голосовании по положениям 5 и 8 Главы 5 Консенсуса «Лечение острых периодов» проявилось различие подходов (табл. 1).

Дискуссионным оказалось положение «При появлении клинических симптомов пациенту следует соблюдать голод». Действительно, такая рекомендация существует многие годы, с того



**Таблица 1.** Положения Главы 5 «Лечение острых периодов»

№ п/п	Положение	Уровень достигнутого соглашения <sup>*</sup>
1.	Быстрое и адекватное восполнение жидкости имеет решающее значение в прогнозе жизни и должно быть начато как можно раньше	A+ 50%; A 35%; A- 7,5%; D- 7,5%; D 0%; D+ 0%
2.	При тяжелых формах панкреатита может быть рекомендована антисекреторная терапия для профилактики стрессовых язв	A+ 62,5%; A 25%; A- 10%; D- 2,5%; D 0%; D+ 0%
3.	Адекватное купирование боли имеет большое значение при лечении больных хроническим панкреатитом	A+ 90%; A 7,5%; A- 2,5%; D- 0%; D 0%; D+ 0%
4.	Требования интенсивной терапии основаны на стандартных принципах, которые применяются в лечении сепсиса, системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности	A+ 60%; A 30%; A- 2,5%; D- 7,5%; D 0%; D+ 0%
5.	При появлении клинических симптомов пациенту следует соблюдать голод	A+ 15%; A 40%; A- 17,5%; D- 17,5%; D 10%; D+ 0%
6.	Пероральное питание следует начинать как можно раньше	A+ 40%; A 52,5%; A- 4%; D- 0%; D 0%; D+ 2,5%
7.	Энтеральное питание следует проводить через назогастральный или назоюнальный зонд при тяжелых формах панкреатита	A+ 45%; A 35%; A- 17,5%; D- 2,5%; D 0%; D+ 0%
8.	При обострении хронического панкреатита нельзя назначать антибиотики с профилактической целью	A+ 35%; A 35%; A- 10%; D- 12,5%; D 5%; D+ 2,5%

<sup>\*</sup> Оценка по шестибальной шкале Лайкерта

времени, когда отсутствие поступления пищи в желудок было практически единственным возможным методом обеспечения физиологического покоя поджелудочной железы ввиду вполне обоснованных опасений усугубления повреждения этого органа. Вместе с тем большие хроническим панкреатитом в силу разных причин исходно подвержены мальнутриции, поэтому усугубление трофологической недостаточности в условиях голода может оказать значимое влияние на прогноз. Кроме того, пероральное питание наиболее физиологично. Сегодня многими авторами показано, что ранняя нутритивная поддержка – единственный метод, способный компенсировать пластические и энергетические потери организма, неизбежно возникающие в результате развития синдрома гиперметаболизма. В этой связи, согласно положению 6 «Пероральное питание следует начинать как можно раньше», для уменьшения секреторного напряжения поджелудочной железы при раннем пероральном питании целесообразно использование смесей для энтерального питания. При этом постпрандиальная стимуляция секреторной активности поджелудочной железы будет минимальной, о чем свидетельствуют снижение сыровоточного уровня холецистокинина и уменьшение абдоминальной боли [3]. Установлено, что элементные и полуэлементные

смеси оказывают минимальное воздействие на секрецию желудка и поджелудочной железы по сравнению со стандартным питанием [4]. Переход со смесей на традиционное питание должен сопровождаться назначением адекватных доз панкреатина [5].

Получены убедительные данные, что профилактическое применение антибиотиков при остром некротизирующем панкреатите не влияет на уровень смертности, частоту развития инфицированного панкреонекроза и проведения хирургических вмешательств, при этом использование антибиотиков снижает длительность госпитализации и частоту возникновения внепанкреатических инфекций [6]. Большинство современных зарубежных источников указывают на нецелесообразность профилактического назначения антибактериальных препаратов у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Однако необходимы дальнейшие исследования для решения этого вопроса с позиций доказательной медицины.

При обсуждении положений Главы 8 «Тактика при болевом синдроме» согласие было достигнуто по всем положениям (табл. 2), тем не менее определенные сомнения возникли при голосовании о роли в купировании болевого синдрома панкреатических ферментов (положение 7), спазмолитиков (положение 12) и ингибиторов



Таблица 2. Положения Главы 8 «Тактика при болевом синдроме»

№ п/п	Положение	Уровень достигнутого соглашения*
1.	Шкалы оценки боли (Bloechle и соавт., 1995 или визуальная аналоговая шкала) должны быть использованы как инструмент количественной оценки у пациентов с хроническим панкреатитом	A+ 60%; A 27,5%; A- 7,5%; D- 5%; D 0%; D+ 0%
2.	При выборе тактики лечения болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом нужно соблюдать трехступенчатую схему купирования боли, рекомендуемую Всемирной организацией здравоохранения	A+ 62,5%; A 25%; A- 10%; D- 2,5%; D 0%; D+ 0%
3.	Решение о продолжительности медикаментозного лечения боли у пациентов с хроническим панкреатитом может быть принято на основе каждого отдельного случая. Если метод не дает желаемых результатов, следует регулярно переоценивать тактику лечения с целью добавления эндоскопического или хирургического вмешательства в случае необходимости	A+ 90%; A 10%; A- 0%; D- 0%; D 0%; D+ 0%
4.	Отмена обезболивающих препаратов должна происходить с соблюдением трехступенчатой схемы купирования боли, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения	A+ 42,5%; A 25%; A- 12,5%; D- 10%; D 7,5%; D+ 2,5%
5.	Шкалы оценки боли (Bloechle и соавт., 1995 или визуальная аналоговая шкала) должны быть использованы для оценки эффективности лечения болевого синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом	A+ 57,5%; A 27,5%; A- 12,5%; D- 0%; D 2,5%; D+ 0%
6.	Октреотид не должен быть использован с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 42,5%; A 37,5%; A- 10%; D- 5%; D 0%; D+ 5%
7.	Панкреатические ферменты не должны использоваться с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 30%; A 42,5%; A- 2,5%; D- 12,5%; D 7,5%; D+ 5%
8.	Электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция (TENS) не должны использоваться с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 52,5%; A 32,5%; A- 7,5%; D- 0%; D 7,5%; D+ 0%
9.	Монтелукаст не должен быть использован с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 82,5%; A 10%; A- 5%; D- 0%; D 0%; D+ 2,5%
10.	Лучевая терапия не может быть рекомендована для лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 77,5%; A 15%; A- 5%; D- 2,5%; D 0%; D+ 0%
11.	Нейролизис солнечного сплетения или торакоскопическая спланхнэктомия может быть рассмотрена как метод лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом	A+ 27,5%; A 40%; A- 22,5%; D- 2,5%; D 7,5%; D+ 0%
12.	Спазмолитики могут использоваться для купирования болевого синдрома	A+ 37,5%; A 37,5%; A- 25%; D- 0%; D 0%; D+ 0%
13.	Ингибиторы протонной помпы могут использоваться для купирования болевого синдрома	A+ 27,5%; A 37,5%; A- 25%; D- 7,5%; D 2,5%; D+ 0%

\* Оценка по шестибальной шкале Лайкерта

протонной помпы (положение 13). Ферментные препараты часто используются у пациентов с хроническим панкреатитом, ассоциированным с болевым синдромом. Доказательства уменьшения боли на фоне ферментной терапии остаются противоречивыми, однако ферментная терапия оказывает положительное влияние на диарею, мальабсорбцию и потерю веса без

каких-либо соответствующих побочных эффектов [7]. Именно поэтому общепринята точка зрения, согласно которой панкреатические ферменты не должны использоваться с целью лечения боли, связанной с хроническим панкреатитом. Об этом свидетельствует ряд зарубежных консенсусов. Так, Итальянский консенсус (2010) содержит положение, что ферменты

поджелудочной железы не рекомендуются для снижения частоты и тяжести болевых рецидивов при хроническом панкреатите (уровень соглашения: A+ 93,2%; A 4,1%; A- 2%; D- 0%; D 0%; D+ 0%) [8]. Германский консенсус (2012) при высоком уровне доказательности (уровень Ia, степень A) подчеркивает, что ферменты поджелудочной железы не должны использоваться для лечения боли при хроническом панкреатите [9]. Доказательная база впечатляет. Так, метаанализ шести двойных слепых рандомизированных клинических исследований (186 пациентов) показал, что ферменты поджелудочной железы не эффективны для купирования боли [10]. Опубликованные в последние годы плацебоконтролируемые рандомизированные клинические исследования также не продемонстрировали существенного влияния ферментных препаратов на уменьшение боли [11]. Кохрановский систематический обзор 2009 г., включивший 10 рандомизированных клинических исследований (361 пациент), отметил разнородность данных. Несмотря на то что некоторые исследования показали благотворный эффект панкреатина по сравнению с плацебо в уменьшении боли, стеатореи и потребности в анальгетиках, был сделан вывод об отсутствии доказательств положительного влияния ферментных препаратов на болевой синдром и качество жизни при хроническом панкреатите. При этом была констатирована необходимость высококачественных исследований [12].

Спазмолитики не упоминаются в международных документах [13–15] в качестве рекомендованных препаратов для лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите в связи с недостаточностью доказательной базы.

Вместе с тем причины болевого синдрома при хроническом панкреатите гетерогенны. Одной из причин считается билиарный сладж или микролитиаз. У таких пациентов возможно применение спазмолитиков для улучшения пассажа желчи в желчных протоках. Другая потенциальная точка приложения спазмолитиков – их действие на моторику кишечника в условиях традиционно плохо контролируемой в Российской Федерации мальдигестии (рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, 2014) [16].

В международных рекомендациях нет указаний на самостоятельную роль ингибиторов протонной помпы для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите. Обсуждается их назначение в комбинации с панкреатином при недостаточной его эффективности вследствие низких значений pH в двенадцатиперстной кишке с целью устранения вторичной панкреатической недостаточности.

В заключение отметим: данная публикация кратко представляет ряд наиболее дискуссионных положений Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита, проведенного под эгидой Российского панкреатологического клуба по Дельфийской системе. Данный консенсус отличает междисциплинарный подход, обеспеченный участием ведущих гастроэнтерологов, хирургов-панкреатологов и педиатров нашей страны. Обсуждались вопросы в области перекреста интересов, по большому числу из них достигнут консенсус, однако отнюдь не единогласно. Настоящая статья открывает серию публикаций по вопросам консенсуса, полный текст которого будет доступен в ближайшее время в виде отдельного издания. ☺

## Литература

1. Linstone H, Turoff M, editors. The Delphi method: Techniques and applications. Available from: [www.is.njit.edu/pubs/delphibook/](http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook/)
2. Бордин ДС. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11-м съездом НОГР 2 марта 2011 года на заседании Российского панкреатического клуба). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;(7):122–9.
3. Toskes PP. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1(2):145–53.
4. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(3):295–311. doi: 10.1177/0884533614529996.
5. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(2):116–22.
6. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, Choudhary A, Puli SR, Roy PK. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J.* 2008;101(11):1126–31. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31817ecbda.
7. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):512–21. doi: 10.1111/hpb.12173.
8. Frulloni L, Falconi M, Gabbriellini A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campra D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghezzi L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucci M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I, Falconi M, Frulloni L, Gabbriellini A, Graziani R, Pezzilli R, Capurso IV, Cavestro GM, De Angelis C, Falconi M, Gaia E, Ghezzi L, Gabbriellini A, Graziani R, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Pezzilli R, Uomo G, Ventrucci M, Zamboni G, Vantini I, Magarini F, Albarello L, Alfieri S, Amodio A, Andriulli A, Anti M, Arcidiacono P, Baiocchi L, Balzano G, Benini L, Berretti D, Boraschi P, Buscarini E, Calcul-



- li L, Carroccio A, Campra D, Celebrano MR, Capurso G, Casadei R, Cavestro GM, Chilovi F, Conigliaro R, Dall'Oglio L, De Angelis C, De Boni M, De Pretis G, Di Priolo S, Di Sebastiano PL, Doglietto GB, Falconi M, Filauro M, Frieri G, Frulloni L, Fuini A, Gaia E, Ghezze L, Gabbrielli A, Graziani R, Loriga P, Macarri G, Manes G, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Massucco P, Milani S, Mutignani M, Pasquali C, Pederzoli P, Pezzilli R, Pietrangeli M, Rocca R, Russello D, Siquini W, Traina M, Uomo G, Veneroni L, Ventrucchi M, Zilli M, Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381–406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
9. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50(11):1176–224. doi: 10.1055/s-0032-1325479.
10. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):2032–5.
11. 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):2276–86. doi: 10.1038/ajg.2010.201.
12. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmy SS, Kumar R, Malhotra S. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006302. doi: 10.1002/14651858.CD006302.pub2.
13. Lerch MM, Bachmann KA, Izbicki JR. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies. *Chirurg.* 2013;84(2):99–105. doi: 10.1007/s00104-012-2373-z.
14. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(22):387–93. doi: 10.3238/arztebl.2013.0387.
15. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarner L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaqueró EC, Martínez J. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology.* 2013;13(1):18–28. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
16. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА, Трухманов АС, Шептулин АА, Шифрин ОС, Лапина ТЛ, Осипенко МФ, Симаненков ВИ, Хлынов ИБ, Алексеенко СА, Алексеева ОП, Чикунова МВ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(4):70–97.
7. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Tieftrunk E, Friess H. Treatment options in painful chronic pancreatitis: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):512–21. doi: 10.1111/hpb.12173.
8. Frulloni L, Falconi M, Gabbrielli A, Gaia E, Graziani R, Pezzilli R, Uomo G, Andriulli A, Balzano G, Benini L, Calculli L, Campra D, Capurso G, Cavestro GM, De Angelis C, Ghezze L, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Ventrucchi M, Zamboni G, Amodio A, Vantini I; Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Bassi C, Delle Fave G, Frulloni L, Vantini I, Falconi M, Frulloni L, Gabbrielli A, Graziani R, Pezzilli R, Capurso IV, Cavestro GM, De Angelis C, Falconi M, Gaia E, Ghezze L, Gabbrielli A, Graziani R, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Mutignani M, Pezzilli R, Uomo G, Ventrucchi M, Zamboni G, Vantini I, Magarini F, Albarello L, Alfieri S, Amodio A, Andriulli A, Anti M, Arcidiacono P, Baiocchi L, Balzano G, Benini L, Berretti D, Boraschi P, Buscarini E, Calculli L, Carroccio A, Campra D, Celebrano MR, Capurso G, Casadei R, Cavestro GM, Chilovi F, Conigliaro R, Dall'Oglio L, De Angelis C, De Boni M, De Pretis G, Di Priolo S, Di Sebastiano PL, Doglietto GB, Falconi M, Filauro M, Frieri G, Frulloni L, Fuini A, Gaia E, Ghezze L, Gabbrielli A, Graziani R, Loriga P, Macarri G, Manes G, Manfredi R, Malesci A, Mariani A, Massucco P, Milani S, Mutignani M, Pasquali C, Pederzoli P, Pezzilli R, Pietrangeli M, Rocca R, Russello D, Siquini W, Traina M, Uomo G, Veneroni L, Ventrucchi M, Zilli M, Zamboni G. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 6:S381–406. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60682-2.
9. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C, Büchler MW, Bufler P, Dathe K, Fölsch UR, Friess H, Izbicki J, Kahl S, Klar E, Keller J, Knoefel WT, Layer P, Loehr M, Meier R, Riemann JF, Rünzi M, Schmid RM, Schreyer A, Tribl B, Werner J, Witt H, Mössner J, Lerch MM. S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2012;50(11):1176–224. doi: 10.1055/s-0032-1325479.
10. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(11):2032–5.
11. 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):2276–86. doi: 10.1038/ajg.2010.201.

## References

1. Linstone H, Turoff M, editors. The Delphi method: Techniques and applications. Available from: [www.is.njit.edu/pubs/delphibook/](http://www.is.njit.edu/pubs/delphibook/)
2. Bordin DS. Rekomendatsii Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita (prinaty 11-m s"ezdom NOGR 2 marta 2011 goda na zasedanii Rossiyskogo pankreaticheskogo kluba) [Recommendations of the Gastroenterological scientific society of Russia on the diagnostic and treatment of chronic pancreatitis (adopted at the 11<sup>th</sup> congress of the GSSR, March 2, 2011, at the meeting of Russian pancreatic club)]. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011;(7):122–9 (in Russian).
3. Toskes PP. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999;1(2):145–53.
4. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract.* 2014;29(3):295–311. doi: 10.1177/0884533614529996.
5. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(2):116–22.
6. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, Choudhary A, Puli SR, Roy PK. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J.* 2008;101(11):1126–31. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31817ecbda.



12. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, Pandhi P, Srivastava P, Sehmy SS, Kumar R, Malhotra S. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006302. doi: 10.1002/14651858.CD006302.pub2.
13. Lerch MM, Bachmann KA, Izbicki JR. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies. *Chirurg.* 2013;84(2):99–105. doi: 10.1007/s00104-012-2373-z.
14. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(22):387–93. doi: 10.3238/arztebl.2013.0387.
15. de-Madaria E, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, de-Las-Heras G, Domínguez-Muñoz E, Farré A, Fernández-Cruz L, Gómez L, Iglesias-García J, García-Malpartida K, Guarnier L, Lariño-Noia J, Lluís F, López A, Molero X, Moreno-Pérez O, Navarro S, Palazón JM, Pérez-Mateo M, Sabater L, Sastre Y, Vaquero EC, Martínez J. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatol.* 2013;13(1):18–28. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.310.
16. Ivashkin VT, Maev IV, Okhlobystin AV, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, Shifrin OS, Lapina TL, Osipenko MF, Simanenkova VI, Khlynov IB, Alekseenko SA, Alekseeva OP, Chikunova MV. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita [Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014;24(4):70–97 (in Russian).

## The Russian consensus on diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: points of debate

Khat'kov I.E.<sup>1,2</sup> • Maev I.V.<sup>2</sup> • Bordin D.S.<sup>1</sup> • Kucheryavyy Yu.A.<sup>2</sup> • Grinevich V.B.<sup>3</sup>

in the name of the Russian Expert Consensus Panel for Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis\*

The most controversial provisions of the Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Chronic Pancreatitis (hereinafter, the Consensus) are presented. The debate has been initiated by the Russian Pancreatic Club and performed with the use of the Delphi system, based on interdisciplinary approach with participation of leading gastroenterologists, surgeons and pediatricians. This paper is the first in the series of the Consensus-related publications. Here we discuss the most controversial issues of Chapter 5 "Treatment of acute episodes" and Chapter 8 "Strategies of pain syndrome management". While discussing the conventional recommendation of a period of starvation for patients with clinical symptom of exacerbation of chronic pancreatitis, it was noted that for a long time it had been virtually the only way to provide functional rest

for the pancreas. However, patients with chronic pancreatitis are frequently in malnutrition, therefore, starving may aggravate nutritional deficit that significantly affects the prognosis; therefore, early nutritional support is indicated. To alleviate functional strain of the pancreas, it is reasonable to use enteral nutrition elemental and semi-elemental formulas. The transition from formulas to conventional nutrition should be accompanied by administration of adequate pancreatic doses. The role of pancreatic enzymes, spasmolytics and proton pump inhibitors in the management of pain syndrome was also controversial.

**Key words:** chronic pancreatitis, interdisciplinary consensus, Delphi system, Pancreatic Club

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-654-660

**Khat'kov Igor' E.** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>, Head of Chair of Faculty Surgery No. 2<sup>2</sup>, President of the Russian Pancreatic Club

**Maev Igor' V.** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Prorector on Educational Work, Head of Chair of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology<sup>2</sup>

**Bordin Dmitriy S.** – MD, PhD, Head of Department of Pancreatic, Biliary and Upper Gastrointestinal Tract Diseases<sup>1</sup>, Scientific Secretary of the Russian Pancreatic Club

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 95 51.  
E-mail: d.bordin@mknc.ru

**Kucheryavyy Yuriy A.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology<sup>2</sup>

**Grinevich Vladimir B.** – MD, PhD, Head of Chair of Internal Disease No. 2 (Postgraduate Medical Training)<sup>3</sup>

Professional Medical Community "Russian Pancreatic Club"

<sup>1</sup> Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20–1 Deleghatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>3</sup> Kirov Military Medical Academy; 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

\* Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Alieva E.I., Alikhanov R.B., Baranovskiy A.Yu., Beloborodova E.V., Belousova E.A., Buriev I.M., Bystrovskaya E.V., Vertyankin S.V., Vinokurova L.V., Gal'perin E.I., Glabay V.P., Gorelov A.V., Danilov M.V., Darwin V.V., Dubtsova E.A., Dyuzheva T.G., Egorov V.I., Efanov M.G., Zagaynov V.E., Zakharova N.V., Ivashkin V.T., Izrailov R.E., Kornienko E.A., Kornilov N.G., Korobka V.L., Korochanskaya N.V., Kokhanenko N.Yu., Kriger A.G., Livzan M.A., Loranskaya I.D., Nikol'skaya K.A., Osipenko M.F., Okhlobystin A.V., Pasechnikov V.D., Plotnikova E.Yu., Polyakova S.I., Pyshkin S.A., Sablin O.A., Simanenkova V.I., Ursova N.I., Tsvirkun V.V., Shabunin A.V.





# Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых

(Принят на 42-й научной сессии Центрального  
научно-исследовательского института  
гастроэнтерологии; Москва, 2–3 марта 2016 г.)

**Состав рабочей группы:** Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетрашвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Яковенко Э.П., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И.

Департамент здравоохранения города  
Москвы; 127006, г. Москва, Оружейный  
пер., 43, Российская Федерация

ГБУЗ г. Москвы «Московский клини-  
ческий научно-практический центр  
Департамента здравоохранения  
г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе  
Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Центральный научно-исследователь-  
ский институт гастроэнтерологии;  
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов,  
86, Российская Федерация

Консенсус разработан ведущими экспертами – гастроэнтерологами и педиатрами России, основан на методических рекомендациях «Глютеновая энтеропатия – междисциплинарная патология» (2006) и «Диагностика и лечение целиакии у детей» (2010), рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов России «Диагностика и лечение целиакии у детей» (2010), Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Союза педиатров России (2015), критериях диагностики целиакии Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов («пересмотренные критерии» ESPGHAN, 1990), Рекомендациях по диагностике и лечению целиакии Американской коллегии гастроэнтерологов (American college

of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease, 2013), Рекомендациях по лечению целиакии взрослых Британского общества гастроэнтерологов (Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology, 2014) и утвержден на 42-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (Москва, 2–3 марта 2016 г.). Консенсус публикуется в сокращенном виде: представлены разделы документа по диагностике и лечению целиакии у взрослых\*.

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688

\* Разделы консенсуса, отражающие вопросы диагностики и лечения целиакии у детей, опубликованы ранее в приложении «Педиатрия» к журналу Consilium medicum: Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). Consilium medicum. Педиатрия. 2016;(1):6–19.

## Методология

Поиск доказательств основных положений консенсуса проводился в электронных базах данных.

При составлении рекомендаций основным источником являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 10 лет.

Для оценки качества и силы доказательств использовались следующие методы:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Для анализа доказательств использовались методы:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

*Описание методов, использованных для анализа доказательств.* При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

*Таблицы доказательств* заполнялись авторами клинических рекомендаций.

*Методы, использованные для формулирования рекомендаций:* консенсус экспертов.

*Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):* рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

*Экономический анализ:* публикации по фармакоэкономике не анализировались; анализ стоимости не проводился.

*Метод валидации рекомендаций:* внешняя и внутренняя экспертная оценки.

*Описание метода валидации рекомендаций.* Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами. Голосование проведено по Дельфийской системе. Итоговое голосование в один тур проведено по 6-балльной шкале Лайкерта: «1 балл» – полностью согласен (A+), «2» – согласен с небольшими замечаниями (A), «3» – согласен со значительными замечаниями (A-), «4» – не согласен, но при этом со значительными замечаниями (D-), «5» – не согласен, но при этом с небольшими замечаниями (D), «6» – категорически не согласен (D+). При согласии с положением

(A+, A, A-) более 2/3 экспертов (то есть 67% и более) соглашение считалось достигнутым. В итоговой статье приведены результаты итогового голосования по каждому из положений (указан процент проголосовавших по каждому из пунктов шкалы Лайкерта).

*Основные рекомендации:* сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и GPPs приводятся при изложении текста рекомендаций.

## Введение

В России отсутствуют единые рекомендации (для детей и взрослых), определяющие тактику ведения больных с целиакией. Настоящий Всероссийский консенсус по диагностике и лечению детей и взрослых с целиакией является руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

## Определение

Целиакия – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: A+ 89,4%; A 10,6%.

## Эпидемиология

Сегодня распространенность целиакии во взрослой популяции большинства стран мира составляет приблизительно 1:100–1:250, или 0,5–1%. Соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями может достигать 1:5–1:13. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америки, Индии, Австралии и Новой Зеландии [1–4].

В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани [5] до 1,2:1000 в Томске [6]. Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100–1:250.



## Этиология и патогенез

Ведущая роль в этиологии заболевания принадлежит глиадину, все четыре фракции которого:  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\omega$ - токсичны для больных целиакией, однако  $\alpha$ -глиадин, содержащий 33-мерный пептид, идентифицирован как инициатор иммунного ответа при болезни. Это связано с устойчивостью данного полипептида к воздействию всех желудочных, панкреатических и кишечных протеиназ [7, 8].

В настоящее время доказано, что в патогенезе целиакии употребление глютенсодержащих продуктов является необходимым, но не единственным фактором. В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leucocyte Antigens – HLA). Следует отметить, что гетеродимеры HLA-DQ2 и HLA-DQ8 встречаются в популяции с частотой 30–53%, а частота заболевания целиакией составляет 1% [9]. Генетические исследования последних лет выявили полиморфизм генов, играющих роль в патогенезе целиакии [10]. В развитие данного заболевания вовлечены гены, расположенные на 5-, 2-, 19- и 4-й хромосомах, регулирующие выработку цитокинов (фактор некроза опухолей, интерферон, интерлейкин (ИЛ) 15, ИЛ-21), активацию естественных киллеров, Т-клеток и В-лимфоцитов [9, 11]. Мутации в различных регуляторных участках часто выявляются при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, инсулинзависимом сахарном диабете, что лежит в основе частой ассоциации целиакии с аутоиммунной патологией.

Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе представления антигенов антигенраспознающим клеткам в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) (дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты), которые начинают вырабатывать множество биологически активных веществ, включая ИЛ-15, обладающих повреждающим действием на кишечный эпителий и попадающих в системную циркуляцию. Кроме того, ИЛ-15 способствует соединению пептидов глиадина с деаминирующим ферментом – тканевой транслугтаминазой (тТГ), в результате создаются мощные иммуностимулирующие антигенные детерминанты. Эти комплексы становятся перекрестно-реагирующими и деаминируемыми, презентуются Т-клеткам через HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на дендритных и эпителиальных клетках. Активированные антигенпредставляющие клетки впоследствии

активируют Т-лимфоциты (CD4-Th1-клетки) и продуцируют главным образом цитокины типа интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Эти провоспалительные цитокины вызывают активацию фибробластов и выделение матриксных металлопротеиназ (MMPs 1, 3, 12), которые приводят к деградаци и ремоделированию СОТК и атрофии ворсинок.

Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии свидетельствуют об изменениях в комплексном процессе защиты организма. При целиакии нарушена регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа. В СОТК в ответ на прямое токсическое воздействие глютена происходит преобладание трансформации межэпителиальных Т-лимфоцитов в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белковых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с антигенспецифической активацией Т-лимфоцитов, с провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты слизистой оболочки кишки; стимулируются В-лимфоциты к выработке специфических антител: к глиадину, к тТГ, к деамидированным пептидам глиадина, к структурам СОТК (кальретикунину, эндомизину). Антитела различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях [12–14].

Согласно современным представлениям целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания требует дальнейшего изучения.

## Классификация

В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований ранее было принято выделять следующие формы заболевания [15]:

- *типичную (классическую) целиакию*, характеризующуюся наличием в клинической картине симптомов мальабсорбции: хронической диареи, истощения, «дефицитных» симптомов как следствия нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов;
- *атипичную целиакию*, при которой гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или

слабо выражены, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др.

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться целесообразным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных».

Целесообразно выделять *симптомные*, или *манифестные* (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями), и *бессимптомные* формы заболевания. У пациентов с бессимптомной (скрытой) формой целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых обследований или при обследовании родственников.

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) на настоящий момент остается дискуссионным. В отсутствие клинических симптомов предлагается не назначать таким пациентам безглютеновую диету, но продолжить наблюдение с динамическим контролем за уровнем антител и проведением повторной биопсии в случае появления симптоматики (*степень достоверности рекомендаций 2С*) [16–18].

*Рефрактерная* целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений безглютеновой диеты) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

Целесообразно выделять периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии, декомпенсации.

*Латентный период* продолжается от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания и может продолжаться от нескольких дней до многих лет. Чаще не диагностируется, может быть выявлен при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска.

*Активный период* – период клинической манифестации заболевания.

*Период неполной ремиссии (начальная ремиссия)* наступает, как правило, спустя 3–6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение

титров специфических антител при наличии определенных признаков атрофической энтеропатии в СОТК.

*Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия)* возможен не ранее чем через 1–1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и нормализацией морфологической структуры СОТК.

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в *активный период (декомпенсации)*.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 72,3%; А 27,7%.

### Клиническая картина

В клинической картине (табл. 1) могут доминировать гастроинтестинальные проявления, такие как диарея (обильный зловонный стул), стеаторея, боли в животе, метеоризм, увеличение живота, рвота, нарушение аппетита [19–21]. К неспецифическим симптомам относятся задержка физического развития, потеря в весе, мышечная гипотония, апатия.

Клинические симптомы целиакии появляются в большинстве случаев постепенно. Отмечается нарушение аппетита, беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения – появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему.

Клиническими проявлениями синдрома нарушенного всасывания у взрослых являются: общая слабость, снижение работоспособности, прогрессирующая потеря массы тела от 5 до 30 кг, симптомы гиповитаминоза, нарушения минерального обмена, железодефицитная анемия.

Заболевание может начинаться в детстве, на фоне введения прикормов, но нередко оно длительно протекает субклинически и проявляется впервые у взрослых или даже в пожилом возрасте. Факторами, провоцирующими появление первых клинических симптомов, могут быть беременность и роды (у женщин), кишечные инфекции, стрессовые ситуации и антибиотикотерапия [4].

**Заключение:** больные с клинико-лабораторными проявлениями синдрома мальабсорбции, такими как диарея, снижение веса, стеаторея, боли и вздутие в животе, синдром избыточного бактериального роста, должны быть обследованы для выявления целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).



Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 4,2%.

#### Целиакия в группах риска

##### *Неврологические проявления при целиакии*

Среди неврологических нарушений, которые могут возникнуть у этой категории больных, наиболее часто упоминаются глютеновая атаксия (по некоторым данным, отмечается уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке в сочетании с атрофией и глиозом мозжечка) и сенсомоторная аксональная полиневропатия [22–27]. Среди всех больных целиакией признаки аксональной полиневропатии отмечаются почти в 40–50% случаев, иногда сопровождаясь изменениями ликвора (пооявление олигоклональных антител) [25, 28].

Имеются наблюдения, свидетельствующие о связи целиакии с лимфомой центральной нервной системы, миопатией, миастенией, миелопатией, деменцией, синдромом ригидного человека, рассеянным склерозом, а также с эпилепсией (в последнем случае нередко визуализируются внутрикраниальные кальцификаты, а заболевание все же в большей мере присуще детям) и некоторыми психическими расстройствами (аутизм, депрессия, шизофрения) [24–26, 29, 30].

Высказывается мнение, что аглютеновая диета (АГД) помогает 90% больных [28].

**Заключение: больные с мозжечковой атаксией и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией неясного генеза должны быть обследованы для исключения целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 4,2%; D- 6,4%. Итого 93,5% положительных ответов.

##### *Гематологические проявления целиакии*

Анемия является одним из наиболее частых симптомов целиакии и ее единственным клиническим проявлением [31–36]. У большинства больных отмечается железодефицитная анемия, которая обусловлена снижением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Причиной железодефицитной анемии является нарушение всасывания железа, которое происходит в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тонкой кишки, в наибольшей степени страдающих при целиакии. У нелеченых больных целиакией возможны осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, которые могут привести к оккультным, а в некоторых случаях

**Таблица 1.** Клинические проявления целиакии

Клинические проявления со стороны различных органов и систем	Признак
Клинические симптомы	Хроническая усталость Слабость, утомляемость Раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	Рецидивирующие боли в животе Вздутие живота Диарея Тошнота Запоры Повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	Герпетиформный дерматит Алопеция Витилиго Атопический дерматит Афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы	Боли в костях Остеопороз, остеомалация, повторные переломы Артриты, боли в суставах Множественный кариес, дефект зубной эмали Низкий рост
Гематологические проявления	Рефрактерная к терапии железодефицитная или В <sub>12</sub> -дефицитная анемия Кровотечения
Неврологические проявления	Головные боли Нарушения сна Депрессия Мозжечковая атаксия Сенсомоторная аксональная полиневропатия
Нарушения репродуктивной функции	Задержка полового развития Бесплодие Привычное невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения

массивным кровотечениям, что также приводит к анемии [37]. Применение препаратов железа оказывается неэффективным у больных с неустановленным диагнозом целиакии и, следовательно, не соблюдающих АГД [36]. Фолиевая кислота является одним из необходимых компонентов для нормального гемопозеза. Всасывание фолиевой кислоты также осуществляется в проксимальных отделах тонкой кишки. У многих больных отмечается дефицит фолатов. Отсутствие фолиевой кислоты приводит к мегалобластической анемии. Витамин В<sub>12</sub> в двенадцатиперстной кишке связывается с внутренним фактором и в дальнейшем всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки. Точная причина дефицита витамина В<sub>12</sub> при целиакии неизвестна. Предполагают, что В<sub>12</sub>-дефицитная анемия может развиваться при снижении желудочной секреции



или при тотальном поражении всей тонкой кишки при тяжелой целиакии [38]. Таким образом, можно считать, что у больных целиакией в подавляющем большинстве случаев развивается железодефицитная анемия. При строгом соблюдении АГД уровни гемоглобина и сывороточного железа в крови приходят к норме.

**Заключение: больные с железодефицитной анемией неустановленной этиологии должны быть обследованы для выявления целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 2,1%; D- 2,1%. Итого 97,8% положительных ответов.

Гипертрансаминаземия и целиакия

Печень играет центральную роль в обеспечении химического гомеостаза организма. В литературе имеются сообщения о повышении активности трансаминаз у части больных целиакией [39, 40, 41, 42]. У большинства больных в результате соблюдения АГД происходит нормализация уровня печеночных аминотрансаминаз [40, 43]. Реже целиакия может быть ассоциирована с более тяжелыми поражениями печени – первичным билиарным циррозом (3–7%), аутоиммунным гепатитом (3–6%), первичным склерозирующим холангитом (2–3%) [44, 45].

**Заключение: повышение печеночных трансаминаз является показанием к обследованию на целиакию, если нет других причин, вызывающих повышение цитолитических ферментов, связанных с заболеванием печени (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 4,2%; А- 4,25%.

Нарушение репродуктивной функции у женщин и целиакия

Репродуктивные нарушения у больных целиакией проявляются в виде задержки полового развития, нерегулярного менструального цикла, невынашивания беременности, бесплодия, ранней менопаузы. Некоторые исследователи [46, 47] считают, что связывание антител к тТГ (анти-тТГ) с трофобластом может представлять ключевой механизм в нарушении имплантации эмбриона и развитии плаценты, от которого зависит исход беременности у женщин с целиакией. Дефицит витаминов и микронутриентов, развивающийся вследствие нарушенного всасывания, также может иметь определенное значение в развитии

нарушений репродуктивной функции у больных целиакией [48]. По мнению К. Rostami и соавт., репродуктивные нарушения могут быть следствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов [49]. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что строгое следование АГД способствует постепенному восстановлению детородной функции [50, 51, 52].

**Заключение: женщинам с репродуктивными нарушениями (задержка полового развития, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности), особенно при наличии гастроэнтерологических жалоб, в план обследования необходимо включать диагностику на целиакию (Степень достоверности рекомендаций 2В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 97,9%; D+ 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

Аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит Дюринга) и целиакия  
*Сахарный диабет 1-го типа и целиакия*  
По мнению некоторых ученых [53, 54, 55], целиакия существенно чаще встречается у больных с сахарным диабетом 1-го типа, чем в общей популяции. Частота целиакии варьируется от 3 до 10% [55, 56]. Больным с сахарным диабетом 1-го типа при наличии гастроэнтерологических симптомов при направлении на эндоскопическое исследование необходимо проводить биопсию СОТК для исключения целиакии. Необходимость скрининга бессимптомных больных с сахарным диабетом 1-го типа является спорной. Исследователи из Швеции показали повышенный риск развития диабетической ретинопатии у больных целиакией с сахарным диабетом 1-го типа. Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и недиагностируемой целиакией имели более высокую распространенность ретинопатии (58% против 25%) и нефропатии (42% против 4%). В этих случаях больным назначается АГД [57, 58].

**Заключение: пациенты с сахарным диабетом 1-го типа должны обследоваться на целиакию, в особенности при наличии каких-либо гастроэнтерологических жалоб или лабораторных изменений, позволяющих заподозрить наличие целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 85%;



A 10,6%; D- 2,1%; D+ 2,1%. Итого 95,6% положительных ответов.

#### *Болезни щитовидной железы и целиакия*

Связь болезней щитовидной железы с целиакией в среднем выявляется у 10–15% больных [59, 60]. Четкая связь целиакии с аутоиммунным тиреоидитом подтверждена D. Larizza и соавт. [61], которые нашли целиакию у 7,8% детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипертиреозом. При целиакии очень часто развивается субклиническая форма гипотиреозидизма. С.Л. Ching и соавт. выявили целиакию у 3,4% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, что было существенно чаще, чем в контрольных группах (0,6 и 0,25%) [62]. Исследователи обнаружили, что органные аутоантитела (например, антитела к ткани щитовидной железы) при аутоиммунном тиреоидите, ассоциированном с целиакией, исчезают уже от 3 до 6 месяцев соблюдения АГД. Соблюдение АГД позволило этой группе больных аутоиммунным тиреоидитом устранить симптомы и ограничить риск развития других аутоиммунных заболеваний [63].

**Заключение: больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы необходимо обследовать для исключения целиакии, в особенности при наличии гастроэнтерологических жалоб или лабораторных отклонений, позволяющих заподозрить целиакию (Степень достоверности рекомендаций 2В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,2%.

#### *Дерматологические проявления (дерматит Дюринга)*

Дерматит Дюринга часто отождествляют с кожей целиакией [64]. Такое тождество весьма оправдано, поскольку, так же как и целиакия, дерматит Дюринга характеризуется четко определенной генетической предрасположенностью, оба заболевания более чем у 90% пациентов имеют ассоциацию с HLA-класса II-антигенами DR3/DQ2; более чем у 70% пациентов имеется гаплотип HLA-AI, B8, DR3. Частота сочетания целиакии и герпетического дерматита составляет 7,8% [65, 66].

**Заключение: больные с герпетическим дерматитом должны быть обследованы для исключения целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 8,5%.

#### *Целиакия у родственников первой линии*

Частота целиакии существенно увеличивается у родственников первой линии [67, 68, 69]. Самый высокий риск заболевания у однояйцевых близнецов, ниже – у родителей и детей пациентов с целиакией [67, 70].

В некоторых странах Европы рекомендуется проводить генетическое обследование и динамическое наблюдение родственников первой линии, не имеющих гастроэнтерологических симптомов. Отмечено, что при тщательном расспросе удается выявить некоторые неспецифические жалобы, на которые обследуемые не обращали внимания. Однако при диагностике и соблюдении АГД больные отмечали существенное улучшение качества жизни [71].

**Заключение: родственники первой линии родства больных целиакией должны обследоваться на целиакию, особенно если они имеют гастроэнтерологические жалобы или лабораторные отклонения, позволяющие заподозрить целиакию (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 4,2%; А- 2,1%.

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 2).

Пациенты с аутоиммунными и эндокринными болезнями могут быть отнесены в группу риска по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований.

Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований.

#### **Диагностика целиакии**

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия в генотипе типичных аллелей.

#### *Серологическая диагностика*

*Наиболее информативными неинвазивными методами в диагностике целиакии являются исследования специфических серологических маркеров.*

**Таблица 2.** Болезни, ассоциированные с целиакией

Заболевания различных органов и систем	Болезнь/синдром
Эндокринной системы	Сахарный диабет 1-го типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Болезнь Аддисона Нарушения репродуктивной функции
Неврологические	Мозжечковая атаксия Нейропатия Эпилепсия
Сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Гепатобилиарной системы	Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит Синдром Шегрена
Хромосомные	Синдром Дауна Синдром Шерешевского – Тернера Синдром Вильямса
Другие	Ревматоидный артрит Болезнь Крона Язвенный колит Селективный дефицит IgA

В сыворотке крови пациентов, употребляющих глютен, выявляются 4 вида специфических антител: анти-тТГ, антитела к деамидированным пептидам глиадина (анти-ДПП) [2, 72], антитела к эндомизию (анти-ЕМА). Наиболее значимыми в диагностике являются антитела класса А (иммуноглобулин класса А – IgA), так как образуются В-лимфоцитами собственной пластинки СОТК. При низком содержании общего IgA диагностическое значение имеют антитела класса G (иммуноглобулин класса G – IgG) [2, 73, 74, 75].

*Анти-тТГ (IgA или IgG)* образуются к кальцийзависимому ферменту, катализирующему реакцию деамидирования глиадина; формируются отрицательные эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СОТК. Когортные исследования с использованием тестирования анти-тТГ IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность анти-тТГ-IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89–95% [2, 72], специфичность – ниже 85% [2, 76]. Меньшая специфичность метода связана с выявлением этих антител (класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях [77]. Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии тТГ

с деамидированными пептидами глиадина, которые имеются в структурах различных органов и тканей. В результате неоантигены и тканевые аутоантигены распознаются естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а также стимулируют В-лимфоциты и провоцируют выработку специфических антител [74, 78].

*Анти-ДПП* образуются к эпитопам (фрагментам) глиадина, деамидированного тканевой транслугтаминазой, и могут быть дополнительными специфическими маркерами к анти-тТГ. Высокие титры в тесте указывают на большую вероятность истинного положительного результата [78]. Исследования анти-ДПП многочисленны, метаанализ показал, что анти-ДПП не отличаются по чувствительности и специфичности от анти-тТГ и анти-ЕМА [12, 79, 80]. При сравнении лабораторных характеристик анти-ДПП в разных возрастных категориях показано, что у детей чувствительность метода анти-ДПП (IgG) составляет 80–98,6%, анти-ДПП (IgA) – более 80,7–95,1%, специфичность анти-ДПП (IgG) – 86–96,9%, анти-ДПП (IgA) – 86,3–93,1%. У взрослых чувствительность анти-ДПП (IgG) составляет 56–94%, анти-ДПП (IgA) – 84,3%, а специфичность составляет для анти-ДПП (IgG) 90–99,3%, а для анти-ДПП (IgA) – 79,8% [81].

*Анти-ЕМА* в качестве антигена имеют тТГ межклеточного матрикса, окружающую гладкомышечные клетки собственной пластинки СОТК. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых мартышек или пуповины человека. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии, но анти-ЕМА реже используются в диагностике, так как применение биологических субстратов в настоящее время резко ограничено. В недавних исследованиях Национальной службы внешней оценки качества Великобритании (United Kingdom National External Quality Assessment Service) установлено, что не все тесты для целиакии, включая IgA-тТГ, надежны, поэтому предлагается сохранять руководящие принципы Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN). У взрослых эта стратегия проводится, однако имеются очень веские доводы для того, чтобы сохранить биопсию как «золотой стандарт» для диагноза целиакии [82, 83].

В настоящее время антитела к глиадину (АГА) для диагностики целиакии не используются, так как они выявляются не только при целиакии, но



и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и при пищевой аллергии. Однако АГА IgA значительно снижаются при соблюдении диеты без глютена в течение 4–6 недель, что позволяет их рекомендовать для оценки эффективности лечения.

В связи с тем, что все известные на сегодня сывороточные маркеры имеют недостатки, трудно выделить из них наиболее информативные. Известна зависимость чувствительности сывороточных маркеров (тТГ) от степени поражения СОТК (табл. 3) [81].

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СОТК, которые могут наблюдаться при латентных формах целиакии, протекающих с незначительным поражением СОТК, снижают выработку антител за счет низкой активности тТГ 2-го типа, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента на сывороточные маркеры. При этом количество ложноотрицательных результатов может варьировать от 6 до 22%.

#### *Серологические маркеры целиакии у детей*

У детей часто возможен дефицит IgA, поэтому в данной ситуации необходимо определение общего IgA. Альтернативный подход при основном тестировании пациентов с низким IgA или селективным дефицитом IgA должен включать и IgA-, и IgG-анти-тТГ. В обследовании детей моложе двух лет для диагностики целиакии должны быть использованы тесты: IgA тТГ с анти-ДПП (IgA и IgG) [84].

Официальный протокол диагностики целиакии у детей, предложенный в 2012 г. ESPGHAN, включил новые руководящие принципы. У симптоматических педиатрических пациентов, у которых уровень анти-тТГ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, а также при наличии повышенного титра антител к эндомизию и положительных HLA-DQ2 или HLA-DQ8 маркерах предлагается диагностировать заболевание без проведения биопсии. Данный протокол до настоящего времени проходит клиническое тестирование в ходе крупного многоцентрового исследования в Европе.

#### *Серологические маркеры в группах риска*

Для группы риска в отсутствие клинических проявлений экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики, включающий генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2/DQ8 [77]. Пациенты, имеющие

**Таблица 3.** Чувствительность сывороточных маркеров в зависимости от степени поражения слизистой оболочки тонкой кишки

Степень атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки	Чувствительность сывороточных маркеров, %	95% доверительный интервал
Частичная	42,9	27,7–59
Полная	70,1	60,8–79,2
Тотальная	90	79,5–96,2

типичные аллели, обследуются на наличие анти-тТГ с параллельной оценкой уровня общего IgA. При нормальном уровне IgA и отсутствии антител целиакии нет, но заболевание может проявиться позднее, поэтому серологическое исследование целесообразно повторять каждые 2–3 года. В случае положительного повышения анти-тТГ IgA более 3 норм необходимо эндоскопическое и морфологическое исследование биоптатов из нисходящей части двенадцатиперстной кишки. В случае умеренного повышения анти-тТГ IgA менее 3 норм и отрицательных анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению и контролю уровня анти-тТГ IgA каждые 3–6 месяцев до превышения 3 норм.

Для первичного скрининга целиакии в группах риска большинство экспертов предлагают использовать анти-тТГ IgA в качестве первого шага диагностики целиакии ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости.

#### *Диагностическая ценность «быстрых тестов» для первичного скрининга*

Использование нового субстрата – эндогенной тТГ, полученной при лизисе собственных эритроцитов пациента, определяло конкурентное преимущество экспресс-метода, связанное с использованием доступного, удобного и специфичного субстрата, который впервые решил проблему быстрой постановки диагноза и мог бы использоваться как скринирующий тест. Однако проведенные клинические испытания иммунохроматографического экспресс-метода выявили субъективность в оценке результатов, неизбежную при их качественной характеристике, особенно при пограничных или незначительных превышениях тТГ, а также недостаточную чувствительность теста, приводящую к пропуску положительных результатов. В настоящий момент этот тест может использоваться после предварительного обучения для правильной интерпретации полученных результатов. Тест не исключает



дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов, что создает необходимость расширения диагностической панели с целью их исключения.

#### *Селективный дефицит IgA при первичной диагностике*

Данное состояние встречается с частотой 1 на 400–800 человек в общей популяции и у 2–3% пациентов, страдающих целиакией [82]. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется использовать антитела класса IgG. Так, в рекомендациях Американского общества гастроэнтерологов предлагается определять уровень анти-ЕМА IgG и/или анти-тТГ IgG, при этом отмечается более низкая чувствительность этих тестов по сравнению с IgA-тестами [82]. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использование только анти-тТГ IgG. В своем отчете авторы ссылаются на публикации, в которых чувствительность этих антител в диагностике целиакии не превышала 30% [12, 84]. Американская коллегия гастроэнтерологов, напротив, рассматривает выявление анти-тТГ IgG как метод, чувствительность которого достигает 75–95%, и рекомендует использовать эти антитела вместе с ДПП IgG (чувствительность – 80–88%) [75]. Вместе с тем эксперты Американского общества гастроэнтерологов отмечают ограниченную доступность тестов для определения ЕМА IgG, несмотря на удовлетворительную чувствительность метода (75%).

#### *Серонегативная целиакия. Механизмы возникновения ложноположительных и ложноотрицательных иммунологических тестов*

Диагноз серонегативной целиакии может быть установлен по результатам тщательного дообследования. Так, при гипогаммаглобулинемии анти-тТГ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. Серонегативная целиакия встречается в 6–22% случаев [12, 85, 86]. В случаях серонегативных тестов анти-тТГ, анти-ЕМА и анти-ДПП могут быть не выявлены, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию тонкой кишки и генетический тест на HLA-DQ.

Два процента пациентов с целиакией имеют дефицит IgA (0,2% от общей популяции), и при определении IgA-тТГ и ЕМА IgA можно получить ложноотрицательные результаты. Если

известно, что у данного пациента имеется дефицит IgA, нужно определять иммуноглобулины класса G (IgG-тТГ или IgG-ДПП) или проводить биопсию тонкой кишки. Комбинация определения IgA-тТГ и IgG-ДПП практически полезна у пациентов с IgA-дефицитом, так как определение только IgA-тТГ было бы ложноотрицательным [12]. У серонегативных пациентов при наличии симптомов мальабсорбции (таких как анемия или диарея) и семейной предрасположенности необходимо выполнять биопсию СОТК [83].

Следует отметить, что анти-тТГ могут присутствовать в ткани тонкой кишки или других тканях у серонегативных пациентов [87]. Отрицательные результаты определения антител в крови могут наблюдаться у лиц с герпетическим дерматитом, после уменьшения количества глютена в диете, в течение и после приема иммуносупрессивных препаратов.

Если анти-тТГ IgA отрицательные при нормальном уровне общего IgA (или анти-ДПП IgG негативные), то целиакия как причина симптомов маловероятна. Ряд состояний могут давать ложноотрицательные результаты определения анти-тТГ: низкое содержание глютена в диете, экссудативная энтеропатия с потерей белка, прием иммуносупрессивных препаратов [80].

#### **Заключение**

**1. Ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости в качестве первого шага при проведении скрининговых исследований в группах риска рекомендуется использовать определение анти-тТГ с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 2,1%; А- 8,5%. Итого 100% положительных ответов.

**2. У детей моложе 2 лет определение анти-тТГ IgA должно сочетаться с определением анти-ДПП IgA и IgG (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 87,2%; А 10,6%; А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

**3. Ввиду недостаточной специфичности метода, а также низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов определение уровня АГА в настоящее время не рекомендуется в комплексе**





**диагностических мероприятий при подозрении на целиакию (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 14,9%; D- 2,1%. Итого 98% положительных ответов.

**4. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется определение анти-тТГ IgG в сочетании с анти-ДПГ IgG (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 8,5%. Итого 100% положительных ответов.

**5. «Экспресс-тесты» могут быть использованы для первичной диагностики целиакии в случае недоступности остальных серологических методов и обязательно подтверждены гистологическим исследованием (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 96%; А 2,1%; D+ 2,1%. Итого 98,1% положительных ответов.

**6. Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Ограничение или исключение глютена в рационе может привести к быстрому снижению титра специфических антител, что делает дальнейший диагностический поиск затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%. Итого 100% положительных ответов.

**7. При сильном подозрении на целиакию должна быть выполнена биопсия тонкой кишки даже при отрицательных серологических тестах (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 6,4% А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

Эндоскопическая диагностика

Стандартная эзофагогастродуоденоскопия является оптимальным методом эндоскопии. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе эзофагогастродуоденоскопии необходимо произвести забор не менее 4 биоптатов (2 из средней, 2 из дистальной части двенадцатиперстной кишки), а лучше пяти.

Эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны. Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой оболочки.

Однако макроскопическая картина слизистой оболочки может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода [88]. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой – конфокальной эндоскопии.

В соответствии с официальным протоколом диагностики целиакии у детей, предложенным в 2012 г. ESPGHAN, у симптоматических пациентов, у которых уровень анти-тТГ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, при наличии повышенного титра антител к эндомизию и положительных HLA DQ2/DQ8 маркерах диагностировать заболевание возможно без проведения биопсии [80].

Глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия проводятся только с целью дифференциальной диагностики целиакии с другими заболеваниями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой в отсутствие каких-либо эндоскопических и гистологических изменений в двенадцатиперстной кишке (например, при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки, локальную лимфангиоэктазию, опухоль и т.д.).

**Заключение: взятие не менее 5 биоптатов, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки, повышает точность морфологической диагностики целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 10,6%.

Морфологическая диагностика

Комплекс морфологических изменений СОТК, свойственных целиакии, включает увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт [18, 80, 83].

**Таблица 4.** Гистологическая классификация целиакии

Параметр	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3А	Тип 3В	Тип 3С
Межэпителиальные лимфоциты	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсинки	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1-й тип (Marsh 1) – «инfiltrативный», 2-й тип (Marsh 2) – «гиперпластический» и 3-й тип (Marsh 3) – «деструктивный» [89].

В 1999 г. G. Oberhuber предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения трех степеней атрофических изменений [90]. Однако последние рекомендации и накопленный опыт свидетельствуют о необходимости использовать критерии, приведенные в современных руководствах, исходя из границ нормы 1:25 (табл. 4).

Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3А–С является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

При первичной диагностике уменьшение высоты ворсин, углубление крипт и увеличение содержания межэпителиальных лимфоцитов представляют собой равные по значимости критерии. В условиях соблюдения АГД соотношение ворсина/крипта характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество межэпителиальных лимфоцитов достаточно долго остается повышенным. Точный количественный учет межэпителиальных лимфоцитов с выведением среднего значения повышает эффективность диагностики, тогда как точные цифры глубины крипт и высоты ворсин не имеют клинической значимости (достаточно указывать примерное соотношение размеров этих структур). Выявление при световой микроскопии только повышенного

количества межэпителиальных лимфоцитов (тип 1 по Marsh – Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии. Это связано с тем, что повышение количества межэпителиальных лимфоцитов может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [91].

Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор ( $\gamma\delta$ -TCR). Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК [92].

Кроме этого, атрофия ворсин также может наблюдаться при целом ряде заболеваний: пищевой аллергии (к белкам мяса, молока, яиц, рыбы, риса, сои), аутоиммунной энтеропатии, коллагенозной спру, общем вариабельном иммунодефиците, гипогаммаглобулинемической спру, ишемической энтеропатии, лучевой терапии, энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой и синдроме Золлингера – Эллисона [91].

#### Заключение

**1. Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов СОТК (с подсчетом количества межэпителиальных лимфоцитов (25 на 100) (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 10,6%. Итого 100% положительных ответов.

**2. Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А–С типов повреждения является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов,**



даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 10,6%; А- 6,4%; D- 4,25%. Итого 95,7% положительных ответов.

**3. Изменения гистологической структуры СОТК, соответствующие типу 1 по Marsh – Oberhuber, не могут служить основанием для установления диагноза целиакии без проведения иммуногистохимического анализа и должны оцениваться только в совокупности с серологическими, генетическими и клиническими данными (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%. Итого 100% положительных ответов.

**4. Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Исключение глютена из рациона может привести к быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки, что сделает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,3%. Итого 100% положительных ответов.

#### Генетическая диагностика

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Гетеродимер HLA-DQ2 кодируется в цис-конфигурации HLA-DR3-DQA1\*0501 DQB1\*0201, в транс-конфигурации HLA-DR11-DQA1\*505 DQB1\*0301; DR7 – DQA1\*0201 DQB1\*0202; гетеродимер DQ8 кодируется DQA1\*0301 DQB1\*0302 [80, 93, 94, 95].

Существует мнение ряда экспертов, что прогностическое значение HLA-генотипирования пациентов для постановки диагноза целиакии настолько велико, что отсутствие необходимых аллельных вариантов DQ свидетельствует о невозможности развития заболевания. Например, отсутствие гетеродимера DQ2 у китайцев или японцев исключает диагноз целиакии. Однако результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран, указывают на то, что большая часть здорового населения может нести HLA-DQ2 либо HLA-DQ8. Распространенность

DQ2 в популяции колеблется от 0 до 40%, DQ8 – от 0 до 20% [83], в то время как распространенность целиакии колеблется в пределах 1%. В отчете Европейской ассоциации гастроэнтерологов отмечается, что сочетание в генотипе HLA-DQ2 и HLA-DQ8 повышает риск развития целиакии до 94,6–99,8% [80]. Частота выявления целиакии существенно увеличивается у людей, имеющих первую степень родства с пациентами с установленным диагнозом [18].

В результате исследования группы взрослых пациентов с клиническими проявлениями целиакии не было выявлено ни одного случая заболевания среди HLA-DQ2- и HLA-DQ8-отрицательных пациентов. Особенно важно генетическое типирование HLA-генов в случаях выявления заболевания среди людей, принадлежащих к группам риска (родственники первой степени) или имеющих признаки атипичной формы целиакии и сопутствующих заболеваний [80].

Напротив, американские исследователи не отмечают HLA-типирование как основной метод диагностики целиакии. В исследованиях Американской коллегии гастроэнтерологов гетеродимеры DQ2 (95%) и DQ8 (5%) были выявлены практически у всех пациентов с целиакией, что позволило сделать вывод о малой вероятности ее развития у людей с отсутствием аллелей, кодирующих данные гетеродимеры. Несмотря на это, HLA-типирование является дополнительным методом диагностики и не должно использоваться регулярно при стартовом обследовании. Для подтверждения или опровержения диагноза необходимо проведение биопсии и исследования крови на антитела. Типирование генов HLA предлагается использовать в дополнение к гистологическому исследованию для исключения или подтверждения диагноза целиакии у пациентов с отрицательными серологическими тестами или с сомнительными результатами гистологического исследования. Помимо этого генетическое типирование возможно использовать при рефрактерной форме целиакии.

#### Заключение

**1. Отрицательные результаты генетического типирования позволяют исключить целиакию. Наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 14,9%; D- 4,2%; D+ 2,1%. Итого 93,6% положительных ответов.

**2. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на АГД или нет (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 12,8%; А- 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

Провокационный тест (нагрузка глютенем)

Современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя проведение повторных морфологических исследований, а также выполнение нагрузки глютенем. Российские Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией (2015) предлагают выполнять нагрузочную пробу, если АГД была начата больными в отсутствие серологического и морфологического подтверждения или если результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютенем предлагается в качестве единственного способа верифицировать диагноз. Перед проведением нагрузки рекомендуется провести генетическое исследование, которое в случае получения отрицательных результатов позволит избежать проведения провокации.

При проведении провокационного теста рекомендуется проведение двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое – на фоне АГД, второе – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу глютенсодержащих продуктов или через 6 месяцев в отсутствие признаков рецидива заболевания.

Нагрузку глютенем детям рекомендуют проводить, подсыпая глютенный порошок в пищу, при этом пациенту не дают пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как в случае подтверждения диагноза целиакии повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного

хлеба. Порошок глютена в российских условиях недоступен, поэтому мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

Если биопсия, проведенная через 6 месяцев употребления глютена, не выявляет никаких изменений, морфологическое исследование необходимо повторить спустя два года от начала нагрузки глютенем. Если структурные изменения слизистой оболочки отсутствуют и к этому времени, рекомендовано динамическое наблюдение за пациентами с проведением эндоскопического исследования при появлении симптомов или повышении уровня антител в сыворотке крови.

## Рефрактерная целиакия

*Рефрактерная целиакия* диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении АГД в течение 6–12 месяцев в отсутствие других причин возникновения клинических симптомов, в том числе онкологических заболеваний [18, 83, 96, 97].

Диагноз основывается на убедительных доказательствах наличия целиакии в отсутствие способности реагировать на АГД. В первую очередь следует убедиться в точном соблюдении АГД [98]. Необходимо исключить другие причины манифестации симптомов, такие как нестрогое соблюдение АГД, синдром избыточного бактериального роста, микроскопический колит и т.д. [96, 97, 99, 100].

*Клинические проявления* характеризуются сохранением или появлением симптомов целиакии. Как правило, это диарейный синдром и тяжелый синдром нарушенного всасывания [101–103].

Лабораторные показатели включают в себя низкий уровень гемоглобина, общего белка и альбумина, а также повышение уровня печеночных ферментов. Отрицательные прогностические факторы: альбумин  $\leq 3,2$  г/дл, гемоглобин  $\leq 11$  г/дл, возраст  $\geq 65$  лет, тотальная атрофия ворсин, межэпителиальные лимфоциты с измененным иммунофенотипом [104].

Несмотря на тщательное соблюдение АГД, от 19 до 30% пациентов с рефрактерной целиакией имеют положительные специфические серологические пробы (ЕМА, анти-тТГ) [105, 106].

При стандартной и видеокапсульной эндоскопии часто обнаруживаются макроскопические признаки атрофии ворсинок («мозаичность» слизистой оболочки, зазубренность складок) или язвы. Язвенный еунит или язвы



более 1 см чаще встречаются у пациентов с рефрактерной целиакией 2-го типа [107, 108].

Для диагностики язвенных еунитов и их дифференциальной диагностики с Т-клеточной лимфомой может применяться глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или компьютерная томография (КТ) брюшной полости с энтерографией [109].

Малый объем селезенки (< 122 см<sup>3</sup>), кишечная непроходимость, утолщение стенки кишки и увеличение лимфатических узлов чаще обнаруживаются при КТ брюшной полости у больных с рефрактерной целиакией 2-го типа или Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с целиакией [110, 111]. Однако более чувствительным и специфичным методом исследования, чем традиционная КТ, является позитронно-эмиссионная томография [112].

Дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов

Обнаружение аномального фенотипа интраэпителиальных лимфоцитов является основой для деления рефрактерной целиакии на два типа, а также может иметь прогностическое значение.

При 1-м типе рефрактерной целиакии инфильтрация лимфоцитами СОТК подобна нелеченой целиакии. При 2-м типе CD3-положительные интраэпителиальные Т-клетки демонстрируют аномальный иммунофенотип лимфоцитов с потерей экспрессии маркеров дифференциации нормальной клеточной поверхности, таких как CD8. Обнаружение CD3/CD8 и aberrантного Т-клеточного рецептора

происходит с помощью иммуногистохимического исследования на фиксированных срезах или в свежемороженых срезах ткани с помощью проточной цитометрии. Аномальный фенотип характеризуется уменьшением нормальных поверхностных маркеров CD3, CD4, CD8 с появлением интрацитоплазматической экспрессии CD3 (CD3ε) в более чем 50% интраэпителиальных лимфоцитов (при иммуногистохимическом исследовании) с сохранением экспрессии TCR (γ или δ) в более чем 20–25% (с помощью проточной цитометрии). Определение CD3/CD8 методом иммуногистохимии важно для первичной оценки потенциального развития рефрактерной целиакии. Кроме того, анализ рецепторов Т-клеток может выявить олигоклональную экспансию Т-клеток в пределах СОТК [105, 113–115].

Основные дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов представлены в табл. 5.

Медикаментозная терапия больных рефрактерной целиакией

Необходимо продолжать строгое соблюдение АГД, особенно у пациентов с рефрактерной целиакией 1-го типа. Полное парентеральное питание необходимо у 28–60% пациентов с рефрактерной целиакией из-за тяжелой потери веса, а также вследствие метаболических дефицитов, развивающихся при синдроме мальабсорбции (в том числе тяжелой гипопропротеинемии) [116, 117].

Преднизолон (0,5–1 мг/кг/сут), будесонид (9 мг/сут) или сочетание преднизолона и азатиоприна (2 мг/кг/сут) являются клинически

**Таблица 5.** Дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов

Диагностический критерий	Рефрактерная целиакия	
	1-й тип	2-й тип
Аномальный иммунофенотип интраэпителиальных лимфоцитов с потерей более 50% нормальных поверхностных маркеров CD3, CD8 и Т-клеточного рецептора, определенный с помощью иммуногистохимии, или более 20–25%, выявленный при проточной цитометрии	Нет	Да
Пятилетняя выживаемость	80–96%	44–58%
Осложнения	–	Язвенный энтерит
Вероятность развития лимфомы (особенно Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с целиакией)	Редко	Часто (через 5 лет у 60–80%)
Клинический или гистологический ответ на стероиды, иммунодепрессанты или биологические препараты	Да	Не всегда



эффективными для индукции ремиссии и клинического восстановления слизистой оболочки у большинства пациентов с рефрактерной целиакией 1-го типа. Однако у большинства пациентов развивается гормональная зависимость [118, 119].

Клинический ответ на стероиды наблюдается у большинства пациентов (около 75%) с рефрактерной целиакией 2-го типа, однако слизистая оболочка не восстанавливается и не происходит предотвращения прогрессирования в Т-клеточную лимфому [104–106]. Клиническое и гистологическое улучшение наблюдалось у 61% пациентов с рефрактерной целиакией после лечения их циклоспорином (5 мг/кг/сут) [120].

Применение препаратов биологической терапии при рефрактерной целиакии

Может применяться биологическая терапия инфликсимабом (5 мг/кг/сут) и алемтузумабом (анти-CD52 моноклональное антитело) (30 мг 2 раза в неделю на 12 недель) с клиническими улучшениями [121–123]. Есть исследования, показавшие, что алемтузумаб или сочетание его с пентостатином (4 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели в течение 24 недель) и будесонидом вызывает клиническое и гистологическое улучшение, но не исчезновение клональных интраэпителиальных лимфоцитов [122, 123].

Внутривенное введение кладрибина (0,1 мг/кг/сут в течение 5 дней) у больных с рефрактерной целиакией 2-го типа, ранее получавших преднизолон и/или азатиоприн, может вызывать клиническое (36%) и гистологическое (59%) улучшение, а также значительное уменьшение количества клональных интраэпителиальных лимфоцитов (35%). Однако количество положительных наблюдений недостаточно [124]. Кроме этого, проблемой применения кладрибина и алемтузумаба является развитие лимфомы у части больных [105].

Проведенное пилотное исследование высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рефрактерной целиакии 2-го типа оказалось неэффективным [125]. В перспективе блокада ИЛ-15 может представлять собой новый вариант лечения рефрактерной целиакии 2-го типа [126].

Таким образом, при рефрактерной целиакии 1-го типа эффективными средствами являются глюкокортикостероиды в комбинации с цитостатиками и парентеральным питанием, при рефрактерной целиакии 2-го типа нет достаточно эффективного способа лечения.

## Заключение

**1. Каждый пациент с подозрением на рефрактерную целиакию должен быть тщательно обследован для исключения других причин манифестации симптомов (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 98%; А 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

**2. На первом этапе диагностики рефрактерной целиакии необходимо определить серологические маркеры и проанализировать тщательность соблюдения АГД (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%.

**3. Для дальнейшего ведения пациентов и оценки прогноза важно провести дифференциальную диагностику между рефрактерной целиакией 1-го и 2-го типов (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 98,4%; А 10,6%. Итого 100% положительных ответов.

**4. Применение медикаментозного лечения является необходимым условием лечения больных с рефрактерной целиакией в дополнение к АГД (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 6,4%. Итого 100% положительных ответов.

**5. Пациенты с рефрактерной целиакией должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением и получать необходимую нутритивную поддержку, включая парентеральное питание (Степень достоверности рекомендаций 1А).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 97,8%; А 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

## Диетотерапия и медикаментозное лечение

В настоящее время основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая пожизненная АГД.

Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая



крупы, булгур, кус-кус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, то есть используемый в качестве пищевой добавки в процессе производства.

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тефф. Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых (бобов, фасоли, гороха, сои), различных орехов.

Для питания больных с целиакией рекомендуются специализированные безглютеновые продукты – заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. Рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют < 20 ppm (20 мг/кг готового продукта).

Спорным остается вопрос о токсичности овса для больных целиакией. Большинство исследователей считают, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы, в связи с чем в России не рекомендуется употребление овса при целиакии [127].

Состав рациона больного целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания [128].

*Необходимо учитывать наличие вторичных нарушений со стороны органов и систем и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания.*

Для течения активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические расстройства и нарушения в состоянии питания, вплоть до развития тяжелой недостаточности питания. Состояние и проведение диетотерапии у таких больных осложняется также частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), нередко сенсibilизация к другим пищевым протеинам – рису, банану, белкам куриного яйца и пр. [129].

*Непищевые продукты, содержащие глютен.* Ряд непищевых продуктов, которые могут попадать в организм человека, могут также содержать глютен, что следует учитывать в повседневной жизни. К таким продуктам относятся клей на почтовых марках и конвертах, некоторые сорта косметики, в том числе губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

*Лекарственные препараты* также могут содержать глютен, например, таблетки, покрытые оболочкой [127].

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

*Коррекция процессов переваривания* проводится назначением препаратов высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов. Взрослым, как правило, не назначают ферменты, содержащие большое количество желчных кислот, такие как Фестал, поскольку они могут усилить диарею. Больным целиакией ферментные препараты необходимо назначать длительными повторными курсами и обязательно в периоды обострения диареи.

При *обострении диареи* широко применяются адсорбенты, нейтрализующие органические кислоты, вяжущие и обволакивающие препараты: белая глина, карбонат кальция, Дерматол, Смекта до еды в виде болтушки. Применение лоперамида (Имодиум) противопоказано.

С целью *восстановления зубиоза* кишечника применяются последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков. Наряду с нормализацией стула отмечается положительная динамика в составе микрофлоры толстой кишки: у  $\frac{2}{3}$  больных исчезают нарушения аэробной флоры, в половине случаев появляется вновь или повышается титр бифидобактерий. В связи с этим целесообразно при рецидивах диареи проведение повторных курсов лечения пробиотиками и пребиотиками.

*Коррекция нарушений белкового обмена:* при тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления и ликвидации гемодинамических нарушений применяют препараты цельного белка – плазму, альбумин. Для лучшего усвоения белка применяются анаболические гормоны [130].

Лечение *водно-электролитных нарушений* должно быть дифференцированным в зависимости от степени тяжести клинических и лабораторных признаков водно-электролитных расстройств, состояния кислотно-основного баланса. При нарушениях обмена кальция (рахитоподобный синдром, гипокальциемические судороги, остеопения и остеопороз) назначают препараты кальция и витамина D.

Для *лечения гиповитаминозов* назначают комплекс витаминов группы В, витамин С, никотиновую кислоту и витамины из группы жирорастворимых витаминов – А, D, К и Е. При синдроме пеллагры применяются никотиновая кислота или

никотинамид. Парентеральное введение витаминов проводят 2–3 раза в год, обязательно в весенне-осенний период. В остальное время больные получают витаминные препараты внутрь.

При выраженной анемии применяют препараты железа парентерально. В дальнейшем препараты железа пролонгированного действия принимают внутрь до полной нормализации гемоглобина и содержания ферритина сыворотки крови.

*Применение глюкокортикоидных препаратов при целиакии* показано в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности [4].

#### **Заключение**

**1. Строгая АГД рекомендуется как симптомным (Степень достоверности рекомендаций 1А), так и бессимптомным пациентам (Степень достоверности рекомендаций 2С).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

**2. Овес не рекомендуется включать в диету больным целиакией (Степень достоверности рекомендаций 2С).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 6,4%; А- 2,1%; D- 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

**3. В случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии рекомендовано назначение глюкокортикоидов (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 76,6%; А 14,9%; А- 6,4%; D- 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

**4. Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать симптоматическое лечение дефицитов микронутриентов (железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина D, витамина В<sub>12</sub>) (Степень достоверности рекомендаций 2С).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 6,4%; А- 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

#### **Профилактика**

Профилактика целиакии не разработана. Существовавшие до последнего времени

представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютенсодержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4–6 месяцев) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуты в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в частности проекта PreventCD (Степень достоверности рекомендаций 2А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 2,1%; D+ 4,2%.

#### **Критерии динамического наблюдения**

*Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии.* Срок наблюдения: пожизненно.

*Ведение больного ребенка* осуществляют детский гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог. Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых 2 лет – 1 раз в 6 месяцев, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных весоростовых прибавок – 1 раз в год. Обследование в ходе диспансерного наблюдения включает опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмму, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); ультразвуковое исследование органов пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет ультразвуковое исследование органов малого таза, денситометрию поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [127].

*Наблюдение за взрослыми больными с целиакией* осуществляет гастроэнтеролог. Кратность наблюдения: 1 раз в 6 месяцев в первый год наблюдения. В последующем 1 раз в год [4].

*Серологическая диагностика в динамическом наблюдении* за больными целиакией проводится как метод контроля за соблюдением АГД, приверженности к диете. Частота контрольных исследований на первом году наблюдения и в последующем не регламентируется. Однако существует мнение, что разумная периодичность у взрослых – 1 раз в год [18].

*Необходимость и показание к повторному эндоскопическому/морфологическому исследованию,*



*сроки проведения.* Повторное эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки в процессе мониторинга больного с целиакией рекомендуется проводить в случае недостаточного клинического ответа или возврата симптомов болезни, несмотря на указания больного о соблюдении АГД в сроки от 6 до 12 месяцев данной диеты [96, 97, 99, 131]. При этом считается, что полугодовые исследования неоптимальны (главным образом из экономических соображений), чаще рекомендуются ежегодные осмотры с биопсией [83, 132, 133, 134, 135]. У взрослых пациентов повторные биопсии необходимы для снижения риска развития лимфомы. Вместе с тем если на фоне АГД симптомов нет, от ежегодной биопсии можно воздержаться.

Повторная биопсия для оценки восстановления СОТК на фоне лечения и положительного клинического ответа на терапию (нет клинических проявлений на фоне АГД) считается оптимальной по прошествии двух лет, однако четкие сроки проведения не регламентируются и варьируются от 2 до 5 лет [136, 137, 138].

Если уровни антител не уменьшаются в пределах 12 месяцев, следует убедиться в тщательности соблюдения диеты больным, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен [139]. В этом случае надо убедить больного в необходимости повторной биопсии спустя несколько месяцев после коррекции АГД.

*Противорецидивное лечение:* пожизненная строгая безглютеновая диета является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

Профилактические прививки у детей проводятся в период ремиссии. Подчеркивается необходимость противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском пневмококковых инфекций (Степень достоверности рекомендаций 2С).

#### **Заключение**

**1. Контрольное серологическое обследование в первый год наблюдения за больным рекомендуется проводить через 6 месяцев соблюдения АГД, в дальнейшем с периодичностью 1 раз в год (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%;

А 6,4%; А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

**2. Повторное эндоскопическое исследование с биопсией рекомендуется проводить у больных с сохраняющимися клиническими симптомами 1 раз в год (Степень достоверности рекомендаций 1С).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 6,4%; А- 6,4%; D- 4,25%. Итого 95,8% положительных ответов.

**3. В отсутствие клинических симптомов от проведения ежегодной эзофагогастродуоденоскопии с биопсией можно воздержаться (Степень достоверности рекомендаций 1С).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 10,6%; D- 8,5%; D+ 2,1%. Итого 89,3% положительных ответов.

**4. Повторную биопсию для оценки восстановления СОТК на фоне лечения рекомендуется проводить в сроки от 2 до 5 лет (Степень достоверности рекомендаций 1В).**

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 80,9%; А 19,1%. Итого 100% положительных ответов.

#### **Исходы и прогноз**

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки), бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения.

При строгом пожизненном соблюдении АГД прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении АГД более 5 лет риск онкологических заболеваний приближается к популяционному. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1-го типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

Эффект от проводимой диетотерапии у больных целиакией зависит от тщательности соблюдения диеты, поэтому крайне важно правильно информировать пациентов о категории безглютеновых продуктов. Важна социальная адаптация больных детей в садах, школах, в местах общественного питания. Только совместная работа врача, диетолога и общества больных целиакией позволяет получить хорошие результаты лечения и улучшить качество жизни больных. ©

#### **Конфликт интересов**

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки и/или конфликта интересов.





## Литература

- Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):950–7. doi: 10.1080/00365520510023107.
- Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Proccaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x.
- Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
- Парфенов АИ. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис; 2007. 376 с.
- Стройкова МВ. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Кондратьева ЕИ, Щербаков ПЛ, Бельмер СВ, Янкина ГН. О регистре больных целиакией. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* 2007;(20):67–8.
- Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):516–25. doi: 10.1038/ncpgasthep0582.
- Owens SR, Greenston JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology.* 2007;50(1):64–82. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02547.x.
- Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x.
- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
- Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805–13.
- Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalaainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Maki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology.* 2009;136(3):816–23. doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.040.
- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Андрюхина ЕН, Дмитриева ЮА, Дзевисова ФС. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(4):30–5.
- Парфенов АИ, Крумс ЛМ, Сабельникова ЕА. Классификация целиакии. *Медицинская кафедра.* 2005;(4):65–70.
- Парфенов АИ. *Энтерология: руководство для врачей.* 2-е изд. М.: МИА; 2009. 880 с.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Андрюхина ЕН, Дмитриева ЮА. Клинические варианты целиакии в практике педиатра. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011;3(6):52–8.
- Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2004;2(1):92–9.
- Ревнова МО. Целиакия у детей – новый взгляд на старую проблему. *Русский медицинский журнал.* 2008;16(18):1209–12.
- Копишинская СВ, Светозарский СН, Густов АВ. Глютеновая атакия: патогенез, клиника, диагностика и лечение. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* 2015;67(1):39–45.
- Парфенов АИ. Неврологические и психические нарушения у больных глютенчувствительной целиакией. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2009;(1):46–50.
- Cross AH, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: Proven, or just a gut feeling? *Neurology.* 2003;60(10):1566–8.
- Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):560–3. doi: 10.1136/jnnp.72.5.560.
- Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s1126-011-9186-y.
- Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002;78(921):393–8.
- Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):59–64.
- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S92–7. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.018.
- Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(11):909–11.
- Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Крумс ЛМ, Гудкова РБ. Целиакия как причина железодефицитной анемии. *Терапевтический архив.* 2006;78(2):45–8.
- Сабельникова ЕА, Полева НИ, Гудкова РБ. Железодефицитная анемия – типичный симптом целиакии. В: Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М.: Анахарсис; 2006. с. 170.
- Филатов ЛБ, Берман ВБ. Железодефицитная анемия как следствие нарушения всасывания при целиакии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010;3(3):284–8.
- Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(2):169–72.
- Javid G, Lone SN, Shoukat A, Khan BA, Yattoo GN, Shah A, Sodi JS, Khan MA, Zarger SA. Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India). *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(4):314–9. doi: 10.1007/s12664-015-0586-z.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412–21. doi: 10.1182/blood-2006-07-031104.
- Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):451–4. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.010.
- Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, Caillaud-Zucman S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity.* 2004;21(3):367–77. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.018.
- Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Царегородцева ТМ, Ткачев ВД, Топорков АС, Чикунова БЗ, Шелеева СД. Изменения печени при глютенотропной энтеропатии. *Терапевтический архив.* 2003;75(2):31–4.





40. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;34(1):33–40. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
41. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, Saavalaainen P, Haimila K, Partanen J, Maki M, Lahdeaho ML. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1689–96. doi: 10.1038/ajg.2011.134.
42. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):515–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02361.x.
43. Emami MH, Hashemi M, Kouhestani S, Taheri H, Karimi S. Should we look for celiac disease among all patients with liver function test abnormalities? *Int J Prev Med.* 2012;3(3):167–72.
44. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881–8.
45. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int.* 2008;28(4):467–76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
46. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2254–61. doi: 10.1038/ajg.2010.233.
47. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol.* 2007;26(3):125–34. doi: 10.1080/15513810701563637.
48. Bona G, Martinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in celiac disease. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:63–5. doi: 58103.
49. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):146–9.
50. Быкова СВ, Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Гудкова РБ, Крумс ЛМ, Чикунова БЗ. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией. Влияние этиотропной терапии. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2011;(3):12–8.
51. Быкова СВ, Парфенов АИ, Тетрашвили НК, Сабельникова ЕА, Гудкова РБ, Крумс ЛМ, Воробьева НН, Репина ЕА, Витязева ИН, Петухова ГС. Распространенность глютенчувствительной целиакии у женщин с нарушением репродуктивной функции. Терапевтический архив. 2012;83(2):31–5.
52. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2925–8. doi: 10.1007/s10620-008-0242-x.
53. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(5):297–301.
54. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002;87(6):495–8.
55. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
56. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158–63. doi: 10.2337/dc11-0149.
57. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports.* 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
58. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
59. Kuitinen P, Maenpää J, Krohn K, Viskorpi JK. Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and non-goitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol.* 1971;6(4):336–41.
60. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349–65.
61. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
62. Ching CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
63. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgiç B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(4):830–2. doi: 10.1007/s10620-008-0437-1.
64. Парфенов АИ. Болезни кожи и целиакия. Дерматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum.* 2009;(1):51–6.
65. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Amer Acad Dermatol.* 2009;61(1):39–43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.
66. Stamaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids.* 2010;39(5):1183–91. doi: 10.1007/s00726-010-0554-y.
67. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
68. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286–92.
69. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):377–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07238.x.
70. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S52–6.
71. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, Huhtala H, Kekkonen L, Maki M, Kaukinen K. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(4):412–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825f18ff.
72. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
73. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Viskorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child.* 1979;54(10):783–6.
74. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized



- by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713–7.
75. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, Bossuyt X, Stern M, Laass MW, Ellis JH, Ciclitira PJ, Richter T, Daehnrich C, Schlumberger W, Mothes T. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56(3):464–8. doi: 10.1373/clinchem.2009.128132.
76. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):154–63. doi: 10.1038/ajg.2008.8.
77. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843–51.
78. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Konings F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050–4.
79. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):73–81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x.
80. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
81. Вохмянина НВ. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2002.
82. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977–80. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.003.
83. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
84. Dahlbom I, Olsson M, Foroos NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(2):254–8. doi: 10.1128/CDLI.12.2.254-258.2005.
85. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Høyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alaintalo L, Mäki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):85–91.
86. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015;7(9):7486–504. doi: 10.3390/nu7095350. Доступно на: <http://www.researchgate.net/publication/281813695>.
87. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(12):858–70. doi: 10.1038/nri2670.
88. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480–93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
89. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136–91.
90. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
91. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282–90. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.013.
92. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpaalo S, Mäki M, Partanen J, Reunala T, Kaukinen K. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(5):428–33.
93. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabshuis JH. WGO Practice Guideline – Celiac Disease. Доступно на: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/ceeliac-disease-english-2005.pdf>.
94. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–7. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
95. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol*. 1992;35(3):188–92.
96. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):445–50. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.006.
97. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
98. Van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):572–9. doi: 10.1038/nrgastro.2015.155.
99. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with nonresponsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):671–80.
100. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830–8.
101. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):413–24. doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.001.
102. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):66–70. doi: 10.1097/MEG.0b013e328307c20c.
103. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230–6. doi: 10.1159/000103891.
104. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373–8. doi: 10.1136/gut.2006.114512.
105. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bennussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac



- disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81–90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.069.
106. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.013.
107. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):55–61.
108. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, Faiss S. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy*. 2007;39(5):455–8. doi: 10.1055/s-2007-966239.
109. Hadithi M, Al-Toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):987–96. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01122.x.
110. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2265–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01380.x.
111. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, Mulder C, van Waesberghe JH. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1696–700.
112. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1622–7.
113. Cellier C, Delabesse E, Helmer E, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet*. 2000;356(9225):203–8.
114. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998;114(3):471–81.
115. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, Riecken EO, Foss HD; Intestinal Lymphoma Study Group. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut*. 2001;49(6):804–12.
116. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecquel E, Moreno ML, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36(1):10–22.
117. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):1–15.
118. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, Mulder CJ. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):487–94.
119. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion*. 2006;73(1):60–8. doi: 10.1159/000092639.
120. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease—an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):767–74.
121. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122(3):800–5.
122. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2514–5. doi: 10.1056/NEJM053129.
123. Verbeek WH, Mulder CJ, Zweegman S. Alemtuzumab for refractory celiac disease. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1396–7. doi: 10.1056/NEJM061784.
124. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Mulder CJ. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1322–7. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.007.
125. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Mulder CJ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007;109(5):2243–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-042820.
126. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1320–1. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.011.
127. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М.; 2015. Доступно на: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_celik.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_celik.pdf).
128. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2011. с. 46–7.
129. Рославцева ЕА. Дифференцирование диететики при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
130. Крумс ЛМ, Сабельникова ЕА. Хронические болезни тонкой кишки (клиника, диагностика, лечение). М.; 2014. 95 с.
131. Leibold V, Granath F, Ekblom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, Green PH, Ludvigsson JF. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):169–75. doi: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006.
132. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1994;70(3):211–3.
133. Hutchinson JM, West NP, Robins GG, Howdle PD. Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM*. 2010;103(7):511–7. doi: 10.1093/qjmed/hcq076.
134. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrante G, Cesana BM, Ricci C. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1299–308. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
135. Парфенов АИ. Глютенчувствительная целиакия – от диагноза к лечению. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(6):458–64.
136. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a glutenfree diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):459–63. doi: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
137. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412–20. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
138. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62(7):996–1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196.
139. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasänen T, Sievänen H, Mäki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1237–45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x.





## References

1. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Piralì F, Amato M, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):950–7. doi: 10.1080/00365520510023107.
2. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Proccaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x.
3. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
4. Parfenov AI. Tseliakiya. Evolyutsiya predstavleniy o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoy terapii [The evolution of understanding of prevalence, clinical manifestations and value of causal therapy]. Moscow: Anakharsis; 2007. 376 p. (in Russian).
5. Stroykova MV. Skринing naseleniya tsentral'nogo regiona Rossii na antitela klassa IgA k tkanevoy transglutaminaze i primeneniye dannogo metoda obsledovaniya dlya diagnostiki tseliakii u detey [Population screening for IgA anti-transglutaminase antibodies in the central region of Russia and the use of this assessment method for diagnosis of coeliac disease in children. Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Moscow; 2007 (in Russian).
6. Kondrat'eva EI, Shcherbakov PL, Bel'mer SV, Yankina GN. O registre bol'nykh tseliakiey [On the Registry of patients with coeliac disease]. *Sibirskiy vestnik gepatologii i gastroenterologii.* 2007;(20):67–8 (in Russian).
7. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):516–25. doi: 10.1038/ncpgasthep0582.
8. Owens SR, Greenson JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology.* 2007;50(1):64–82. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02547.x.
9. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x.
10. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x.
11. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
12. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805–13.
13. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Maki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology.* 2009;136(3):816–23. doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.040.
14. Zakharova IN, Borovik TE, Roslavtseva EA, Andryukhina EN, Dmitrieva YuA, Dzebisova FS. Tseliakiya u detey: reshennyye i nereshennyye voprosy etiopatogeneza [Coeliac disease in children: the resolved and unresolved issues of etiopathogenesis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011;10(4):30–5 (in Russian).
15. Parfenov AI, Krums LM, Sabel'nikova EA. Klassifikatsiya tseliakii [Classification of the coeliac disease]. *Meditinskaya kafedra.* 2005;(4):65–70 (in Russian).
16. Parfenov AI. Enterologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Enterology: a physician's manual]. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: MIA; 2009. 880 p. (in Russian).
17. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
19. Zakharova IN, Borovik TE, Roslavtseva EA, Andryukhina EN, Dmitrieva YuA. Klinicheskie varianty tseliakii v praktike pediatri [Clinical forms of coeliac disease in pediatric practice]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011;3(6):52–8 (in Russian).
20. Proekt rabocheho protokola diagnostiki i lecheniya tseliakii u detey [The draft of the working protocol for diagnosis and treatment of coeliac disease in children]. *Voprosy detskoy dietologii.* 2004;2(1):92–9 (in Russian).
21. Revnova MO. Tseliakiya u detey – novyy vzglyad na staruyu problemu [Coeliac disease in children: a new take on an old problem]. *Russian Medical Journal.* 2008;16(18):1209–12 (in Russian).
22. Kopishinskaya SV, Svetozarskiy SN, Gustov AV. Glyutenovaya ataksiya: patogenez, klinika, diagnostika i lechenie [Gluten ataxia: pathophysiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment]. *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva.* 2015;67(1):39–45 (in Russian).
23. Parfenov AI. Nevrologicheskie i psikhicheskie narusheniya u bol'nykh glyutenchuvstvitel'noy tseliakiey [Neurologic and mental disorders in patients with gluten-sensitive coeliac disease]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2009;(1):46–50 (in Russian).
24. Cross AH, Gombumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: Proven, or just a gut feeling? *Neurology.* 2003;60(10):1566–8.
25. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):560–3. doi: 10.1136/jnnp.72.5.560.
26. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s1126-011-9186-y.
27. Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002;78(921):393–8.
28. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):59–64.
29. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S92–7. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.018.
30. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(11):909–11.
31. Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Krums LM, Gudkova RB. Tseliakiya kak prichina zhelezodefitsitnoy anemii [Coeliac disease as a cause of iron deficiency anemia]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006;78(2):45–8 (in Russian).
32. Sabel'nikova EA, Poleva NI, Gudkova RB. Zhelezodefitsitnaya anemiya – tipichnyy simptom tseliakii [Iron deficiency anemia – a typical symptom of coeliac disease]. In: *Tezisy VI s'ezda nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii [Abstracts of the 6<sup>th</sup> Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia].* Moscow: Anakharsis; 2006. p 170. (in Russian).
33. Filatov LB, Berman VB. Zhelezodefitsitnaya anemiya kak sledstvie narusheniya vsasyvani-



- ya pri tseliakii [Iron deficiency anemia as a consequence of malabsorption in coeliac disease]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2010;3(3):284–8 (in Russian).
34. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(2):169–72.
  35. Javid G, Lone SN, Shoukat A, Khan BA, Yattoo GN, Shah A, Sodi JS, Khan MA, Zarger SA. Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India). *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(4):314–9. doi: 10.1007/s12664-015-0586-z.
  36. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412–21. doi: 10.1182/blood-2006-07-031104.
  37. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol hepatol*. 2006;4(4):451–4. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.010.
  38. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, Caillat-Zucman S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):367–77. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.018
  39. Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Tsaregorodtseva TM, Tkachev VD, Toporkov AS, Chikunova BZ, Shepeeva SD. Izmeneniya pecheni pri glyutenovoy enteropatii [Liver abnormalities in gluten enteropathy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;75(2):31–4 (in Russian).
  40. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;34(1):33–40. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
  41. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, Saavala P, Haimila K, Partanen J, Maki M, Lahdeaho ML. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1689–96. doi: 10.1038/ajg.2011.134.
  42. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):515–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02361.x.
  43. Emami MH, Hashemi M, Kouhestani S, Taheri H, Karimi S. Should we look for celiac disease among all patients with liver function test abnormalities? *Int J Prev Med*. 2012;3(3):167–72.
  44. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881–8.
  45. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int*. 2008;28(4):467–76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
  46. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2254–61. doi: 10.1038/ajg.2010.233.
  47. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol*. 2007;26(3):125–34. doi: 10.1080/15513810701563637.
  48. Bona G, Martinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in celiac disease. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:63–5. doi: 58103.
  49. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(2):146–9.
  50. Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductivnye rasstroystva u zhenshchin s tseliakiey. Vliyaniye etiotropnoy terapii [Reproduction disorders in women with coeliac disease. The impact of causal therapy]. *Ekspiermental'naya klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;(3):12–8 (in Russian).
  51. Bykova SV, Parfenov AI, Tetrushvili NK, Sabel'nikova EA, Gudkova RB, Krums LM, Vorob'eva NN, Repina EA, Vityazeva IN, Petukhova GS. Rasprostranennost' glyutenchuvstvitel'noy tseliakii u zhenshchin s narusheniem reproduktivnoy funktsii [Prevalence of gluten-sensitive coeliac disease in women with reproduction dysfunction]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;83(2):31–5 (in Russian).
  52. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2925–8. doi: 10.1007/s10620-008-0242-x.
  53. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(5):297–301.
  54. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):495–8.
  55. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
  56. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2158–63. doi: 10.2337/dc11-0149.
  57. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports*. 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
  58. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
  59. Kuitinen P, Maenpää J, Krohn K, Viskorpi JK. Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and non-goitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol*. 1971;6(4):336–41.
  60. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349–65.
  61. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
  62. Ching CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cm.2007.738.
  63. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4):830–2. doi: 10.1007/s10620-008-0437-1.
  64. Parfenov AI. Bolezni kozhi i tseliakiya [Skin disorders and coeliac disease]. *Consilium Medicum. Dermatologiya*. 2009;(1):51–6 (in Russian).
  65. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Amer Acad Dermatol*. 2009;61(1):39–43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.





66. Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids*. 2010;39(5):1183–91. doi: 10.1007/s00726-010-0554-y.
67. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
68. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286–92.
69. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):377–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07238.x.
70. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S52–6.
71. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, Huhtala H, Kekkonen L, Mäki M, Kaukinen K. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):412–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825f18ff.
72. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
73. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of celiac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child*. 1979;54(10):783–6.
74. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713–7.
75. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, Bossuyt X, Stern M, Laass MW, Ellis JH, Ciclitira PJ, Richter T, Daehrich C, Schlumberger W, Mothes T. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56(3):464–8. doi: 10.1373/clinchem.2009.128132.
76. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):154–63. doi: 10.1038/ajg.2008.8.
77. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843–51.
78. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Konings F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050–4.
79. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):73–81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x.
80. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
81. Vokhmyanina NV. Algoritm laboratornogo monitoringa bol'nykh tseliakiy: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Algorithm for laboratory monitoring of coeliac disease patients. Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Saint Petersburg; 2002 (in Russian).
82. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977–80. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.003.
83. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
84. Dahlbom I, Olsson M, Forooz NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(2):254–8. doi: 10.1128/CDLI.12.2.254-258.2005.
85. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano R, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Hoyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alaintalo L, Mäki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):85–91.
86. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015;7(9):7486–504. doi: 10.3390/nu7095350. Available from: <http://www.researchgate.net/publication/281813695>.
87. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(12):858–70. doi: 10.1038/nri2670.
88. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480–93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
89. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136–91.
90. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
91. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282–90. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.013.
92. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpaalo S, Mäki M, Partanen J, Reunala T, Kaukinen K. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(5):428–33.
93. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Crabshuis J.H. WGO Practice Guideline – Celiac Disease. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/coeliac-disease-english-2005.pdf>.



94. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–7. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
95. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol*. 1992;35(3):188–92.
96. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):445–50. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.006.
97. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
98. Van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):572–9. doi: 10.1038/nrgastro.2015.155.
99. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with nonresponsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):671–80.
100. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830–8.
101. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):413–24. doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.001.
102. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):66–70. doi: 10.1097/MEG.0b013e328307c20c.
103. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230–6. doi: 10.1159/000103891.
104. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373–8. doi: 10.1136/gut.2006.114512.
105. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81–90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.069.
106. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.013.
107. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):55–61.
108. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, Faiss S. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy*. 2007;39(5):455–8. doi: 10.1055/s-2007-966239.
109. Hadithi M, Al-Toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):987–96. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01122.x.
110. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2265–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01380.x.
111. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, Mulder C, van Waesberghe JH. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1696–700.
112. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1622–7.
113. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet*. 2000;356(9225):203–8.
114. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998;114(3):471–81.
115. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, Riecken EO, Foss HD; Intestinal Lymphoma Study Group. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut*. 2001;49(6):804–12.
116. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecul E, Moreno ML, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36(1):10–22.
117. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):1–15.
118. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, Mulder CJ. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):487–94.
119. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion*. 2006;73(1):60–8. doi: 10.1159/000092639.
120. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease—an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):767–74.
121. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122(3):800–5.
122. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2514–5. doi: 10.1056/NEJM053129.
123. Verbeek WH, Mulder CJ, Zweegman S. Alemtuzumab for refractory celiac disease. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1396–7. doi: 10.1056/NEJM061784.
124. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Mulder CJ. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1322–7. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.007.
125. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Mulder CJ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007;109(5):2243–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-042820.
126. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1320–1. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.011.
127. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey [Federal clinical guidelines on



- medical care to children with coeliac disease]. Moscow; 2015. Available from: [http://www-pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_celik.pdf](http://www-pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_celik.pdf) (in Russian).
128. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [National program for optimization of the infant feeding in the Russian Federation]. Moscow; 2011. p. 46–7 (in Russian).
129. Roslavtseva EA. Differentsirovanie dietetiki pri sindrome mal'absorbtsii u detey rannego vozrasta: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Differentiating the nutritional medical therapy in malabsorption syndrome in infants: Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Moscow; 1992 (in Russian).
130. Krums LM, Sabel'nikova EA. Khronicheskie bolezni tonkoy kishki (klinika, diagnostika, lechenie) [Chronic disorders of the small intestine (clinical manifestation, diagnosis and treatment)]. Moscow; 2014. 95 p. (in Russian).
131. Lebowhl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, Green PH, Ludvigsson JF. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(3):169–75. doi: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006.
132. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1994;70(3):211–3.
133. Hutchinson JM, West NP, Robins GG, Howdle PD. Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM.* 2010;103(7):511–7. doi: 10.1093/qjmed/hcq076.
134. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrante G, Cesana BM, Ricci C. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1299–308. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
135. Parfenov AI. Glyutenchuvstvitel'naya tseliakiya – ot diagnoza k lecheniyu [Gluten-sensitive coeliac disease: from the diagnosis to treatment]. *Russian Medical Journal.* 2007;15(6):458–64 (in Russian).
136. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a glutenfree diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459–63. doi: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
137. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–20. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
138. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013;62(7):996–1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196.
139. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasanen T, Sievänen H, Mäki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1237–45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x.

## The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults

(accepted at 42<sup>nd</sup> Scientific Session of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow, March 2–3, 2016)

The consensus has been developed by the leading experts in gastroenterology and pediatrics of Russia. It is based on the guidelines “Gluten enteropathy – an interdisciplinary disease” (2006) and “Diagnosis and treatment of coeliac disease in children” (2010), the guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists of Russia “Diagnosis and treatment of coeliac disease in children” (2010), the Federal clinical guidelines on medical care for children with coeliac disease developed by the Union of Russian Pediatricians (2015), Diagnostic criteria of coeliac disease by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (revised ESPGHAN criteria, 1990),

American College of Gastroenterology Clinical Guideline: “Diagnosis and management of celiac disease” (2013), “Diagnosis and Management of Adult Coeliac Disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology” (2014), and approved by the 42<sup>nd</sup> Scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology (CRIG) “The principles of evidence-based medicine – into clinical practice” (Moscow, March 2–3, 2016). The consensus is published in its short version: the document sections on diagnosis and treatment of adult coeliac disease are presented’.

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688

**The Task Force:** Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabel'nikova E.A., Krums L.M., Bel'mer S.V., Borovik T.E., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kornienko E.A., Khavkin A.I., Potapov A.S., Revnova M.O., Mukhina Yu.G., Shcherbakov P.L., Fedorov E.D., Belousova E.A., Khalif I.L., Khomeriki S.G., Rotin D.L., Vorob'eva N.G., Pivnik A.V., Gudkova R.B., Bykova S.V., Chernin V.V., Vokhmyanina N.V., Pukhlikova T.V., Degtyarev D.A., Damulin I.V., Mkrtyumyan A.M., Dzhulay G.S., Tetrushvili N.K., Baranovskiy A.Yu., Nazarenko L.I., Kharitonov A.G., Loranskaya I.D., Yakovenko E.P., Sayfutdinov R.G., Livzan M.A., Abramov D.A., Osipenko M.F., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Efremov L.I.

Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheynny pereulok, Moscow, 127006, Russian Federation  
 Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation  
 Central Research Institute of Gastroenterology; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

\*The sections of the Consensus on diagnostics and treatment of coeliac disease in children has been published earlier in the Supplement “Pediatrics” to the journal *Consilium medicum*: Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Accepted at the 42<sup>nd</sup> Scientific Session of CRIG (March 2–3, 2016). *Consilium medicum. Pediatrya.* 2016;(1):6–19.



# Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV

Богомоллов П.О.<sup>1</sup> • Буеверов А.О.<sup>1,2</sup> • Мациевич М.В.<sup>1</sup> • Петраченко М.Ю.<sup>1</sup> • Воронкова Н.В.<sup>1</sup> • Коблов С.В.<sup>1</sup> • Кокина К.Ю.<sup>1</sup> • Безносенко В.Д.<sup>1</sup> • Федосова Е.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Эпидемиологические характеристики хронической инфекции вируса гепатита С (HCV), представленные в литературе, не отображают реальной ситуации с заболеваемостью и распространенностью этой патологии в Российской Федерации. В Московской области, втором по численности регионе Российской Федерации (население 7,2 млн), с 2010 г. непрерывно функционирует Московский областной регистр больных заболеваниями печени, а также проводятся скрининговые программы по выявлению людей с положительными антителами к HCV. Анализ этих данных позволяет экстраполировать полученные показатели на общую популяцию, характеризуя масштаб инфекции среди взрослого населения Российской Федерации.

**Цель** – анализ эпидемиологической ситуации с хроническим гепатитом С в Московской области. **Материал и методы.** Проведен анализ данных Московского областного регистра больных заболеваниями печени по состоянию на апрель 2016 г. и результатов программы массового скрининга жителей Московской области с помощью орального экспресс-теста на антитела к HCV OraQuick HCV Rapid Antibody Test. На основании данных Регистра оценивались следующие параметры когорты больных с хронической HCV-инфекцией (17 182 чел.): возраст, пол, генотип HCV, стадия фиброза печени, аллельные варианты интерлейкина 28В. В рамках программы

массового скрининга жителей Московской области на наличие антител к HCV обследованы 1447 человек из 6 районов Подмосковья. **Результаты.** Доля больных хроническими вирусными гепатитами (по данным Регистра на апрель 2016 г.) составила 75,3% (12 938 из 17 182 чел.). Подавляющее большинство из них – 80,3% (10 393 чел.) – больны хроническим гепатитом С, при этом 84% (8726 чел.) обращений приходится на активный трудоспособный возраст (от 20 до 50 лет). Среди всех обследованных пациентов с HCV-инфекцией цирроз печени диагностирован в 8,4% (873 чел.) случаев. Будучи ничтожно малой (менее 1,5%) у пациентов до 30 лет, доля цирроза печени прогрессивно нарастает с возрастом, достигая максимума (23,8%) у пациентов старше 50 лет. По генотипической структуре HCV пациенты распределились следующим образом: генотип 1 – 54,1% (5622 чел.), генотип 2 – 7,2% (747 чел.), генотип 3 – 38,4% (3990 чел.). Согласно результатам исследования генетических полиморфизмов IL28b (3212 пациентов), наиболее благоприятный в отношении чувствительности к интерферону-α генотип CC rs12979860 обнаружен у 27,5% (883 чел.), СТ – у 58,4% (1876 чел.), ТТ – у 14,1% (453 чел.). Распространенность HCV-инфекции в Московской области, оцененная по данным скрининговой программы, составляет 1,38% взрослого населения, или 77,2 тыс. человек с наличием положительных антител к HCV,

а предполагаемое число больных хроническим гепатитом С может достигать 54–61,7 тыс. **Заключение.** HCV-инфекция преобладает среди прочих вирусных гепатитов в Московской области (80,3%), при этом большинство инфицированных находятся в трудоспособном возрасте. Почти ¾ пациентов обращаются за медицинской помощью на стадии минимально выраженных изменений печени, таким пациентам этиотропное лечение может быть назначено в плановом порядке. Известная доля пациентов на стадии цирроза печени (8,4%) позволит планировать объемы экстренной лекарственной помощи. Истинная распространенность HCV-инфекции, рассчитанная на основании данных скринингового исследования, выше фактической (данные Регистра) как минимум в 5 раз, что указывает на необходимость модернизации системы первичного обследования граждан. В частности, представляется целесообразным включить определение антител к HCV в обязательный скрининговый перечень лабораторных показателей.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, распространенность, Московская область, положительные антитела к HCV, скрининг, оральный экспресс-тест, регистр

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696





**Богомолов Павел Олегович** – канд. мед. наук, руководитель отделения гепатологии, руководитель Московского областного гепатологического центра<sup>1</sup>

**Буверов Алексей Олегович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гепатологии<sup>1</sup>, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра<sup>2</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 72 90. E-mail: hepatology@monikiweb.ru

**Мациевич Мария Владиславовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гепатологии, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**В** мире количество инфицированных вирусом гепатита С (HCV) оценивается в 130–200 млн, однако истинная распространенность этой болезни не установлена. Так, среди 3,2 млн американцев – носителей HCV – от 50 до 70% не знают о своем заболевании [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, от патологии печени, обусловленной HCV, ежегодно умирают более 700 тыс. человек [4].

Помимо поздних «печеночных» осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, которые через 20 лет после инфицирования развиваются у 10–25 и 4% соответственно, хронический гепатит С ассоциирован с повышенной частотой сердечно-сосудистых заболеваний, В-клеточной лимфомы, сахарного диабета 2-го типа и других патологий разных органов и систем [5–7]. Накапливаются данные об ускоренном прогрессировании на фоне хронической HCV-инфекции уже существующих заболеваний, в частности, диабета 1-го и 2-го типа [6, 8].

В России регистрация HCV-инфекции ведется с 1994 г., однако точной статистики по распространенности хронического гепатита С нет, поскольку регистры больных существуют лишь в нескольких регионах. Расчетные данные свидетельствуют: суммарное число случаев хронического гепатита С превышает 1,94 млн. При этом по причине отсутствия достоверных сведений не учитывались больные хроническим гепатитом С, достигшие устойчивого вирусологического ответа после противовирусной терапии, а также смертность вследствие гепатита С [9].

В этой связи интерес представляет анализ эпидемиологической ситуации по хроническому гепатиту С в Московской области – втором по численности населения регионе Российской Федерации (7 318 647 человек), где регистр таких пациентов ведется с 2010 г.

## Материал и методы

Анализ эпидемиологической ситуации проводился на основании данных Московского областного регистра больных заболеваниями печени (далее – Регистр) и результатов программы массового скрининга жителей Московской области на наличие антител к HCV с помощью орального экспресс-теста. Больные хроническим гепатитом С, состоящие на учете в Регистре, оценивались по следующим параметрам: возраст, пол, генотип HCV, стадия фиброза печени, аллельные варианты интерлейкина 28В. В рамках программы массового скрининга жителей Московской

области на наличие антител к HCV обследованы 1447 человек из 6 районов Подмосковья. Средний возраст тестируемых составил  $44,5 \pm 14,4$  года. Женщин оказалось чуть более  $\frac{2}{3}$  от общего количества обследованных (1013 женщин и 434 мужчины).

При проведении орального экспресс-теста на антитела к HCV OraQuick HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies, Inc., США) применялся непрямой горизонтально проточный иммуноанализ с целью обнаружения антител к рекомбинантному ядерному антигену, а также неструктурным антигенам NS3 и NS4 с синтетическими пептидами вируса. Тесты проводились согласно указаниям производителя. За 15 минут до забора слюны испытуемые не употребляли пищу и любые напитки, включая питьевую воду. В случае использования средств по уходу за полостью рта процедуру выполняли не ранее чем через 30 минут. Образцы слюны отбирались путем проведения подушечкой для сбора образцов по внешней стороне верхней и нижней десен (допустимо использовать обе стороны подушечки). Тест-устройство помещалось во флакон с проявляющим раствором. Результаты анализировались через 20–40 минут; достоверность каждого теста подтверждалась встроенным прибором контроля. Если на устройстве проявлялась только одна линия в С-зоне, результат считался отрицательным. В случае проявления двух линий – в С-зоне и Т-зоне – результат рассматривался как положительный и указывал на наличие антител к HCV.

## Результаты

По данным Регистра на апрель 2016 г. общее количество больных с заболеваниями печени составило 17 182, при этом на долю хронических вирусных заболеваний печени пришлось 75,3% (12 938 чел.). Причиной обращений 10 392 человек за медицинской помощью стала хроническая HCV-инфекция. Из них в 873 случаях диагностирован цирроз печени (8,4% от всех больных хроническим гепатитом С) (рис. 1).

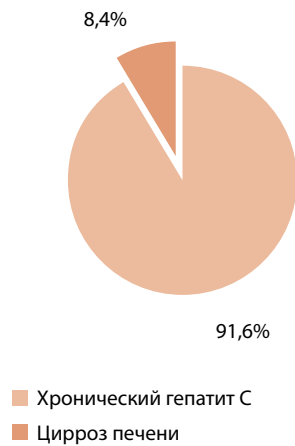
Анализ распределения пациентов по возрастным группам продемонстрировал явное (более 80%, 8726 чел.) доминирование людей трудоспособного возраста – от 20 до 50 лет (рис. 2). При этом максимальное количество инфицированных составили больные в возрасте от 30 до 39 лет (4359 чел.).

Гендерные различия зарегистрированных больных хроническим гепатитом С оказались незначительными: отмечено небольшое преобладание мужчин (53,5%, 5559 чел.). Раздельная

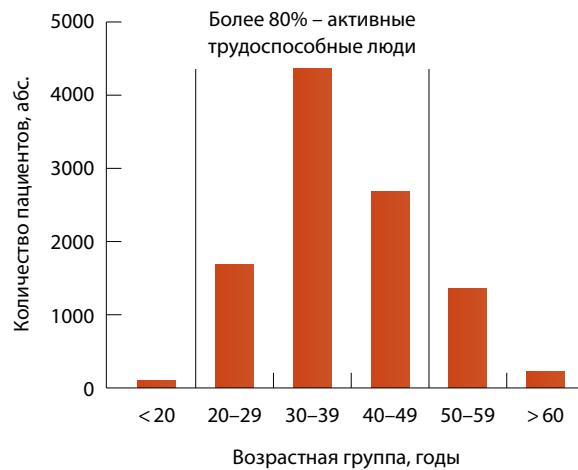
<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

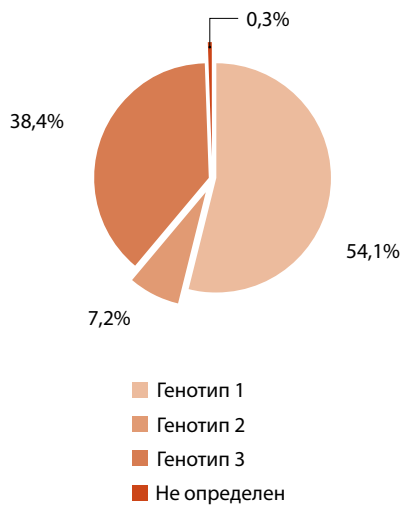




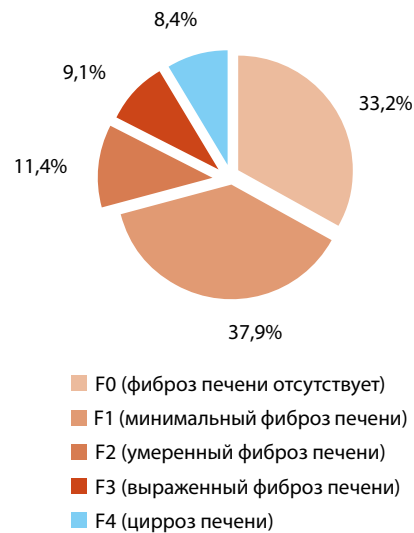
**Рис. 1.** Распределение форм заболеваний печени, вызванных вирусом гепатита С, по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (10 392 чел.), ситуация на апрель 2016 г.



**Рис. 2.** Возрастные особенности когорты пациентов с хроническим гепатитом С (10 392 чел.)



**Рис. 3.** Структура генотипов вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С (10 392 чел.)



**Рис. 4.** Распределение пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (10 392 чел.), по стадиям заболевания печени (оценка по шкале METAVIR)

оценка мужской и женской подгрупп по возрасту позволила установить, что наибольшее число пациентов мужского пола оказалось в группе от 26 до 39 лет, женского – старше 40 лет (2878 и 3103 соответственно).

По генотипу HCV пациенты распределились следующим образом: генотип 1 выявлен более чем у половины обследованных – у 54,1% (5622 чел.), генотип 2 – 7,2% (747 чел.), генотип 3 – 38,4% (3990 чел.), в 0,3% (33 чел.) случаев генотип определить не удалось. (рис. 3). Пациенты, инфицированные HCV генотипов 4, 5, 6,

встречаются в Регистре лишь как эпизодические случаи. Интересно, что HCV генотипа 1 преобладает у женщин: 48,8% (2743 чел.) против 36,8% (1468 чел.), тогда как HCV генотипа 3 – у мужчин: 63,2 (2522 чел.) против 51,2% (2879 чел.).

Группы больных в зависимости от стадии фиброза печени, согласно данным эластографии печени, представлены на рис. 4. У подавляющего большинства пациентов (71,1%, 7389 чел.) фиброз отсутствовал или был минимальным – F0–1 по шкале METAVIR. Согласно данным морфологического исследования гепатобиоптатов

**Петраченко Мария Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**Воронкова Наталья Васильевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гепатологии, врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

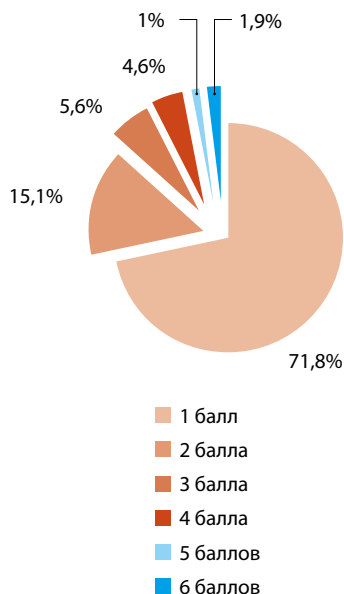
**Коблов Сергей Вячеславович** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**Кокина Ксения Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**Безносенко Валерий Данилович** – врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

**Федосова Екатерина Владимировна** – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела<sup>1</sup>

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



**Рис. 5.** Стадия заболевания печени на основании результатов морфологического исследования (оценка по шкале Ishak) у пациентов с хроническим гепатитом С (4157 чел.)

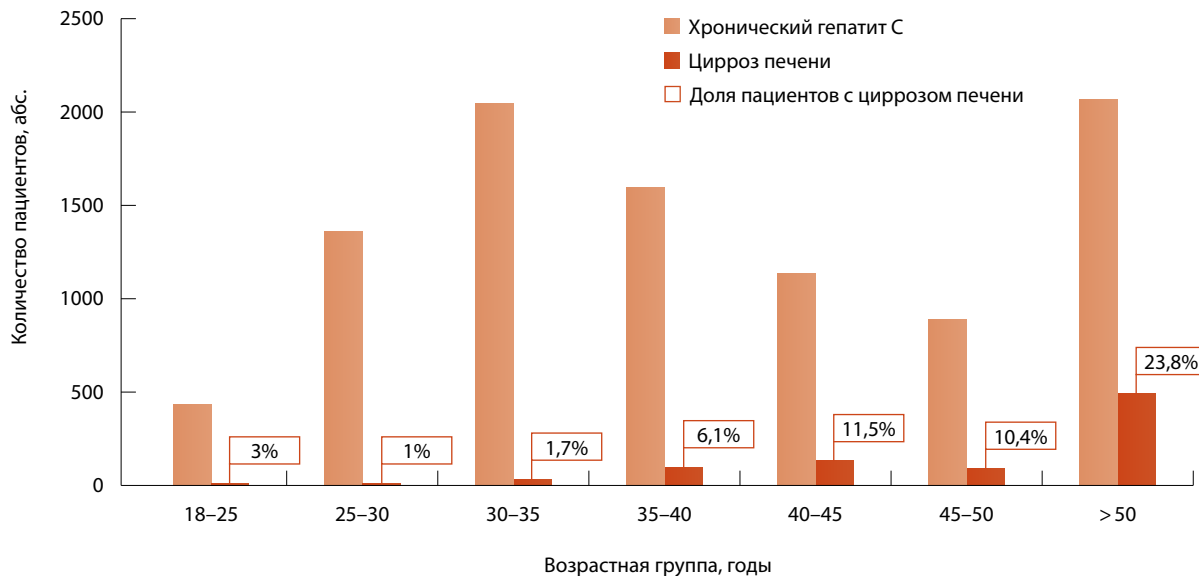
(всего выполнено 4157 морфологических исследований), минимальный фиброз печени, соответствующий 1–2 баллам по шкале Ishak, был выявлен у 86,9% (3612 чел.) больных (рис. 5). При этом доля диагностированного цирроза печени на основании эластографии печени составила 8,4% (873 чел.), а по данным биопсии печени – 2,9% (121 чел.). Разница обусловлена нередким

наличием противопоказаний к проведению инвазивного исследования у пациентов с циррозом печени, таких как тромбоцитопения, нарушения гемостаза.

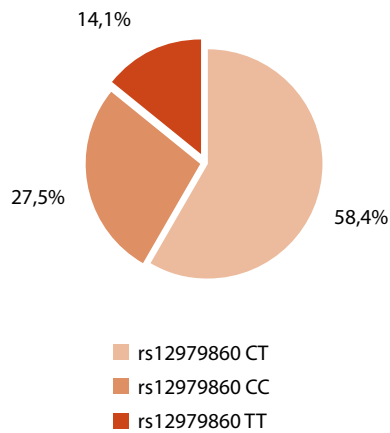
Распределение пациентов с циррозом печени по возрастным группам в процентном отношении к числу больных хроническим гепатитом С в каждой группе отображено на рис. 6: доля цирроза, будучи ничтожно малой у пациентов до 30 лет – 1,4% (у 26 человек из 1791), прогрессивно нарастает с возрастом, достигая максимума у людей старше 50 – 23,8% (у 492 чел. из 2065).

Имея в виду, что большинство больных хроническим гепатитом С, состоящих на учете в Московском областном гепатологическом центре, получали противовирусную терапию интерфероном α и рибавирином, определенный интерес представляет анализ аллельных вариантов интерлейкина 28В, играющих роль в прогнозировании ответа на лечение (рис. 7). Генетическое исследование было выполнено 3212 пациентам, подавляющим большинством из которых были инфицированные генотипом 1 HCV. Генотип rs12979860 CC (наиболее благоприятный в отношении чувствительности к интерферону α) обнаружен менее чем у трети пациентов (883 чел.), СТ – у 1876, ТТ – у 453.

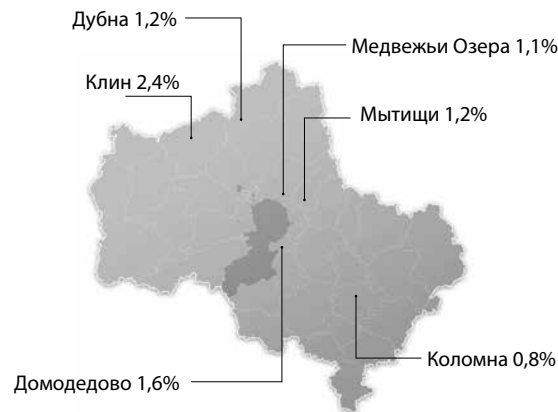
Общее количество резидентных жителей Московской области, согласно данным Росстата на 1 января 2016 г., составляет 7 318 647 человек, среди них взрослых – 5,6 млн. В Регистр



**Рис. 6.** Доля пациентов с циррозом печени в разных возрастных группах больных хроническим гепатитом С (10 392 чел.)



**Рис. 7.** Определение полиморфизма гена IL28b по данным орального экспресс-теста у больных хроническим гепатитом С, получавших противовирусную терапию интерфероном  $\alpha$  и рибавирином (3212 чел.)



**Рис. 8.** Распространенность HCV-инфекции в некоторых районах Московской области по данным скрининга на антитела к HCV (1447 чел.)

включены, как указывалось выше, 10 392 человека с хроническим гепатитом С. Вместе с тем исследование на антитела к HCV с помощью орального экспресс-теста (всего выполнено 1447 тестов) показало, что истинная распространенность HCV-инфекции существенно выше официальных данных. Так, в Клину инфицированность HCV составляет 2,4% (6 положительных тестов на 250 тестируемых), в Домодедово – 1,6% (5 из 313), в Дубне и Мытищах – 1,2% (2 из 170 и 2 из 160 соответственно), в Медвежьих Озерах – 1,1% (2 из 182), в Коломне – 0,8% (3 из 372) (рис. 8). Последний показатель, существенно более низкий, чем в других городах Подмосковья, может быть обусловлен относительно невысоким охватом населения. Таким образом, расчетное количество анти-HCV позитивных составило 77,2 тыс. человек (1,38% взрослого населения). Эта цифра может складываться из больных хроническим гепатитом С, перенесших острый гепатит С с выздоровлением и вылеченных от гепатита, однако, согласно данным литературы и результатам собственных исследований, первая группа занимает доминирующую позицию. Следовательно, хроническим гепатитом С больны от 70 до 80% носителей анти-HCV, что составляет 54–61,7 тыс. человек.

### Обсуждение и заключение

Московский областной регистр больных заболеваниями печени ведется с 2010 г. и является наиболее крупным из российских региональных регистров. Именно поэтому его детальный анализ

позволяет создать представление об эпидемиологической ситуации с хроническим гепатитом С в Российской Федерации.

В Московской области HCV-инфекция преобладает среди прочих вирусных гепатитов, составляя 80,3% (10 392 случая на 12 938 пациентов с вирусной патологией печени). Важно отметить: большинство из них находятся в трудоспособном возрасте, что подчеркивает социальную значимость проблемы хронического гепатита С.

Если ранее, в конце 1990-х – начале 2000-х гг., во всех российских регионах доминировал 1-й генотип HCV, то в последнее время прогрессивно растет частота обнаружения генотипа 3, и его отрыв от генотипа 1 несколько сокращается. Эту ситуацию можно объяснить существенным улучшением контроля за качеством переливаемых компонентов крови и стерилизации медицинского инструментария. Сопоставив полученные данные с такой особенностью, как преобладание генотипа 3 у мужчин, можно предположить возрастающую роль внутривенного употребления наркотиков в качестве источника инфицирования HCV.

У всех пациентов, включенных в Регистр, проводилось определение стадии фиброза печени методом эластографии, и у части больных (4157 чел.) диагноз подтверждался биопсией печени. Оценка биоптатов печени выполнялась с помощью шестибалльной шкалы Ishak. В большинстве биоптатов фиброз печени был оценен как минимальный или слабый. Фиброз, оцененный в 5–6 баллов, что соответствует формирующемуся и сформировавшемуся циррозу печени, выявлен у 2,9% больных

(у 121 из 4157 пациентов, которым была проведена пункционная биопсия печени). Эти результаты объединены нами с данными по пациентам с HCV-циррозом по результатам эластографии печени, которым биопсия была противопоказана преимущественно вследствие гипокоагуляции. В итоге количество пациентов с хроническим гепатитом С на стадии цирроза печени составило 8,4% (873 чел.).

При сопоставлении данных гистологического исследования и эластографии по основным группам кардинальных различий не выявлено, однако следует учитывать, что совокупная оценка базировалась на четырехбалльной шкале METAVIR. Более чем у 70% больных фиброз отсутствовали или имел минимальную выраженность (7389 чел.). Это позволяет отнести их к группе, которой противовирусная терапия может быть отложена на несколько лет. Напротив, группам пациентов с F3 (9,1%, 946 чел.) и F4 (8,4%, 873 чел.) лечение должно быть назначено в ближайшее время.

Рассматривая процентное отношение пациентов с HCV-циррозом печени к общему числу больных хроническим гепатитом С, можно констатировать минимальную распространенность цирроза в возрасте моложе 30 лет. У пациентов от 30 до 35 лет показатель составляет 1,4% (26 из 1791 чел.), нарастая далее практически в геометрической прогрессии и достигая максимального уровня – 23,9% (493 из 2065 чел.) – в возрастной группе 50 лет и старше. Такое распределение распространенности цирроза печени вполне закономерно, принимая во внимание естественное течение хронического гепатита С. Следовательно, людям среднего и пожилого возраста, инфицированным HCV, необходимо проводить обследование с более частыми временными интервалами и при появлении признаков тяжелого фиброза или цирроза назначать этиотропную терапию.

Анализ полиморфизма интерлейкина 28В, играющего важную роль в прогнозировании успеха терапии интерфероном α, показал, что у значительной части больных хроническим гепатитом С, состоящих на учете в Регистре, имеется аллельный вариант СС/ТТ (rs12977860/rs8099916). Как известно, этот вариант интерлейкина 28В ассоциирован с наиболее высокой вероятностью успешного лечения 1-го генотипа HCV. Принимая во внимание, что в Московской области больные хроническим гепатитом С с минимальным и слабым фиброзом получают терапию интерфероном α и рибавирином, определение полиморфизма интерлейкина 28В у пациентов, включаемых в Регистр, отнесено к обязательным исследованиям.

Несмотря на то что в медицинских учреждениях проводится скрининг на HCV-инфекцию, можно с уверенностью предполагать наличие значительной части популяции, инфицированной вирусом и не подозревающей об этом [10]. В этой связи весьма актуален вопрос широкого внедрения простого и надежного метода диагностики гепатита С, способного выявить латентных пациентов и тем самым предотвратить развитие у них тяжелых поздних осложнений. Одной из наиболее перспективных разработок в этом направлении считается создание оральных экспресс-тестов, позволяющих обнаруживать антигена к HCV в слюне.

В исследовании Y.J. Cha и соавт. чувствительность и специфичность теста OraQuick составили 97,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 93,2–99,4%) и 100% (95% ДИ 98,4–100%) соответственно. Перекрестной реактивности с интерферирующими факторами (билирубин, гемоглобин, липиды, ревматоидный фактор, другие вирусы и т.д.) отмечено не было [11]. Другими авторами получены сходные результаты [10, 12, 13]. Более того, недавно опубликованный метарегиционный анализ установил наивысшую чувствительность и специфичность теста OraQuick по сравнению с другими экспресс-тестами [12].

Жители Московской области, участвовавшие в скрининговой программе, считали себя здоровыми и не подозревали о наличии у них маркеров HCV-инфекции. Результаты скрининга позволили установить, что основная группа риска инфицирования HCV представлена мужчинами трудоспособного возраста. На основании полученных данных можно также сделать косвенное предположение о большей приверженности молодых мужчин внутривенной наркомании, выступающей одним из важнейших способов передачи инфекции.

Таким образом, проведение скрининговых программ по выявлению людей с антителами к HCV позволит получить объективную информацию о распространенности заболевания, масштабах инфицирования как в отдельных районах Московской области, так и в Подмосковье в целом. Предполагаемое количество больных хроническим гепатитом С оценивается в 54–61,7 тыс. (относительно зарегистрированных 10392 случаев), что составляет как минимум пятую часть от всех болеющих. Такая ситуация указывает на необходимость модернизации системы первичного обследования граждан, включая в обязательный скрининговый перечень лабораторных показателей определение антител к HCV. Кроме того,





полученный показатель распространенности заболевания представляется решающим в определении прогнозируемых объемов лекарственной помощи населению Московской области, которую необходимо оказать в рамках программы

глобальной ликвидации инфекции и профилактики развития жизнеугрожающих состояний, особенно имея в виду, что их лечение в будущем может существенно превысить объемы финансовых затрат на внедрение такой программы. €

## Литература

1. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):705–14.
2. Volk ML, Tocco R, Saini S, Lok AS. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2009;50(6):1750–5. doi: 10.1002/hep.23220.
3. Southern WN, Drainoni ML, Smith BD, Christiansen CL, McKee D, Gifford AL, Weinbaum CM, Thompson D, Koppelman E, Maher S, Litwin AH. Hepatitis C testing practices and prevalence in a high-risk urban ambulatory care setting. *J Viral Hepat.* 2011;18(7):474–81. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01327.x.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Badour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
5. Fallahi P, Di Domenicantonio A, Mazzi V, Santini F, Fabiani S, Sebastiani M, Zignego AL, Ferri C, Antonelli A. Hepatitis C virus and type 1 diabetes. *Clin Ter.* 2013;164(5):e437–44. doi: 10.7417/CT.2013.1624.
6. Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C Associated B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):134–9. doi: 10.14218/JCTH.2015.00011.
7. Fallahi P, Ferrari SM, Colaci M, Ruffilli I, Vita R, Azzi A, Ferri C, Antonelli A, Ferrannini E. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes. *Clin Ter.* 2013;164(5):e393–404. doi: 10.7417/CT.2013.1620.
8. Ющук НД, Знойко ОО, Дудина КР, Шутько СА, Сафиуллина НХ, Белый ПА, Рахманова АГ, Хубутя МШ, Якушечкина НА. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2012;(4):46–51.
9. Пименов НН, Чуланов ВП, Комарова СВ, Карандашова ИВ, Неверов АД, Михайловская ГВ, Долгин ВА, Лебедева ЕБ, Пашкина КВ, Коршунова ГС. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2012;(3):4–10.
10. Roblin DW, Smith BD, Weinbaum CM, Sabin ME. HCV screening practices and prevalence in an MCO, 2000–2007. *Am J Manag Care.* 2011;17(8):548–55.
11. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, Hwang YS, Kim MH. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med.* 2013;33(3):184–9. doi: 10.3343/alm.2013.33.3.184.
12. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121450. doi: 10.1371/journal.pone.0121450.
13. Parisi MR, Soldini L, Vidoni G, Mabellini C, Belloni T, Brignolo L, Negri S, Schlusnus K, Dorigatti F, Lazzarin A. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol.* 2014;37(4):449–57.

## References

1. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):705–14.
2. Volk ML, Tocco R, Saini S, Lok AS. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2009;50(6):1750–5. doi: 10.1002/hep.23220.
3. Southern WN, Drainoni ML, Smith BD, Christiansen CL, McKee D, Gifford AL, Weinbaum CM, Thompson D, Koppelman E, Maher S, Litwin AH. Hepatitis C testing practices and prevalence in a high-risk urban ambulatory care setting. *J Viral Hepat.* 2011;18(7):474–81. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01327.x.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Badour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
5. Fallahi P, Di Domenicantonio A, Mazzi V, Santini F, Fabiani S, Sebastiani M, Zignego AL, Ferri C, Antonelli A. Hepatitis C virus and type 1 diabetes. *Clin Ter.* 2013;164(5):e437–44. doi: 10.7417/CT.2013.1624.
6. Tasleem S, Sood GK. Hepatitis C Associated B-cell non-Hodgkin lymphoma: clinical features and the role of antiviral therapy. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):134–9. doi: 10.14218/JCTH.2015.00011.
7. Fallahi P, Ferrari SM, Colaci M, Ruffilli I, Vita R, Azzi A, Ferri C, Antonelli A, Ferrannini E. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes. *Clin Ter.* 2013;164(5):e393–404. doi: 10.7417/CT.2013.1620.
8. Yushchuk ND, Znoyko OO, Dudina KR, Shut'ko SA, Safiullina NK, Belyy PA, Rakhmanova AG, Khubutiya MSh, Yakushechki-na NA. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya gepatita C: metodologiya otsenki i trudnosti rascheta v Rossiyskoy Federatsii [Social and Economic Burden of Hepatitis C: Methodology of Evaluation and Challenges of Estimation in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* [Medical Technologies. Assessment and Choice]. 2012;(4):46–51 (in Russian).
9. Pimenov NN, Chulanov VP, Komarova SV, Karandashova IV, Neverov AD, Mikhaylovskaya GV, Dolgin VA, Lebedeva EB, Pashkina KV, Korshunova GS. Gepatit C v Rossii: epidemiologicheskaya kharakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora [Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2012;(3):4–10 (in Russian).
10. Roblin DW, Smith BD, Weinbaum CM, Sabin ME. HCV screening practices and prevalence in an MCO, 2000–2007. *Am J Manag Care.* 2011;17(8):548–55.



11. Cha YJ, Park Q, Kang ES, Yoo BC, Park KU, Kim JW, Hwang YS, Kim MH. Performance evaluation of the OraQuick hepatitis C virus rapid antibody test. *Ann Lab Med.* 2013;33(3):184–9. doi: 10.3343/alm.2013.33.3.184.

12. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121450. doi: 10.1371/journal.pone.0121450.

13. Parisi MR, Soldini L, Vidoni G, Mabellini C, Belloni T, Brignolo L, Negri S, Schlusnus K, Dorigatti F, Lazzarin A. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol.* 2014;37(4):449–57.

## Epidemiology of hepatitis C in the Moscow Region: data from the Moscow Regional Registry and screening for HCV antibodies

Bogomolov P.O.<sup>1</sup> • Bueverov A.O.<sup>1,2</sup> • Matsievich M.V.<sup>1</sup> • Petrachenkova M.Yu.<sup>1</sup> • Voronkova N.V.<sup>1</sup> • Koblov S.V.<sup>1</sup> • Kokina K.Yu.<sup>1</sup> • Beznosenko V.D.<sup>1</sup> • Fedosova E.V.<sup>1</sup>

**Background:** Epidemiological characteristics of chronic hepatitis C virus (HCV) infection presented in the literature are not representative for the real situation with its incidence and prevalence in the Russian Federation. In the Moscow Region, which is the second largest population in the Russian Federation (7.2 million people), the Moscow Regional Registry of patients with hepatic disorders has been continuously maintained since 2010, as well as screening programs for anti-HCV positive individuals. Analysis of this data allows for generalization of the results obtained to the general population and for description of the prevalence of the infection among adult population of the Russian Federation. **Aim:** To analyze the epidemiological situation with chronic hepatitis C in the Moscow Region. **Materials and methods:** We analyzed data from the Moscow Regional Registry of patients with hepatic disorders as per April 2016, as well as the results of large scale screening of the population of the Moscow Region with oral express test for anti-HCV antibodies (OraQuick HCV Rapid Antibody Test). Based on the registry, we assessed the following parameters of the patient cohort with chronic HCV infection (n = 17 182): age, gender, HCV genotype, grade of liver fibrosis, allele variants of interleukin 28B. Within the large scale screening program among the population of the Moscow Region, 1447 individuals from 6 districts of the region were screened for anti-HCV antibodies. **Results:** As per April 2016, the proportion of patients with chronic viral hepatitis in the Registry was 75.3% (n = 12 938 of 17 182). The vast majority of them (80.3%, or n = 10 393) had chronic hepatitis C, with 84% (n = 8726) of referrals were patients of productive age (from 20 to 50 years). 8.4% (n = 873) of all HCV infected patients had liver cirrhosis. Although the proportion of patients with cirrhosis was negligibly low (< 1.5%)

in patients below 30 years of age, it was progressively increasing with age, with a maximum of 23.8% in those above their 50-es. As far as the HCV genotype distribution is concerned, it was as follows: genotype 1, 54.1% (n = 5622) of patients, genotype 2, 7.2% (n = 747), genotype 3, 38.4% (n = 3990). According to the results of assessment of IL28B genetic polymorphisms (n = 3212), CC rs12979860, which is associated with the most favorable sensitivity to interferon  $\alpha$ , was found in 27.5% (n = 883), CT allele, in 58.4% (n = 1876), and TT in 14.1% (n = 453). Prevalence of HCV infection in the Moscow Region, assessed by the screening program, is 1.38% of adults, or 77 200 anti-HCV positive persons, whereas estimated number of patients with chronic hepatitis C may amount to 54 000 to 61 700. **Conclusion:** HCV infection is the most prevalent among other viral hepatitises in the Moscow Region (80.3%), and the largest numbers of infected individuals are of productive age. Almost three quarters of these patients are referred for medical care at the stage of minimal liver injury, and antiviral therapy can be used on an elective basis. Knowing the proportion of patients with liver cirrhosis (8.4%) allows for planning of the need in emergency treatments. The true prevalence of HCV infection estimated from the results of the screening program is at least 5-fold higher than that in the Registry. This indicates the necessity to upgrade the system of primary assessments. In particular, it seems reasonable to include detection of anti-HCV antibodies into the list of obligatory screening laboratory tests.

**Key words:** chronic hepatitis C, prevalence, Moscow Region, anti-HCV antibodies, screening, oral express test, registry

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696

**Bogomolov Pavel O.** – MD, PhD, Head of Department of Hepatology, Head of the Moscow Regional Hepatology Center<sup>1</sup>

**Bueverov Aleksey O.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Hepatology<sup>1</sup>; Professor, Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy of the Postgraduate Medical Training Faculty<sup>2</sup>; Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center<sup>2</sup>

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 90.

E-mail: hepatology@monikiweb.ru

**Matsievich Mariya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hepatology; Hepatologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Petrachenkova Mariya Yu.** – MD, Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Voronkova Natal'ya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hepatology; Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Koblov Sergey V.** – MD, Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Kokina Kseniya Yu.** – MD, Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Beznosenko Valeriy D.** – MD, Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

**Fedosova Ekaterina V.** – MD, Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department<sup>1</sup>

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

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



# МНОГИЕ ВИДЯТ «ТРУДНОГО» ПАЦИЕНТА, МЫ ВИДИМ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ



На правах рекламы

- ◆ Даклинза® – мощный пангенотипический ингибитор NS5A<sup>1</sup>
- ◆ В комбинации с софосбувиром обеспечивает высокую частоту достижения УВО у пациентов с хроническим гепатитом С
  - ◆ 1 генотип<sup>2</sup>
  - ◆ 3 генотип<sup>3,4</sup>
  - ◆ Цирроз печени (в т.ч. декомпенсированный)<sup>5</sup>
  - ◆ Ко-инфекция ВИЧ/ВГС<sup>6</sup>
  - ◆ После трансплантации печени<sup>5</sup>
- ◆ Более 13 500 пациентов, в том числе «трудных» для излечения, участвовали в клинических исследованиях с применением даклатасвира<sup>7</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Даклинза® 2. Sulkowski et al. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3):211-21. 3. Nelson et al. Hepatology. 2015; 61(4):1127-1135. 4. Leroy et al. Hepatology. 2016; 63(5):1430-1441. 5. Poordad et al. Hepatology. 2016 May; 63(5):1493-505. 6. Wyles et al. N Engl J Med. 2015; 373(8):714-725. 7. Clinical trial database. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed January 6, 2015.

#### Краткая информация о препарате Даклинза®\*

**Даклинза®** Рег. номер: ЛП-003088. **Торговое наименование:** Даклинза®. **МНН:** даклатасвир. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит даклатасвира дигидрохлорид 33,00 мг или 66,00 мг соответственно (в пересчете на даклатасвир 30,00 мг и 60,00 мг). **Механизм действия:** ингибитор неструктурного белка 5A(NS5A). **Показания:** Лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. **Противопоказания:** препарат не должен применяться в виде монотерапии; гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата; в комбинации с мощными индукторами изофермента CYP3A4; при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** Совместное применение препарата Даклинза® с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатасвира, так и действующих веществ других препаратов. **Особые указания:** препарат Даклинза® не должен использоваться в виде монотерапии. В целом в клинических исследованиях значительных различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Описаны случаи тяжелой брадикардии при совместном приеме даклатасвира, софосбувира и амиодарона. Амиодарон может приниматься совместно с даклатасвиром и софосбувиром, только если альтернативная антиаритмическая терапия противопоказана или не переносится (см. Инструкцию). **Лекарственные взаимодействия:** широкий спектр лекарственных взаимодействий (см. Инструкцию). **Способ применения и режим дозирования:** 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. **Побочные действия:** препарат Даклинза® применяется только в составе схем комбинированной терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением софосбувира, асунапревира, лэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов. **Срок годности:** 2 года.

Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, [safety\\_russia@bms.com](mailto:safety_russia@bms.com)

\* Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.



**Bristol-Myers Squibb**



ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9. Тел. +7 495 755 92 67

[www.b-ms.ru](http://www.b-ms.ru) [www.hepatitc.ru](http://www.hepatitc.ru)



# Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции с формированием и тяжестью портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С

Таратина О.В.<sup>1</sup> • Самоходская Л.М.<sup>2</sup> • Краснова Т.Н.<sup>2</sup> • Мухин Н.А.<sup>2</sup>

**Таратина Олеся Валериевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Самоходская Лариса Михайловна** – канд. мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

**Краснова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

**Мухин Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

**Актуальность.** Сегодня большое внимание уделяется поиску генетических факторов, определяющих течение хронического гепатита С. **Цель** – оценить связь полиморфизма генов, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции (*NOS3* 894G/T, *CYBA* 242C/T, *MTHFR* 677C/T) и кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (*AT1R* 1166A/C, *AGT* (-6)G/A и 235M/T), с формированием и нарастанием тяжести синдрома портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С. **Материал и методы.** Сто шестьдесят два больных хроническим гепатитом С и циррозом печени С (114 женщин и 48 мужчин) были разделены на группы: без признаков портальной гипертензии ( $n=98$ ), с синдромом портальной гипертензии в компенсированной ( $n=19$ ) и декомпенсированной ( $n=45$ ) фазе. Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось молекулярно-генетическими методами. **Результаты.** У пациентов с симптомами портальной гипертензии достоверно чаще, чем в группе без портальной гипертензии, встречалось носительство генотипа ТТ гена *CYBA* (отношение шансов (ОШ) ТТ=3,59,  $p=0,031$ ). При сравнении групп пациентов с декомпенсированной портальной гипертензией и без портальной гипертензии различия нарастали (ОШ ТТ=5,46,  $p=0,009$ ). Для остальных генов достоверных различий не обнаружено.

Многофакторный анализ совместного влияния генетических и клиничко-демографических факторов выявил: портальная гипертензия ассоциируется прежде всего с возрастом больных на момент обследования (статистика Вальда  $\chi^2=14,99$ ) и с их индексом массы тела (статистика Вальда  $\chi^2=4,35$ ). После исключения из модели этих общепопуляционных факторов риска развитие портальной гипертензии коррелировало с носительством 235ТТ генотипа гена *CYBA* (статистика Вальда  $\chi^2=6,07$ , ОШ=4,29) и (-6)АА генотипа гена *AGT* (статистика Вальда  $\chi^2=4,73$ , ОШ=4,13) и отсутствием протективного 235ТТ-генотипа гена *AGT* (статистика Вальда  $\chi^2=4,06$ , ОШ=0,33). Аналогичным было сочетанное влияние комбинации исследованных генетических вариантов на декомпенсацию портальной гипертензии. **Заключение.** Развитие и нарастание тяжести синдрома портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С прямо коррелирует с носительством (-6)АА генотипа гена *AGT* и 242ТТ генотипа гена *CYBA* и с отсутствием 235ТТ генотипа гена *AGT*.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, портальная гипертензия, генетический полиморфизм

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712





**Е**жегодно в мире наблюдается рост количества смертей от заболеваний, связанных с хроническим гепатитом С (ХГС), прежде всего от цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака, и, согласно прогнозам, эта тенденция продолжится еще несколько десятилетий [1]. Появление в 2014 г. новых схем терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия совершило революцию в лечении хронической инфекции вируса гепатита С (HCV). Эти схемы показали 92–100% эффективность в клинических исследованиях (в том числе у больных с циррозом печени) и 82–89% – в реальной клинической практике. Кроме того, по сравнению с интерферонотерапией «новые» препараты характеризуются удобством применения (вводятся перорально и более короткими курсами) и лучшей переносимостью [2, 3]. Однако принимая во внимание, что, по оценкам экспертов, в 2013 г. в России двойную интерфероновую терапию получили лишь 0,1% от общего количества HCV-инфицированных [4], или 1% от больных ХГС, стоящих на учете [5], высокая стоимость делает схемы лечения с использованием препаратов прямого противовирусного действия практически недоступными для большинства пациентов.

Темпы нарастания фибротических изменений в печени, формирования цирроза печени и развития его осложнений у больных ХГС очень вариабельны. Быстрому прогрессированию заболевания способствуют особенности вируса (генотип 3 HCV), ряд внешних факторов (злоупотребление алкоголем, коинфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и/или вирусом гепатита В (HBV), иммуносупрессия) и факторы хозяина (мужской пол, более поздний возраст инфицирования, ожирение, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени) [2, 3, 6–8]. В последнее десятилетие большое количество исследований посвящено изучению связи генетических факторов с прогрессированием ХГС [7, 9–18]. Среди генов-кандидатов обсуждались гены цитокинов [7, 10, 18], наследственного гемохроматоза [10], факторов свертывающей системы крови [18–21], окислительного стресса и дисфункции эндотелия [15, 16, 18], ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [17, 18, 22, 23], продукты которых играют роль как в инициации процессов фиброобразования печени, так и в ремоделировании ее сосудов, что приводит к повышению печеночного внутрисосудистого сопротивления и развитию портальной гипертензии [23]. Вместе с тем работы, посвященные

поиску ассоциаций однонуклеотидных замен в генах-кандидатах и развития портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени, единичны [24, 25]. Не опубликовано ни одного исследования комплексного влияния нескольких генов на формирование и тяжесть синдрома портальной гипертензии.

Цель исследования – выявить генотипы и аллельные варианты генов, вовлеченных в развитие эндотелиальной дисфункции (NOS3 894G/T, CYBA 242C/T, MTHFR 677C/T) и кодирующих компоненты РАС (ATRI 1166A/C, AGT (-6)/A и 235M/T), а также их комбинации, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении формирования и нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии у больных ХГС.

## Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное исследование ХГС и цирроза печени в его исходе. *Критериями включения* служили выявление хронической HCV-инфекции, принадлежность пациента к европеоидной расе, а также подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерием исключения* было наличие одного или нескольких дополнительных факторов поражения печени (злоупотребление алкоголем, сочетанная инфекция HBV или ВИЧ, болезнь Вильсона – Коновалова, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит). Диагнозы ХГС и цирроза печени вирусной (С) этиологии были установлены на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных стандартных лабораторных и инструментальных методов, включая вирусологическое исследование (положительные тесты на антитела к HCV и HCV РНК).

Работа выполнена на базах Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России и Научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». К участию в исследовании последовательно привлекались все больные ХГС и циррозом печени вирусной (С) этиологии, поступавшие для клинического или амбулаторного обследования и лечения с ноября 2009 до июня 2014 г., удовлетворяющие критериям включения.



#### Описание медицинского вмешательства

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, доплерографию сосудов печени и нижней полой вены, эзофагогастродуоденоскопию с осмотром слизистых оболочек пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (по показаниям). Для определения стадии фиброза 89 больным выполняли чрескожную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием и полуколичественной оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR, еще 8 больным была проведена эластометрия печени с помощью аппарата FibroScan (Echosens, Франция), у 2 из них данные эластометрии были подтверждены результатами анализа комплекса серологических маркеров фиброза (Фиброактитест). У 42 пациентов стадия фиброза была расценена как F4 по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов без проведения эластометрии и биопсии печени.

#### Участники исследования

В исследование были включены 162 человека: 114 (70,4%) женщин и 48 (29,6%) мужчин в возрасте от 18 лет до 81 года, медиана возраста составила 48 лет (36 и 59 лет соответственно). Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями включения (мужчины чаще злоупотребляли алкоголем или имели коинфекцию ВИЧ или HBV).

#### Выделение ДНК и генотипирование

Выделение геномной ДНК проводили из ЭДТА-стабилизированной периферической венозной крови согласно протоколу с помощью коммерческого набора «ДНК-сорб-Б» (ЦНИИЭ, Россия). Определение полиморфных генотипов генов *NOS3*, *CYBA*, *MTHFR*, *ATRI* и гена *AGT* по локусу (-6)G/A проводилось методом полиморфизма длины рестриктных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции на термоциклере Mastercycler Gradient (Eppendorf, Германия) с помощью описанной в литературе структуры праймеров и соответствующих эндонуклеаз. Визуализацию результатов осуществляли путем электрофореза в 2% агарозном геле с бромистым этидием при 150 В и 290 мА. Размер фрагментов определяли с помощью стандарта размеров длин фрагментов ДНК (Life Technologies, США). Определение аллельных вариантов гена *AGT* по полиморфному сайту 235M/T осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR taqMan) на амплификаторе Rotor-Gene-3000 (Corbett Research, Австралия).

#### Этическая экспертиза

Исследования проводили с согласия обследуемых в соответствии со ст. 32 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (утверждены Верховным Советом РФ от 22.07.1993 № 5487-1 в редакции от 30.12.2008). Комитет по этике при ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России заключил, что данное исследование может считаться непротиворечащим основам медицинской этики. Дополнительных рекомендаций комитет не дал (протокол № 2 от 02 октября 2009 г.).

#### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных пакетов статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2007. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения вычисляли либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям, имеющим количественные значения с нормальным распределением, использовали непарный t-критерий Стьюдента (для равных или неравных дисперсий). Для анализа качественных признаков в таблицах сопряженности 2×2 применялся двусторонний точный критерий Фишера, для таблиц сопряженности другой размерности – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Оценивалось также отношение шансов (ОШ) и строился 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ с применением модели бинарной логистической регрессии. Если ОШ было <1, эффект носительства соответствующего генотипа (аллели) расценивался как протективный; в случаях, когда ОШ >1, влияние наследования полиморфного маркера расценивалось как неблагоприятное. Для расчета одновременного влияния различных сочетаний вариантных генотипов, а также совместного воздействия генетических и клинических факторов на формирование и тяжесть портальной гипертензии у больных ХГС применяли многофакторный анализ методом логистической регрессии. Ошибка первого рода (p-значение) округлялась до трех значащих цифр после запятой. Уровень значимости для проверяемых гипотез был принят равным 0,05. Рассчитывались прогностические ценности положительного



(PPV) и отрицательного (NPV) результатов выявления неблагоприятных генотипов.

## Результаты

Характеристика обследованных больных

Среди 162 обследованных у 93 (59,9%) был диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза по METAVIR, у 69 (42,6%) – цирроз печени в исходе ХГС. Инфицирование происходило в возрасте от 0 (при рождении) до 58 лет; медиана возраста инфицирования была 24 года (от 19 до 35 лет), длительность заболевания от наиболее вероятного фактора риска (а в отсутствие известных факторов риска – от дебюта заболевания) до включения в исследование составляла от 6 месяцев до 53 лет, медиана предполагаемой длительности заболевания – 21 год (от 13 до 30 лет). У 147 (90,7%) пациентов зарегистрирован синдром цитолиза: у 37 (22,8%) отмечена высокая, у 84 (51,9%) – умеренная, у 41 (25,3%) – минимальная степени биохимической активности, в 15 (9,3%) наблюдениях уровень трансаминаз не превышал норму. Признаки снижения синтетической функции печени отмечены в 37 (22,8%) случаях. У 5 (3,1%) пациентов выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, у 36 (22,2%) – криоглобулинемический васкулит. Определение генотипа HCV выполнено 127 больным, которым планировалось проведение противовирусной терапии. При этом преобладал генотип 1 HCV, выявленный у 96 (75,6%) обследованных, генотипы 2 и 3 обнаружены у 14 (11,0%) и у 16 (12,6%) соответственно, в 1 случае имелось инфицирование одновременно двумя генотипами HCV: 2 и 4. Среди 69 больных циррозом печени в 5 (7,2%) наблюдениях признаки портальной гипертензии отсутствовали, расширение диаметра воротной вены более 13 мм зафиксировано у 20 (29%), расширение диаметра селезеночной вены более 8 мм – у 49 (71%), спленомегалия – у 58 (84,1%), варикозное расширение вен пищевода различной степени выраженности – у 28 (40,6%), асцит – у 21 (30,4%) пациента. В табл. 1 приведены клинические, демографические и лабораторные данные групп больных с синдромом портальной гипертензии и без такового. Пациенты с признаками портальной гипертензии были старше, имели более длительный срок инфицирования, для них характерен больший индекс массы тела, у них чаще выявлялся криоглобулинемический васкулит, чем у больных без симптомов портальной гипертензии. Только в группе пациентов с портальной гипертензией зарегистрировано развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Все различия между группами были статистически значимыми

(см. табл. 1). Вместе с тем разница в частотах выявляемых генотипов вируса была статистически незначима, а показатель предполагаемого возраста, в котором происходило инфицирование, имел лишь тенденцию к различию.

Мы подразделили группу пациентов с наличием признаков портальной гипертензии на две подгруппы (табл. 2). В подгруппу компенсированной портальной гипертензии были отнесены 19 человек (27,5% от больных циррозом печени и 11,7% от всех больных с хронической HCV-инфекцией), у которых признаки синдрома выявлялись лишь по данным ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии и ограничивались спленомегалией, расширением вен портальной системы и/или реканализацией пупочной вены. Подгруппу декомпенсированной портальной гипертензии составили 45 пациентов (65,2% от больных циррозом печени и 27,8% от всех больных с хронической HCV-инфекцией), у которых на период госпитализации или в анамнезе были отмечены осложнения синдрома портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода любой степени). В третью подгруппу вошли 98 больных

**Таблица 1.** Сравнительные демографические, клинические и лабораторные характеристики больных хроническим гепатитом С в зависимости от наличия/отсутствия синдрома портальной гипертензии

Признак	Портальная гипертензия		Значение <i>p</i>
	есть	нет	
Пол, <i>n</i> (%):			
мужчины	21 (32,8)	27 (27,6)	0,293 <sup>[1]</sup>
женщины	43 (67,2)	71 (72,4)	
Возраст, годы*	55,3 ± 12,4	42,8 ± 13,6	0 <sup>[3]</sup>
Возраст инфицирования, годы*	28,2 ± 11,9	24,8 ± 12,6	0,098 <sup>[3]</sup>
Длительность инфицирования, годы*	25,8 ± 11,7	18,5 ± 11,9	0 <sup>[3]</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> *	27,6 ± 5,8	24,3 ± 3,9	0 <sup>[3]</sup>
Генотип вируса, <i>n</i> (%):			
1	30 (69,8)	66 (78,6)	0,237 <sup>[2]</sup>
2	8 (18,6)	6 (7,1)	
3	5 (11,6)	11 (13,1)	
2/4	0	1 (1,2)	
Гепатоцеллюлярная карцинома, <i>n</i> (%)	5 (8,6)	0 (0)	0,009 <sup>[1]</sup>
Васкулит, <i>n</i> (%)	23 (39,7)	13 (13,3)	0,001 <sup>[1]</sup>

\* Данные представлены в виде среднего арифметического значения (*M*) и стандартного отклонения ( $\pm$  SD)

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>, *t*-критерия Стьюдента для равных дисперсий – <sup>[3]</sup>

**Таблица 2.** Клиническая характеристика подгрупп обследованных больных хроническим гепатитом С с синдромом портальной гипертензии разной степени тяжести

Характеристика	Пациенты без портальной гипертензии (I)	Значение <i>p</i> (I vs II)	Пациенты с компенсированной портальной гипертензией (II)	Значение <i>p</i> (II vs III)	Пациенты с декомпенсированной портальной гипертензией (III)	Значение <i>p</i> (I vs III)
Количество больных, <i>n</i> (%)	98 (60,5)		19 (11,7)		45 (27,8)	
Мужчины, <i>n</i> (%)	27 (27,6)	0,106 <sup>[1]</sup>	9 (47,4)	0,095 <sup>[1]</sup>	12 (26,7)	0,541 <sup>[1]</sup>
Женщины, <i>n</i> (%)	71 (72,4)		10 (52,6)		33 (73,3)	
Возраст, годы*	42,8 ± 13,6	0,023 <sup>[2]</sup>	50,7 ± 14,2	0,051 <sup>[2]</sup>	57,3 ± 11,1	0 <sup>[2]</sup>
Возраст инфицирования, годы*	24,8 ± 12,6	0,766 <sup>[2]</sup>	25,8 ± 14,2	0,295 <sup>[2]</sup>	29,3 ± 10,7	0,049 <sup>[2]</sup>
Длительность заболевания, годы*	18,5 ± 11,9	0,047 <sup>[2]</sup>	24,5 ± 12,6	0,57 <sup>[2]</sup>	26,4 ± 11,3	0 <sup>[2]</sup>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,3 ± 3,9	0,049 <sup>[2]</sup>	26,3 ± 4,3	0,243 <sup>[2]</sup>	28,1 ± 6,3	0 <sup>[2]</sup>
Гепатоцеллюлярная карцинома, <i>n</i> (%)	0	0,025 <sup>[1]</sup>	2 (15,4)	0,629 <sup>[1]</sup>	3 (6,7)	0,03 <sup>[1]</sup>
Васкулит, <i>n</i> (%)	13 (13,3)	0,006 <sup>[1]</sup>	8 (61,5)	0,574 <sup>[1]</sup>	15 (33,3)	0,007 <sup>[1]</sup>

\* Данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (± SD)

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия χ<sup>2</sup> Пирсона – <sup>[2]</sup>

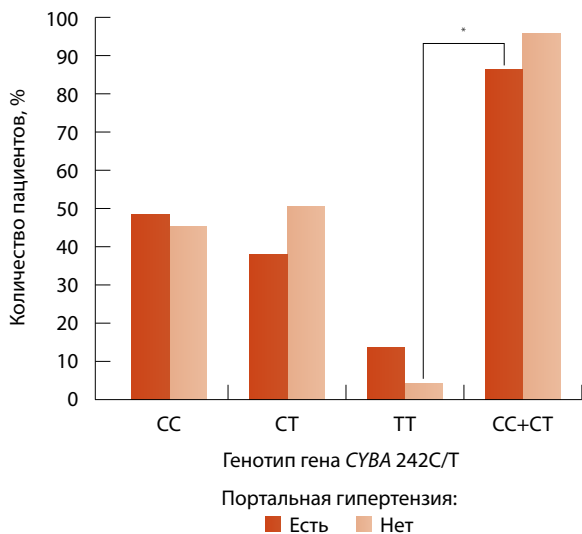
с хронической HCV-инфекцией (60,5% от включенных в исследование), у которых симптомы портальной гипертензии отсутствовали.

#### Основные результаты исследования

Связь полиморфизма исследованных генов с формированием и тяжестью синдрома портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией представлена в табл. 3. В группе больных с хронической HCV-инфекцией с признаками портальной гипертензии достоверно чаще встречалось носительство «мутантного» генотипа TT

гена *CYBA* по сравнению с группой, в которой признаки портальной гипертензии отсутствовали (13,6 и 4,2% соответственно; ОШ TT = 3,59; рис. 1), распределение всех трех возможных генотипов гена *CYBA* в этих группах имело тенденцию к различию (*p* = 0,057), PPV (242TT) = 69,23%, NPV (242TT) = 61,49%. Статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов по полиморфным локусам других генов эндотелиальной дисфункции (*NOS3* 894G/T и *MTHFR* 677C/T), а также генов PAC (*ATRI* 1166A/C, *AGT* (-6)G/A и 235M/T) между пациентами с хронической HCV-инфекцией в зависимости от наличия или отсутствия признаков портальной гипертензии выявлено не было (см. табл. 3).

Различия частот встречаемости вариантных маркеров генов *CYBA*, *NOS3* и *MTHFR* между подгруппами пациентов с компенсированной и декомпенсированной портальной гипертензией не достигли уровня статистической значимости (табл. 4). Исключение составили больные с более редким носительством гетерозиготного варианта GT гена *NOS3* в подгруппе с декомпенсированной портальной гипертензией (35,6 и 61,9% соответственно; ОШ GT = 0,34, *p* = 0,044). По отношению к подгруппе больных без портальной гипертензии, в подгруппе с декомпенсированной портальной гипертензией из всех генов, кодирующих белки, влияющие на функцию эндотелия (*CYBA*, *NOS3* и *MTHFR*), статистически значимыми были



**Рис. 1.** Распределение генотипов полиморфизма 242C/T гена *CYBA* у больных с хронической HCV-инфекцией с синдромом портальной гипертензии и без него; \* *p* = 0,031





**Таблица 3.** Распределение аллелей и генотипов исследованных генов у больных хроническим гепатитом С в зависимости от наличия/отсутствия синдрома портальной гипертензии

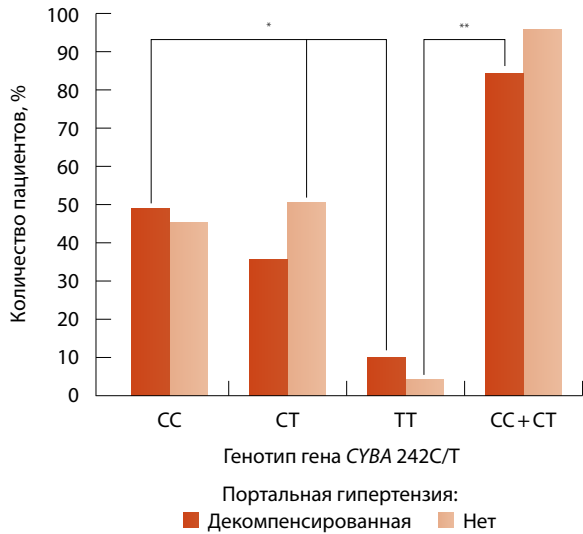
Ген	Аллель/генотип	Портальная гипертензия, n (%)		Значение <i>p</i>	Отношение шансов (95% доверительный интервал)
		есть	нет		
CYBA 242C/T	C	89 (67,4)	134 (70,5)	0,553 <sup>[1]</sup>	0,86 (0,54–1,4)
	T	43 (32,6)	56 (29,5)		1,16 (0,72–1,87)
	CC	32 (48,5)	43 (45,3)	0,057 <sup>[2]</sup>	1,14 (0,61–2,14)
	CT	25 (37,9)	48 (50,5)		0,6 (0,32–1,12)
	TT	9 (13,6)	4 (4,2)		3,59 (1,06–12,21)
	CC+CT	57 (86,4)	91 (95,8)	0,031 <sup>[1]</sup>	0,28 (0,08–0,95)
NOS3 894G/T	G	97 (73,5)	140 (73,7)	0,968 <sup>[1]</sup>	0,99 (0,6–1,64)
	T	35 (26,5)	50 (26,3)		1,01 (0,61–1,67)
	GG	34 (51,5)	54 (56,8)	0,279 <sup>[2]</sup>	0,81 (0,43–1,52)
	GT	29 (43,9)	32 (33,7)		1,54 (0,81–2,95)
	TT	3 (4,6)	9 (9,5)		0,46 (0,12–1,75)
	GG+GT	63 (95,4)	86 (90,5)	0,242 <sup>[1]</sup>	2,2 (0,57–8,45)
MTHFR 677C/T	C	100 (75,8)	138 (71,9)	0,437 <sup>[1]</sup>	1,22 (0,74–2,03)
	T	32 (24,2)	54 (28,1)		0,82 (0,49–1,36)
	CC	37 (56,1)	46 (47,9)	0,56 <sup>[2]</sup>	1,39 (0,74–2,6)
	CT	26 (39,4)	46 (47,9)		0,71 (0,38–1,33)
	TT	3 (4,5)	4 (4,2)		1,1 (0,24–5,06)
	CC+CT	63 (95,5)	92 (95,8)	0,907 <sup>[1]</sup>	0,91 (0,2–4,22)
AGT (-6)G/A	G	71 (53,8)	117 (60,9)	0,2 <sup>[1]</sup>	0,75 (0,48–1,17)
	A	61 (46,2)	75 (39,1)		1,34 (0,86–2,1)
	GG	22 (33,3)	36 (37,5)	0,281 <sup>[2]</sup>	0,83 (0,43–1,6)
	GA	27 (40,9)	45 (46,9)		0,78 (0,42–1,47)
	AA	17 (25,8)	15 (15,6)		1,87 (0,86–4,09)
	GG+GA	49 (74,2)	81 (84,4)	0,112 <sup>[1]</sup>	0,53 (0,24–1,16)
AGT 235M/T	M	70 (53)	90 (47,9)	0,831 <sup>[1]</sup>	1,04 (0,79–1,92)
	T	62 (47)	98 (52,1)		0,96 (0,52–1,27)
	MM	21 (31,8)	25 (26,6)	0,662 <sup>[2]</sup>	1,21 (0,64–2,58)
	MT	28 (42,4)	40 (42,6)		0,78 (0,53–1,88)
	TT	17 (25,8)	29 (30,9)		1,11 (0,38–1,57)
	MM+MT	49 (74,2)	65 (69,1)	0,73 <sup>[1]</sup>	0,9 (0,64–2,6)
ATR1 1166A/C	A	98 (74,2)	145 (75,5)	0,872 <sup>[1]</sup>	0,97 (0,56–1,56)
	C	34 (25,8)	47 (24,5)		1,04 (0,64–1,78)
	AA	38 (57,6)	56 (58,3)	0,566 <sup>[2]</sup>	1,07 (0,51–1,83)
	AC	22 (33,3)	33 (34,4)		0,81 (0,49–1,85)
	CC	6 (9,1)	7 (7,3)		1,56 (0,41–3,97)
	AA+AC	60 (90,9)	89 (92,7)	0,362 <sup>[1]</sup>	0,64 (0,25–2,46)
	AC+CC	28 (42,4)	40 (41,7)	0,799 <sup>[1]</sup>	0,93 (0,55–1,95)

*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>

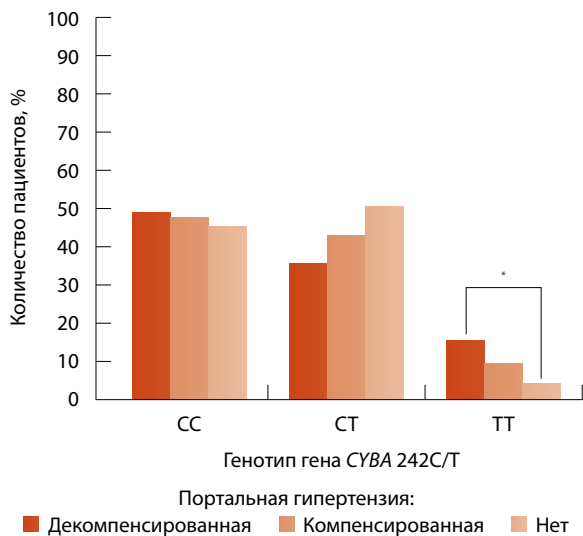
**Таблица 4.** Распределение аллелей и генотипов исследованных генов у больных хроническим гепатитом С с синдромом портальной гипертензии разной степени тяжести

Ген	Аллель/генотип	Пациенты без портальной гипертензии (I), n (%)	Значение <i>p</i> (I vs II)	Пациенты с компенсированной портальной гипертензией (II), n (%)	Значение <i>p</i> (II vs III)	Пациенты с декомпенсированной портальной гипертензией (III), n (%)	Значение <i>p</i> (I vs III)
CYBA 242C/T	C	134 (70,5)	0,85 <sup>[1]</sup>	29 (69,1)	0,786 <sup>[1]</sup>	60 (66,7)	0,444 <sup>[1]</sup>
	T	56 (29,5)		13 (31)		30 (33,3)	
	CC	43 (45,3)	0,558 <sup>[2]</sup>	10 (47,6)	0,745 <sup>[2]</sup>	22 (48,9)	0,019 <sup>[2]</sup>
	CT	48 (50,5)		9 (42,9)		16 (35,6)	
	TT	4 (4,2)		2 (9,5)		7 (15,6)	
	CC+CT	91 (95,8)	0,32 <sup>[1]</sup>	19 (90,5)	0,506 <sup>[1]</sup>	38 (84,4)	0,009 <sup>[1]</sup>
	CT+TT	52 (54,7)	0,845 <sup>[1]</sup>	11 (52,4)	0,923 <sup>[1]</sup>	23 (51,1)	0,721 <sup>[1]</sup>
NOS3 894G/T	G	140 (73,7)	0,541 <sup>[1]</sup>	29 (69)	0,43 <sup>[1]</sup>	68 (75,6)	0,698 <sup>[1]</sup>
	T	50 (26,3)		13 (31)		22 (24,4)	
	GG	54 (56,8)	0,036 <sup>[2]</sup>	8 (38,1)	0,094 <sup>[2]</sup>	26 (57,8)	0,83 <sup>[2]</sup>
	GT	32 (33,7)		13 (61,9)		16 (35,6)	
	TT	9 (9,5)		0		3 (6,7)	
	GG+GT	86 (90,5)	0,142 <sup>[1]</sup>	21 (100)	0,226 <sup>[1]</sup>	42 (93,3)	0,545 <sup>[1]</sup>
	TT+GT	41 (43,2)	0,12 <sup>[1]</sup>	13 (61,9)	0,136 <sup>[1]</sup>	19 (42,2)	0,889 <sup>[1]</sup>
MTHFR 677C/T	C	138 (71,9)	0,714 <sup>[1]</sup>	33 (68,8)	0,188 <sup>[1]</sup>	33 (78,9)	0,223 <sup>[1]</sup>
	T	54 (28,1)		15 (31,3)		19 (21,1)	
	CC	46 (47,9)	0,589 <sup>[2]</sup>	11 (45,8)	0,339 <sup>[2]</sup>	27 (60)	0,413 <sup>[2]</sup>
	CT	46 (47,9)		11 (45,8)		17 (37,8)	
	TT	4 (4,2)		2 (8,3)		1 (2,2)	
	CC+CT	92 (95,8)	0,313 <sup>[1]</sup>	22 (91,7)	0,236 <sup>[1]</sup>	44 (97,8)	0,54 <sup>[1]</sup>
	CT+TT	50 (52,1)	0,98 <sup>[1]</sup>	2 (54,2)	0,26 <sup>[1]</sup>	18 (40)	0,201 <sup>[1]</sup>
AGT (-6)G/A	G	117 (60,9)	0,907 <sup>[1]</sup>	32 (66,7)	0,060 <sup>[1]</sup>	45 (50)	0,128 <sup>[1]</sup>
	A	75 (39,1)		16 (33,3)		45 (50)	
	GG	36 (37,5)	0,761 <sup>[2]</sup>	12 (50)	0,203 <sup>[2]</sup>	13 (28,9)	0,215 <sup>[2]</sup>
	GA	45 (46,9)		8 (33,3)		19 (42,2)	
	AA	15 (15,6)		4 (16,7)		13 (28,9)	
	GG+GA	81 (84,4)	0,700 <sup>[1]</sup>	20 (83,3)	0,262 <sup>[1]</sup>	32 (71,1)	0,081 <sup>[1]</sup>
	GA+AA	60 (62,5)	0,648 <sup>[1]</sup>	12 (50)	0,082 <sup>[1]</sup>	32 (71,1)	0,441 <sup>[1]</sup>
AGT 235M/T	M	90 (47,9)	0,927 <sup>[1]</sup>	22 (52,4)	0,919 <sup>[1]</sup>	48 (53,3)	0,729 <sup>[1]</sup>
	T	98 (52,1)		20 (47,6)		42 (46,7)	
	MM	25 (26,6)	0,890 <sup>[2]</sup>	8 (38,1)	0,463 <sup>[2]</sup>	14 (31,1)	0,761 <sup>[2]</sup>
	MT	40 (42,6)		6 (28,6)		20 (44,4)	
	TT	29 (30,9)		7 (33,3)		11 (24,4)	
	MM+MT	65 (69,1)	0,677 <sup>[1]</sup>	14 (66,7)	0,450 <sup>[1]</sup>	34 (75,6)	0,484 <sup>[1]</sup>
	MT+TT	69 (73,4)	0,92 <sup>[1]</sup>	13 (61,9)	0,575 <sup>[1]</sup>	31 (68,9)	0,975 <sup>[1]</sup>
ATR1 1166A/C	A	145 (75,5)	0,927 <sup>[1]</sup>	32 (76,2)	0,727 <sup>[1]</sup>	66 (73,3)	0,729 <sup>[1]</sup>
	C	47 (24,5)		10 (23,8)		24 (26,7)	
	AA	56 (58,3)	0,890 <sup>[2]</sup>	12 (57,1)	0,655 <sup>[2]</sup>	26 (57,8)	0,761 <sup>[2]</sup>
	AC	33 (34,4)		8 (38,1)		14 (31,1)	
	CC	7 (7,3)		1 (4,8)		5 (11,1)	
	AA+AC	89 (92,7)	0,677 <sup>[1]</sup>	20 (95,2)	0,403 <sup>[1]</sup>	40 (88,9)	0,484 <sup>[1]</sup>
	AC+CC	40 (41,7)	0,92 <sup>[1]</sup>	32 (66,7)	0,961 <sup>[1]</sup>	19 (42,2)	0,975 <sup>[1]</sup>

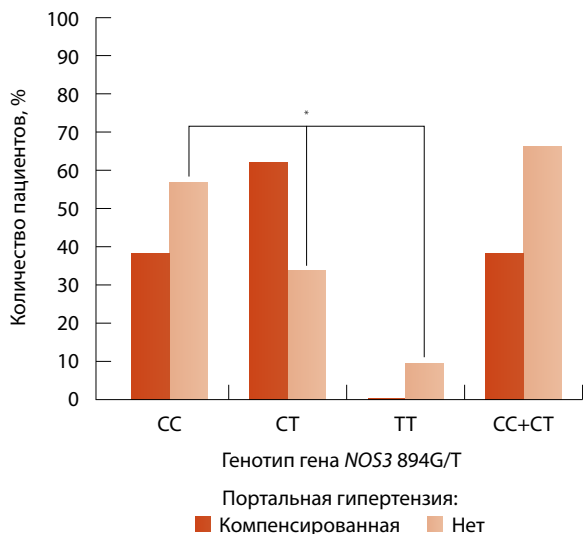
*p*-значение вычислялось для двустороннего критерия Фишера – <sup>[1]</sup>, критерия  $\chi^2$  Пирсона – <sup>[2]</sup>



**Рис. 2.** Распределение генотипов полиморфизма 242С/Т гена CYBA у больных с хронической HCV-инфекцией с декомпенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии; \* $p=0,019$ ; \*\* $p=0,009$



**Рис. 3.** Распределение генотипов гена CYBA в ряду изменения тяжести синдрома портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией; \* $p=0,019$



**Рис. 4.** Распределение генотипов полиморфизма 894G/Т гена NOS3 у больных с компенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии;  $p=0,036$

только различия в распределении генотипов гена CYBA (рис. 2): в группе с декомпенсированной портальной гипертензией чаще встречалось носительство генотипа TT и реже – генотипов CC и CT (15,6 и 4,2% соответственно; ОШ TT=5,46), при объединении носителей CC и CT генотипов в одну подгруппу достоверность различий возрастала ( $p=0,009$ , ОШ TT=4,19 [95% ДИ 1,016–15,16]; PPV (242TT)=63,64%; NPV (242TT)=70,54%). По мере нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии наблюдалось увеличение доли мутантных T-аллели и TT генотипа гена CYBA (рис. 3), при этом различия были статистически значимыми при сравнении крайних групп (с декомпенсированной портальной гипертензией и без синдрома портальной гипертензии). Для других полиморфных генов эндотелиальной дисфункции подобной тенденции не наблюдалось (см. табл. 4).

При сравнении распределения аллелей и генотипов полиморфных генов эндотелиальной дисфункции в группах больных хронической HCV-инфекцией с компенсированной портальной гипертензией и без этого синдрома (см. табл. 4) статистически значимыми оказались различия только в случае полиморфизма 894G/Т гена NOS3: в группе компенсированной портальной гипертензии чаще встречались носители гетерозиготного генотипа GT (61,9 и 33,7% соответственно,  $p=0,045$ ; ОШ GT=3,2 [95% ДИ 1,21–8,44]) и реже – генотипов GG и TT, уровень достоверности различий распределения всех трех генотипов:  $p=0,036$  (рис. 4). Распределение полиморфных вариантов генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) по локусу 677C/Т в группах больных ХГС с компенсированной, декомпенсированной портальной гипертензией и без нее не имело статистически значимых различий (см. табл. 4). В подгруппе пациентов с декомпенсированной портальной гипертензией по сравнению с больными с компенсированной фазой синдрома наблюдалась тенденция к более частому выявлению минорной аллели (-6)A (50 и 33,3% соответственно,  $p=0,06$ ) и меньшей распространенности генотипа (-6)GG (28,9 и 50%,  $p=0,082$ ) гена AGT. Различия в распределении полиморфных маркеров гена AGT по локусу 235M/Т гена AGT и гена ATR1 по локусу 1166A/С в группах с компенсированной и декомпенсированной портальной гипертензией не были статистически значимыми. Недостоверными были и различия в распределении аллелей и генотипов генов PAC при попарном сравнении групп как с компенсированной, так и с декомпенсированной

**Таблица 5.** Вклад клинико-демографических и генетических факторов в формирование портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С

Параметр	Прогностический фактор				
	негативный				протективный
	возраст	индекс массы тела	AGT (-6)AA	CYBA 242TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	14,99	4,35	3,73	3,08	0,84
<i>p</i> для статистики Вальда	0	0	0,053	0,079	0,359
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	1,06 (1,03–1,1)	1,1 (1–1,2)	3,47 (0,97–12,41)	3,71 (0,85–16,2)	0,58 (0,18–1,89)
Уровень значимости	←—————→				
<i>p</i> для модели	0,000				

портальной гипертензией с группой больных с хронической HCV-инфекцией без признаков синдрома (см. табл. 4).

При многофакторном анализе совместного влияния генетических и клинико-демографических факторов на формирование синдрома портальной гипертензии статистически значимым было только негативное влияние показателей индекса массы тела больных и их возраста на момент последнего обследования (табл. 5). Эффект обоих клинических факторов на формирование предрасположенности к развитию портальной гипертензии превышал влияние полиморфизма исследованных генов, делая его статистически незначимым.

**Таблица 6.** Эффект генетического полиморфизма на формирование синдрома портальной гипертензии после исключения общепопуляционных факторов риска

Параметр	Прогностический фактор					
	негативный			протективный		
	AGT (-6)AA	CYBA 242TT	ATRI 1166CC	MTHFR 677TT	NOS3 894TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	6,07	4,73	0,33	0	0,56	4,06
<i>p</i> для статистики Вальда	0,014	0,03	0,567	0,985	0,454	0,044
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	4,29 (1,33–13,77)	4,13 (1,14–14,99)	1,41 (0,43–4,66)	0,98 (0,19–5,09)	0,59 (0,15–2,37)	0,33 (0,11–0,98)
Уровень значимости	←—————→					
<i>p</i> для модели	0,036					

При исключении из модели логистической регрессии общепопуляционных факторов риска развития портальной гипертензии (возраста и индекса массы тела) проявился эффект полиморфизма исследованных генов (табл. 6). Наиболее весомым генетическим маркером формирования портальной гипертензии служил (-6)AA генотип гена AGT (статистика Вальда  $\chi^2 = 6,07$ ). Однонаправленный с ним, но менее выраженный эффект оказывало носительство мутантного 242TT-генотипа гена CYBA (статистика Вальда  $\chi^2 = 4,73$ ). Наследование TT-генотипа полиморфизма 235M/T гена AGT снижало вероятность формирования синдрома портальной гипертензии, статистическая значимость полученной модели логистической регрессии:  $p = 0,036$ . Комбинация исследованных генов оказывала аналогичное сочетанное влияние на декомпенсацию портальной гипертензии у больных с хронической HCV-инфекцией (табл. 7).

## Обсуждение

Формирование цирроза печени определяется как прогрессирующим фиброзом ее ткани, так и ремоделированием ее сосудов, приводящим к повышению печеночного внутрисосудистого сопротивления и развитию портальной гипертензии. Эти процессы идут параллельно, взаимно усугубляя друг друга. Ассоциации комбинаций полиморфных генетических маркеров у больных ХГС с течением и прогнозом болезни изучались лишь в немногих работах [10, 12, 18, 22, 26, 27], еще реже учитывался вклад клинических данных, а комплексный анализ связи клинических и генетических факторов с развитием портальной гипертензии до сих пор не проводился.





**Таблица 7.** Эффект генетического полиморфизма на декомпенсацию синдрома портальной гипертензии после исключения общепопуляционных факторов риска

Параметр	Прогностический фактор					
	негативный			протективный		
	AGT (-6)AA	CYBA 242 TT	ATRI 1166CC	NOS3 894TT	MTHFR 677TT	AGT 235TT
Статистика Вальда	7,87	5,46	1,18	0,05	1,2	5,73
<i>p</i> для статистики Вальда	0,005	0,019	0,277	0,821	0,272	0,017
Стандартизованное отношение шансов (95% доверительный интервал)	7,08 (1,78–28,09)	4,36 (1,26–15,15)	1,96 (0,58–6,64)	1,18 (0,28–4,88)	0,26 (0,02–2,94)	0,19 (0,05–0,75)
Уровень значимости	←			→		
<i>p</i> для модели	0,01					

Наблюдающаяся при повреждении печени гиперпродукция реактивных форм кислорода ассоциируется с развитием синусоидальной эндотелиальной дисфункции – снижением образования и биодоступности монооксида азота (NO) в паренхиме печени [28]. Эта связь реализована через фермент NADPH-оксидазу, состоящий из нескольких субъединиц. Субъединица p22-phox, кодируемая геном *CYBA*, необходима для ферментативной активности NADPH-оксидазы. Механизм, лежащий в основе выявленной ассоциации носительства TT-генотипа с формированием у больных ХГС портальной гипертензии, не ясен. В предыдущих публикациях мы показали, что по сравнению со здоровыми донорами в группе больных хронической HCV-инфекцией TT-генотип гена *CYBA* встречался реже, у носителей T-аллели и TT-генотипа чаще формировался цирроз печени и отмечалась более высокая скорость прогрессирования фиброза печени [16]. Под влиянием этого полиморфизма снижается образование реактивных форм кислорода, что может влиять на апоптоз или экспрессию генов, в результате происходит ремоделирование внутрипеченочных сосудов и развитие фиброза печени. Как бы то ни было, эффект 242TT генотипа гена *CYBA* на прогноз у больных ХГС можно считать негативным, поскольку имеется корреляция носительства этого генотипа с формированием портальной гипертензии (ОШ TT = 3,59), при этом в ряду нарастания тяжести симптомов портальной гипертензии (ОШ TT = 5,46) доли мутантных T-аллели и TT-генотипа гена *CYBA* увеличиваются.

Носительство аллели 894T гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу (eNOS),

ассоциировано с нарушением работы фермента и, как следствие, со снижением концентрации NO в плазме. При индуцированном фиброзе печени отмечено и снижение активности eNOS по сравнению с контрольной группой [29]. В исследовании Y.Q. Cheng и соавт. частота 894T-аллели и GT-генотипа была драматически выше в группе больных циррозом печени и с портальной гипертензией в исходе хронического гепатита В по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали вывод о наличии связи полиморфизма 894G/T с развитием портальной гипертензии [24]. В работе J. Petrtyl и соавт. распределение генотипов функционально значимых вариантов eNOS (E298D, 4a/b, T786C) у пациентов с циррозом не отличалось от таковых в контрольной группе [30]. A. Mantaka и соавт. обнаружили, что носительство T-аллели полиморфизма 894G/T гена *NOS3* значимо чаще встречалось в группе больных первичным билиарным циррозом, чем в контрольной группе здоровых доноров [31]. По результатам нашего исследования распределение генотипов и аллелей полиморфизма 894G/T гена *NOS3* статистически не различалось в группах обследуемых больных в зависимости от наличия или отсутствия признаков портальной гипертензии. Наши данные расходятся с результатами А.П. Щёковой и соавт., согласно которым аллель 894T выявлялась чаще, чем в «общей популяции» (24%) и группе сравнения (27%) как у больных ХГС (40%), так и при циррозе печени вирусной (С) этиологии (50%), в основном за счет гетерозиготного носительства [15]. Различия с группой сравнения при этом не были статистически значимыми, а численность групп была невелика. Данных о достоверности различий частот



генотипов и аллелей полиморфизма 894G/T гена *NOS3* в группах больных ХГС и циррозом печени вирусной (С) этиологии в публикации А.П. Щёковой и соавт. не приведено [15].

Полиморфизм 677C/T гена *MTHFR* – одного из ключевых ферментов метаболизма гомоцистеина, избыток которого вызывает окислительное повреждение эндотелия и способствует развитию его дисфункции, – опосредует образование менее активного варианта фермента и недостаточную элиминацию гомоцистеина из кровотока. В работе L.E. Adinolfi и соавт. было показано, что у больных ХГС уровень гипергомоцистеинемии и полиморфизм 677C/T гена *MTHFR* ассоциируются с высокой частотой и выраженностью стеатоза и фиброза печени (риск развития F3–F4 стадий фиброза был в 6 раз выше у носителей СТ-генотипа и в 20 раз выше у носителей ТТ-генотипа) [32]. В более позднем исследовании Р. Toniutto и соавт., проведенном на небольшой группе пациентов с рецидивом ХГС после перенесенной трансплантации печени, носительство ТТ-генотипа *MTHFR* в сочетании с возрастом донора печеночного трансплантата старше 45 лет ассоциировалось с более высоким риском быстрого прогрессирования фиброза, но не с развитием стеатоза донорской печени [21]. В нашей работе ассоциация полиморфизма гена *MTHFR* с формированием и декомпенсацией синдрома портальной гипертензии не установлена, публикации других авторов о результатах подобных исследований отсутствуют.

В развитии цирроза печени большое значение имеют процессы активации локальной тканевой РАС, все ключевые компоненты которой при ХГС экспрессируются в поврежденной печени. Повышение концентрации ангиотензина II в печеночной ткани приводит к фиброгенезу [33], генетическое же или фармакологическое блокирование РАС замедляет фиброгенез в печени и remodelирование ее сосудов.

Замена гуанина на аденин в промоторном участке гена ангиотензиногена (полиморфизм (-6)A/GAGT) повышает уровень его экспрессии: у носителей AA генотипа отмечается повышение транскрипции гена *AGT* и хронический подъем базальной концентрации ангиотензина II [34]. В нескольких работах была показана связь наследования 6AA генотипа с развитием более тяжелых стадий фиброза печени у больных ХГС [22], с более высокой скоростью развития фиброза печени у больных ХГС [17] и с более частым формированием цирроза печени при хроническом гепатите В [35], чем у пациентов

с (-6)GA- и (-6)GG-генотипами. Публикаций, посвященных изучению влияния полиморфизма (-6)G/A гена ангиотензиногена на развитие синдрома портальной гипертензии, мы не встретили. В нашем исследовании значимых корреляций носительства AA генотипа гена *AGT* с развитием и декомпенсацией синдрома портальной гипертензии обнаружено не было. По данным П.П. Огурцова и соавт., у гомозиготных носителей аллели М в 235 положении гена *AGT* достоверно чаще встречалась атака острого алкогольного гепатита и более выраженная и прогрессирующая гипербилирубинемия, чем у носителей ТТ генотипа, но не было установлено связи этого полиморфизма с формированием цирроза печени [36]. Ранее нами получены доказательства того, что носители 235Т-аллели (генотипы МТ и ТТ) достоверно чаще встречаются в группе с быстрым фиброзом, а носительство «дикого» гомозиготного генотипа ММ можно считать благоприятным прогностическим фактором и маркером медленного прогрессирования фиброза у больных ХГС [17]. Это противоречит данным Е.Н. Forrest и соавт., которые не обнаружили различий в распределении аллельных вариантов гена *AGT* по локусам 235М/Т и (-6)G/A, как и полиморфизма гена *ATRI* 1166A/C у больных ХГС с различной тяжестью фиброза печени, предположительно, из-за отсутствия учета длительности инфицирования [37]. В настоящей работе многофакторный анализ выявил протективный эффект наследования ТТ-генотипа гена *AGT* по локусу 235М/Т в отношении формирования и нарастания тяжести синдрома портальной гипертензии у больных ХГС, который не проявился при однофакторном анализе.

Мы не нашли взаимосвязи полиморфизма 1166A/C гена *ATRI* с развитием и тяжестью синдрома портальной гипертензии у больных ХГС. Других работ, изучавших связь этого полиморфизма с формированием портальной гипертензии, не опубликовано, но в ряде исследований показано отсутствие подобных ассоциаций как с тяжестью фиброза у больных ХГС [37], так и с темпом прогрессирования фиброза у таких больных [17].

## Заключение

Многофакторный анализ совместного влияния генетических и клиничко-демографических факторов на формирование портальной гипертензии выявил, что данный синдром ассоциируется прежде всего с возрастом больных на момент обследования и с индексом массы тела – их вклад значительно превышал эффект остальных факторов,



включая генетические. После исключения из модели этих общепопуляционных показателей развитие портальной гипертензии коррелировало с носительством генотипа ТТ гена *CYBA* и генотипа АА гена *AGT* по локусу (-6)G/A и отсутствием протективного ТТ-генотипа гена *AGT* в положении 235. При ранжировании эффекта наблюдения изученных генотипов на формирование синдрома портальной гипертензии наиболее

значимым был вклад полиморфизма (-6)G/A гена *AGT*, далее следовали полиморфизм 235M/T гена *AGT* и 242C/T гена *CYBA*.

Мы предполагаем, что для создания шкалы прогноза риска развития и декомпенсации портальной гипертензии необходимы дальнейшие исследования на больших выборках больных с этим синдромом и с известной давностью инфицирования. ☺

#### Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

## Литература

- World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. April 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
- AASLD-IDSА. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. Available from: <http://hcvguidelines.org/printpdf/84>
- Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, Schreter I, Baatarkhuu O, Acharya S, Aho I, Anand AC, Andersson MI, Arndt V, Arkkila P, Barclay K, Bessone F, Blach S, Blokhina N, Brunton CR, Choudhuri G, Cisneros L, Croes EA, Dahgwahdorj YA, Dalgard O, Daruich JR, Dashdorj NR, Davaadorj D, de Knecht RJ, de Vree M, Estes C, Flisiak R, Gane E, Gower E, Halota W, Henderson C, Hoffmann P, Hornell J, Houlihan D, Hrusovsky S, Jarcuska P, Kershenobich D, Kostrzewska K, Kristian P, Leshno M, Lurie Y, Mahomed A, Mamonova N, Mendez-Sanchez N, Norris S, Nurmukhametova E, Nymadawa P, Oltman M, Oyumbileg J, Oyunsuren T, Papatheodoridis G, Pimenov N, Prabdi-Sing N, Prins M, Radke S, Rakhmanova A, Razavi-Shearer K, Reesink HW, Ridruejo E, Safadi R, Sagalova O, Sanchez Avila JF, Sanduijav R, Saraswat V, Seguin-Devaux C, Shah SR, Shestakova I, Shevaldin A, Shibolet O, Silva MO, Sokolov S, Sonderup M, Souliotis K, Spearman CW, Staub T, Stedman C, Strebkova EA, Struck D, Sypsa V, Tomasiewicz K, Undram L, van der Meer AJ, van Santen D, Veldhuijzen I, Villamil FG, Willems S, Zuckerman E, Zuure FR, Puri P, Razavi H. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 1:26–45. doi: 10.1111/jvh.12351.
- Ющук НД, Знойко ОО, Якушечкина НА, Дудина КР, Шутько СА, Козина АН, Сафиуллина НХ, Федосеева НВ, Белый ПА, Луговских ЕА, Рахманова АГ, Хубутия МШ, Пименов НН, Чуланов ВП, Чесноков ЕВ, Огарев ВВ. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;69(2):18–33.
- Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013;23(2):41–70.
- Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):13–27. doi: 10.1055/s-2006-960168.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
- Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
- Самоходская ЛМ, Игнатова ТМ, Абдуллаев СМ, Краснова ТН, Некрасова ТП, Мухин НА, Ткачук ВА. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007;17(2):50–6.
- Семенова НА, Рязанцева НВ, Новицкий ВВ, Бычков ВА, Чечина ОЕ. Роль полиморфизма гена IL6 – 174C/G в развитии хронической HCV-инфекции. Бюллетень сибирской медицины. 2010;(5):93–7.
- Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int.* 2011;31(4):443–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x.
- do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bahra M, Trautwein C, Neuhaus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the progression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
- Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymorphisms and the risk of liver disease progression in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32(4):665–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x.
- Щёктова АП, Кривцов АВ, Булатова ИА, Загородских ЕБ. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. Современные проблемы науки и образования. 2012;(2). Доступно на: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6047>
- Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Полиморфизм генов дисфункции эндотелия и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. Терапевтический архив. 2014;86(4):45–51.
- Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Значение полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(2):69–77.
- Самоходская ЛМ, Старостина ЕЕ, Яровая ЕБ, Краснова ТН, Мухин НА, Ткачук ВА, Садовничий ВА. Математическая модель прогноза скорости фиброза печени у больных с хроническим гепатитом С на основе комбинаций геномных маркеров. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(6):651–61.
- Fernández-Miranda C, Manzano ML, Fernández I, López-Alonso G, Gómez P, Ayala R, Lora D, Castellano G. Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc).* 2011;136(2):45–9. doi: 10.1016/j.medcli.2010.05.024.
- Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G, Cimmino A, D'Antò M, Capasso R, Zappia V, Ruggiero G. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis



- in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2005;41(5):995–1003.
21. Toniutto P, Fabris C, Falletti E, Cusigh A, Fontanini E, Bitetto D, Fornasiere E, Minisini R, De Feo T, Marangoni F, Pirisi M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int*. 2008;28(2):257–63. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01591.x.
22. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
23. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Сагинова ЕА, Мухин НА, Квачук ВА. Роль структурного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании фиброза печени при хроническом гепатите С. В: Варфоломеев СД, ред. Постгеномные исследования и технологии: монография. М.: МАКС Пресс; 2011. с. 347–76.
24. Cheng YQ, Lin JS, Wang WQ, Xiong P, Jiang XD. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005;13(5):366–9.
25. Sookoian S, Castaño G, García SI, Viudez P, González C, Pirola CJ. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):636–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41168.x.
26. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fattovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
27. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1244–52. e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
28. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1707–17. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1707.
29. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res*. 2011;167(1):96–112. doi: 10.1016/j.jss.2009.10.006.
30. Petrtyl J, Dvorak K, Jachymova M, Vitek L, Lenicek M, Urbanek P, Linhart A, Jansa P, Bruha R. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):592–601. doi: 10.3109/00365521.2013.773459.
31. Mantaka A, Goulielmos GN, Koulentaki M, Tsagournis O, Voumvouraki A, Kouroumalis EA. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin. *Hum Immunol*. 2012;73(8):829–35. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.003.
32. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:52–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02597.x.
33. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
34. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
35. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1488–91. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04527.x.
36. Огурцов ПП, Котов АВ, Гармаш ИВ, Русакова ОС, Мазурчик НВ, Гушин АЕ, Тарасенко ЕВ, Моисеев ВС. Генетический полиморфизм ангиотензиногена, алкоголизм и алкогольный цирроз печени у человека. *Вопросы наркологии*. 2006;(5):26–31.
37. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2005;12(5):519–24. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x.

## References

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. April 2016. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>.
2. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
3. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2016. Available from: <http://hcvguidelines.org/printpdf/84>.
4. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, Schreter I, Baatarkhuu O, Acharya S, Aho I, Anand AC, Andersson MI, Aréndt V, Arkkila P, Barclay K, Bessone F, Blach S, Blokhina N, Brunton CR, Choudhuri G, Cisneros L, Croes EA, Dahgwaahdorj YA, Dalgard O, Daruich JR, Dashdorj NR, Davaadorj D, de Knecht RJ, de Vree M, Estes C, Flisiak R, Gane E, Gower E, Halota W, Henderson C, Hoffmann P, Hornell J, Houlihan D, Hrusovsky S, Jarcuska P, Kershenobich D, Kostrzewska K, Kristian P, Leshno M, Lurie Y, Mahomed A, Mamonova N, Mendez-Sanchez N, Norris S, Nurmukhametova E, Nymadawa P, Oltman M, Oyumbileg J, Oyunsuren T, Papatheodoridis G, Pimenov N, Prabdial-Sing N, Prins M, Radke S, Rakhmanova A, Razavi-Shearer K, Reesink HW, Ridruejo E, Safadi R, Sagalova O, Sanchez Avila JF, Sanduijav R, Saraswat V, Seguin-Devaux C, Shah SR, Shestakova I, Shevaldin A, Shibolet O, Silva MO, Sokolov S, Sonderup M, Souliotis K, Spearman CW, Staub T, Stedman C, Strebkova EA, Struck D, Sybsa V, Tomasiewicz K, Undram L, van der Meer AJ, van Santen D, Veldhuijzen I, Villamil FG, Willemsse S, Zuckerman E, Zuure FR, Puri P, Razavi H. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2. *J Viral Hepat*. 2015;22 Suppl 1:26–45. doi: 10.1111/jvh.12351.
5. Yushchuk ND, Znoyko OO, Yakushechkina NA, Dudina KR, Shut'ko SA, Kozina AN, Safiullina NK, Fedoseeva NV, Bely PA, Lugovskikh EA, Rakhmanova AG, Khubutiya MSh, Pimenov NN, Chulanov VP, Chesnokov EV, Ogarev VV. Otsenka sotsial'no-ekonomicheskogo bremeni gepatita S v Rossiyskoy Federatsii [Assessment of the Socio-Economic Burden of Hepatitis C in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i vaksinooprofilaktika [Epidemiology & Vaccinal Prevention]*. 2013;69(2):18–33 (in Russian).
6. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom S [Hepatitis C diagnostics and treatment guidelines in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepa-*





- tologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2013;23(2):41–70 (in Russian).
7. Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vidaud M, Marcellin P. Genetics, genomics, and proteomics: implications for the diagnosis and the treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):13–27. doi: 10.1055/s-2006-960168.
  8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–32. doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
  9. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37(3):493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
  10. Samokhodskaya LM, Ignatova TM, Abdul-laeV SM, Krasnova TN, Nekrasova TP, Mukhin NA, Tkachuk VA. Prognosticheskoe znachenie kombinatsii allelnykh variantov genov tsi-tokinov i gemokhromatoza u bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Prognostic value of combination of allelic variants of cytokine and hemochromatosis genes in patients with chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2007;17(2):50–6 (in Russian).
  11. Semenova NA, Ryazantseva NV, Novitskiy VV, Bychkov VA, Chechina OE. Rol' polimorfizma gena IL6 – 174C/G v razvitií khronicheskoy HCV-infektsii [Role of IL6 – 174C/G gene polymorphism in development of chronic HCV infection]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2010;(5):93–7 (in Russian).
  12. Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int.* 2011;31(4):443–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02449.x.
  13. do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bahra M, Trautwein C, Neuhaus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the progression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl.* 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
  14. Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymorphisms and the risk of liver disease progression in patients with advanced fibrosis due to chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012;32(4):665–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02686.x.
  15. Shchekotova AP, Krivtsov AV, Bulatova IA, Zagorodskikh EB. Endotelial'naya disfunktsiya i polimorfizm gena endotelial'noy sintazy azota (NOS3) pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni [Endothelial dysfunction and polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in chronic hepatic diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2012;(2). Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=6047> (in Russian).
  16. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Polimorfizm genov disfunktsii endoteliya i skorost' progressirovaniya fibroza pecheni pri khronicheskoy gepatite S [Endothelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2014;86(4):45–51 (in Russian).
  17. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Znachenie polimorfizma genov reninangiotenzinoy sistema v progressirovanií fibroza pecheni u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [Polymorphism of renin – angiotensin system genes in progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014;24(2):69–77 (in Russian).
  18. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Yarova-ya EB, Krasnova TN, Mukhin NA, Tkachuk VA, Sadovnichiy VA. Matematicheskaya model' prognoza skorosti fibroza pecheni u bol'nykh s khronicheskim gepatitom C na osnove kombinatsiy genomnykh markerov [Mathematic model for prediction of liver fibrosis progression rate in patients with chronic hepatitis C based on combination of genomic markers]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Herald of the Russian Academy of Sciences]. 2015;70(6):651–61 (in Russian).
  19. Fernández-Miranda C, Manzano ML, Fernández I, López-Alonso G, Gómez P, Ayala R, Lora D, Castellano G. Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *Med Clin (Barc).* 2011;136(2):45–9. doi: 10.1016/j.medcli.2010.05.024.
  20. Adinolfi LE, Ingrassio D, Cesaro G, Cimmino A, D'Antò M, Capasso R, Zappia V, Ruggiero G. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2005;41(5):995–1003.
  21. Toniutto P, Fabris C, Falletti E, Cussigh A, Fontanini E, Bitetto D, Fornasiero E, Minisini R, De Feo T, Marangoni F, Pirisi M. Metylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28(2):257–63. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01591.x.
  22. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
  23. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Saginova EA, Mukhin NA, Tkachuk VA. Rol' strukturnogo polimorfizma genov renin-angiotenzinoy sistema i endotelial'noy disfunktsii v progressirovanií fibroza pecheni pri khronicheskoy gepatite C [The role of structural polymorphism of genes of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction in the liver fibrosis progression in chronic hepatitis C]. In: Varfolomeev SD, editor. *Postgenomnye issledovaniya i tekhnologii: monografiya* [Post-genomic research and technologies: Monograph]. Moscow: MAKS Press; 2011. p. 347–76 (in Russian).
  24. Cheng YQ, Lin JS, Wang WQ, Xiong P, Jiang XD. A study of the association of iNOS and eNOS gene polymorphism with portal hypertension in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2005;13(5):366–9.
  25. Sookoian S, Castaño G, García SI, Viudez P, González C, Pirola CJ. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):636–42. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41168.x.
  26. Marcolongo M, Young B, Dal Pero F, Fatovich G, Peraro L, Guido M, Sebastiani G, Palù G, Alberti A. A seven-gene signature (cirrhosis risk score) predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;50(4):1038–44. doi: 10.1002/hep.23111.
  27. Patin E, Kutalik Z, Guernon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, Munteanu M, Bousquet L, Argiro L, Halfon P, Boland A, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Hirsch H, Martinetti G, Suppiah V, Stewart G, Booth DR, George J, Casanova JL, Bréchet C, Rice CM, Talal AH, Jacobson IM, Bourlière M, Theodorou I, Poynard T, Negro F, Pol S, Bochud PY, Abel L; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group; International Hepatitis C Genetics Consortium; French ANRS HC EP 26 Genoscan Study Group. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1244–52. e1–12. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.097.
  28. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2013;19(11):1707–17. doi: 10.3748/wjg.v19.i11.1707.



29. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res.* 2011;167(1):96–112. doi: 10.1016/j.jss.2009.10.006.
30. Petryl J, Dvorak K, Jachymova M, Vitek L, Lenicek M, Urbanek P, Linhart A, Jansa P, Bruha R. Functional variants of eNOS and iNOS genes have no relationship to the portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):592–601. doi: 10.3109/00365521.2013.773459.
31. Mantaka A, Goulielmos GN, Koulentaki M, Tsagournis O, Voumvouraki A, Kouroumalis EA. Polymorphisms of genes related to endothelial cells are associated with primary biliary cirrhosis patients of Cretan origin. *Hum Immunol.* 2012;73(8):829–35. doi: 10.1016/j.humimm.2012.05.003.
32. Adinolfi LE, Durante-Mangoni E, Zampino R, Ruggiero G. Review article: hepatitis C virus-associated steatosis – pathogenic mechanisms and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 2:52–5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02597.x.
33. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Brenner DA. Liver fibrogenesis: a new role for the renin-angiotensin system. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7(9–10):1346–55. doi: 10.1089/ars.2005.7.1346.
34. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(6):637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
35. Xiao F, Wei H, Song S, Li G, Song C. Polymorphisms in the promoter region of the angiotensinogen gene are associated with liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(9):1488–91. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04527.x.
36. Ogurtsov PP, Kotov AV, Garmash IV, Rusakova OS, Mazurchik NV, Gushchin AE, Tarasenko EV, Moiseev VS. Geneticheskiy polimorfizm angiotenzinogena, alkoholizm i alkogol'nyy tsirroz pecheni u cheloveka [Angiotensinogen gene polymorphism, alcoholism and alcoholic liver cirrhosis in humans]. *Voprosy narkologii [Journal of Addiction Problems].* 2006;(5):26–31 (in Russian).
37. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2005;12(5):519–24. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00630.x.

## Association of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and endothelial dysfunction with development and severity of portal hypertension in patients with chronic hepatitis C

Taratina O.V.<sup>1</sup> • Samokhodskaya L.M.<sup>2</sup> • Krasnova T.N.<sup>2</sup> • Mukhin N.A.<sup>2</sup>

**Background:** At present, much attention is paid to genetic factors explaining the clinical course of chronic hepatitis C. **Aim:** To evaluate an association of the gene polymorphisms involved in the formation of endothelial dysfunction (*NOS3* 894G/T, *CYBA* 242C/T, *MTHFR* 677C/T) and encoding components of the renin-angiotensin system (*ATRI* 1166A/C, *AGT* (-6)G/T and 235M/T) with development and severity of portal hypertension syndrome in patients with chronic hepatitis C. **Materials and methods:** 162 patients with chronic hepatitis C and HCV-related cirrhosis (114 women and 48 men) were divided into the following groups: no portal hypertension (n=98), “compensated” (n=19) and “decompensated” (n=45) portal hypertension. The gene polymorphisms were assessed by molecular genetic methods. **Results:** TT genotype of *CYBA* was more common in patients with portal hypertension than in those without (odds ratio (OR) for TT=3.59, p=0.031). This difference becomes larger when comparing the decompensated portal hypertension group with the no portal hypertension group (OR TT=5.46, p=0.009). Other gene polymorphisms were not associated with development or decompensation of portal

hypertension. Multivariate analysis of the impact of genetic, clinical and demographic factors showed that portal hypertension was associated primarily with patients age at the time of the study (Wald's  $\chi^2=14.99$ ) and with their body mass index (Wald's  $\chi^2=4.35$ ). After exclusion of these population-wide risk factors from the model, the development of portal hypertension correlated with the carriage of 235TT genotype of *CYBA* (Wald's  $\chi^2=6.07$ , OR=4.29) and (-6)AA genotype *AGT* (Wald's  $\chi^2=4.73$ , OR=4.13), as well as with the lack of protective 235TT genotype *AGT* (Wald's  $\chi^2=4.06$ , OR=0.33). The combined effects of the studied gene polymorphisms on decompensation of the portal hypertension in patients with chronic HCV infection were similar. **Conclusion:** The development and increase in severity of portal hypertension syndrome in patients with chronic hepatitis C is directly correlated with the carriage of AA genotype of *AGT* (-6)G/A and TT genotype *CYBA* 242C/T and the absence of TT genotype *AGT* 235M/T.

**Key words:** chronic hepatitis C, portal hypertension, gene polymorphism

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712

**Taratina Olesya V.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.  
E-mail: taratina.o@gmail.com

**Samokhodskaya Larisa M.** – MD, PhD, Associate Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Gene and Cell Technologies, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

**Krasnova Tatiana N.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

**Mukhin Nikolay A.** – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Basic Medicine<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation



# ABX203, a novel therapeutic vaccine for chronic hepatitis B patients

Lobaina Mato Y.<sup>1</sup> • Aguilar Rubido J.C.<sup>1</sup> • Guillén Nieto G.E.<sup>1</sup>

**Lobaina Mato Yadira** – PhD, Researcher, Hepatitis B therapeutic vaccine Project, Vaccine Department, Biomedical Research Unit<sup>1</sup>

**Aguilar Rubido Julio Cesar** – PhD, Senior Researcher, Head of Hepatitis B therapeutic vaccine Project, Vaccine Department, Biomedical Research Unit<sup>1</sup>

**Guillen Nieto Gerardo Enrique** – PhD, Member of the Cuban Academy of Science, Senior Researcher, Biomedical Research Director<sup>1</sup>

✉ 31 Avenue, P.O. Box 6162, Havana 6, 10 600, Cuba. Tel: (53-7) 250 44 95.  
E-mail: gerardo.guillen@cigb.edu.cu

Despite the existence of effective prophylactic vaccines, chronic hepatitis B remains a major public health problem, with more than 350 million people infected worldwide. Chronic infection increases the risk of serious liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Available therapies for chronic hepatitis B have limited efficacy and require long-term continuous treatments; that is why the development of therapeutic vaccines has been investigated as promising approach. In this sense, a novel vaccine formulation called ABX203 (HeberNasvac), based on the combination of the hepatitis B virus nucleocapsid and surface antigens, was developed. ABX203 has been studied in phase I,

phase II and phase III clinical trial in treatment-naïve chronically infected patients in Bangladesh and in healthy volunteers in Cuba with promising results. In the present work we reviewed the main preclinical and clinical results of ABX203 development. Altogether, the data demonstrates safety and immunogenicity of ABX203 vaccine and support its use as a novel and competitive treatment alternative for chronic hepatitis B. The vaccine has been granted marketing authorization in Cuba.

**Key words:** ABX203, hepatitis B, vaccine

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-713-718

<sup>1</sup> Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB); Avenue 31, P.O. Box 6162, Havana 6, 10 600, Cuba

**D**espite almost universal vaccination of neonates and infants in more than 180 countries, with more than 80% coverage and the subsequent reduction in the incidence of new infections with hepatitis B virus (HBV), chronic HBV infection remains a significant public health problem worldwide. Nowadays more than 350 million people are persistently infected, and two billion people show evidence of past or current infection. These individuals act as a reservoir for viral spread. Chronic infection also increases the risk of severe liver complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. One million people die each year worldwide as a consequence of chronic hepatitis B (CHB) complications [1].

Currently available treatments for CHB include the use of standard and pegylated interferon alpha (Peg-IFN), and several nucleos(t)ide analogues, such as lamivudine, adefovir, telbivudine, entecavir, and tenofovir. Less than half of World Health Organization's Member States included antiviral drugs in the essential medication list [1]. These antiviral therapies are not effective for HBV elimination; they require long treatments and induce undesirable side effects [2].

Viral persistence has been associated with a defect in the development of HBV-specific cellular immunity. Limitations of the currently available therapies underline the need for alternative ones. Specific immunotherapeutic strategies target not only the induction or stimulation of CD4(+) and CD8(+) T-cell responses, but also the induction of pro-inflammatory cytokines capable of controlling viral replication. The use of vaccine formulations in the treatment of CHB constitutes an attractive approach. The first generation of CHB therapeutic vaccine was based on the use of hepatitis B surface antigen (HBsAg) formulations similar to the current HBV prophylactic vaccines. Although this strategy induces an effect on CHB patients, the immune response generated was not completely effective and sustained [3, 4]. More recently, several clinical trials have been performed using different vaccine formulations; however none of them has demonstrated a sufficient level of clinical efficacy [5].

ABX203 (HeberNasvac) was developed by the Center for Genetic Engineering and Biotechnology from Cuba. The vaccine is based on a combination of the HBsAg and the HBV nucleocapsid (HBcAg) antigens and is simultaneously administered by the intranasal and subcutaneous routes [6, 7]. ABX203 has been studied in phase I, phase II and phase III clinical trials with promising results [8–10]. In the present

work we reviewed the results of the main preclinical and clinical trials of this product.

### **Rationale for ABX203 vaccine design**

The working hypothesis of this product suggests that repeated administration of ABX203, simultaneously administered by intranasal and subcutaneous routes to CHB patients, would be able to subvert the HBV specific immune tolerance, inducing specific immune responses (specifically Th1-related) in systemic and mucosal compartments, as well as the activation of antigen presenting cell (APC) to a level enough to control viral replication and normalize the transaminases in a significant number of patients, without severe adverse reactions.

The inclusion of the complete HBcAg as a virus-like nucleoparticle in the formulation allows the development of a more potent and multifaceted immune response [3]. The anti-HBcAg specific cellular response has been associated with HBV control [11]. It has been also described that HBcAg induces a Th1-pattern of immune response [12], which correlates with the immune response required for HBV control [13, 14]. In addition, the recombinant HBcAg present in ABX203 vaccine has the capacity to encapsulate bacterial nucleic acid, which acts as a potent Th1 adjuvant [12]; all these properties circumvent the need in external adjuvant in the formulation.

Other novelty of ABX203 vaccine formulation is the use of the intranasal route of administration. Involvement of the mucosal immune system in response to ABX203 vaccine allows stimulating a new pool of immune cells that could be less affected by the HBV tolerance established in chronic patients [15]. The fact that both antigens in the formulation (HBsAg and HBcAg) are virus-like particles around 20–30 nm in diameter [16] facilitates their uptake by nasopharyngeal physiological mechanisms [17]. In addition, the combination of parenteral and mucosal routes for the vaccine administration constitutes another approach to further potentiate the immune response in chronic patients. This strategy has been recently used with promising results in HIV vaccine studies [18, 19].

### **Pharmacological studies in animal models**

Immunogenicity of ABX203 has been extensively studied in normal and transgenic mice [6, 7, 20–23]. In Balb/c mice, immunogenicity of this combination formulation at different doses and antigen ratios was explored using parenteral and mucosal immunization routes [6, 7, 20, 24]. In these studies ABX203 formulation induced a potent humoral immune response against both antigens and secretion of interferon





gamma (IFN- $\gamma$ ) by T CD8<sup>+</sup> cells. A strong lymphoproliferative response in total spleen cells was also detected. A similar behavior was observed in C57/Bl6 mice [6]. Knowing the relevance of the IFN- $\gamma$  secretion response as the main effector mechanism for HBV control in humans [25, 26], these results support the evaluation of ABX203 formulation as a potential effective treatment against CHB.

In addition, immune response induced by ABX203 immunization was also studied in hepatitis B transgenic mice models [21–23]. Two different transgenic mice models of CHB were used. The first model showed high levels of HBsAg expression in blood and some organs [27]. However, a humoral and cellular immune response against the HBsAg could be detected after five doses of ABX203 using the intranasal/subcutaneous combined schedule for the immunizations [21, 28]. Other authors reported difficulties to induce a HBsAg-specific immune response in hepatitis B transgenic mice with the use of potent adjuvanted formulations [29, 30]. Considering this point and high levels of HBsAg present in the circulation of the currently employed transgenic mice, the results pointed out the promising profile of ABX203 vaccine. Additionally, it is important to say that any potential damage that could be generated by a strong immune response in mice expressing HBsAg in their main organs, such as liver and kidneys, was evaluated in various histopathological studies (with up to 25 immunizations); no evidence of toxicity was observed [21, 22, 28]. Using the same transgenic model, a number of complementary

studies on adoptive transfer of ABX203 immune splenocytes was carried out. The results obtained confirm the immunogenicity and safety profile of ABX203 vaccination strategy [22]. ABX203 formulation has been also evaluated in a humanized hepatitis B surface antigen transgenic mouse model [23, 31]. These studies demonstrate that ABX203 formulation is capable to elicit humoral immune response against both antigens and a predominantly T CD4<sup>+</sup> cellular immune response. In general, the results obtained in transgenic mice indicate recovery of T-cell function mediated by antiviral cytokine production, such as TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ .

Being analyzed together, the preclinical data obtained with ABX203 indicates that this vaccine candidate is highly immunogenic and shows good evidence of immune stimulation in CHB infection animal models.

### Toxicological studies

To support the safety profile of ABX203 formulation, several toxicological studies have been performed fulfilling Good Laboratory Practice requirement. Table 1 summarizes general characteristics of each study. Altogether, this battery of toxicological studies demonstrated safety and tolerability of ABX203 use by intranasal route alone or with simultaneous subcutaneous administrations.

### Clinical phase of development

So far, several clinical trials with ABX203 vaccine have been carried out (Table 2). All volunteers gave

**Table 1.** Toxicological studies carried out for HeberNasvac safety evaluation

Study	Animal specie	Route
Acute toxicity	Sprague Dawley rats	Intranasal
Irritability	Sprague Dawley rats	Intranasal
Local tolerance	Sprague Dawley rats	Intranasal
Acute toxicity – single dose	Sprague-Dawley rats	Intranasal
Acute toxicity – single dose	Sprague Dawley rats	Intranasal/subcutaneous simultaneous administration
Local tolerance	Sprague Dawley rats	Intranasal/subcutaneous simultaneous administration
Repeated doses	Sprague Dawley rats	Intranasal/subcutaneous simultaneous administration
Acute toxicity – single dose	First generation rabbits (New Zealand $\times$ Semi-Giant)	Intranasal/subcutaneous simultaneous administration
Repeated doses	First generation rabbits (New Zealand $\times$ Semi-Giant)	Intranasal/subcutaneous simultaneous administration

**Table 2.** Completed clinical trials with HeberNasvac

Study	Study subjects	N	HeberNasvac doses	Route	Reference
Randomized, double blind, placebo controlled Phase I	Healthy adult	19	5 doses (50 µg of each antigen per dose)	Intranasally	[8]
Open-label Phase I/II	CHB patients refractory or intolerant to IFN-α	6	10 doses (100 µg of each antigen per dose)	Intranasally	Unpublished
Open-label Phase I/II	Treatment-naïve CHB patients	18	10 doses (100 µg of each antigen per route)	5 doses intranasally + 5 doses intranasally / subcutaneously	[9]
Randomized, open-label, Peg-IFN controlled Phase III	Treatment-naïve CHB patients	160	10 doses (100 µg of each antigen per route)	5 doses intranasally + 5 doses intranasally / subcutaneously	[10]

CHB chronic hepatitis B, IFN-α interferon alpha, Peg-IFN pegylated interferon

their written informed consent before enrollment, and the studies were conducted according to the principles set in the Declaration of Helsinki and in accordance with Good Clinical Practice requirements.

First, the vaccine was evaluated in a phase I trial in healthy male adults [8]. In this initial trial all the adverse events reported were categorized as mild in intensity and self-limiting. The rates of adverse events observed were similar or below those reported for other commercial products with intranasal administration, Nasal-flu and calcitonin spray [32, 33]. Additionally, 100% seroconversion was attained against HBcAg and a 75% against the surface antigen. These results were encouraging and suggested that the intranasal administered dose could be increased to obtain a higher humoral immune response. This clinical trial with ABX203 vaccine was the first ever to demonstrate seroprotection in healthy adult individuals against HBV after intranasal administration.

Later on two clinical trials were conducted in CHB patients in Cuba and Bangladesh to evaluate preliminary safety and efficacy. The Cuban study enrolled six patients previously treated with interferon-α, showing detectable levels of viral load at the start of vaccination (unpublished data). These six patients received a vaccination schedule of ten doses each, intranasally. The trial demonstrated that ABX203 was safe and well tolerated. At the end of the study, all patients demonstrated a reduction in their viral load to undetectable levels (assessed quantitatively). The viral load remained constantly reduced up to three years after the end of treatment. In addition, signals of serological response against the HBeAg were observed

in three patients who were HBeAg-positive at the beginning of the study.

The phase I/II trial in Bangladesh enrolled 18 treatment-naïve patients [9]. The vaccine was administered ten times at 2-weekly intervals, the first five doses via nasal route only and the subsequent five doses via both nasal and subcutaneous routes. This study demonstrated the safety profile of ABX203 administered simultaneously by intranasal and subcutaneous routes. No flare-ups of HBV DNA or alanine aminotransferase were recorded in any patient. In general, sustained transaminases normalization was observed in 100% of patients, followed by a significant reduction of viral load to undetectable levels in 50% of them. Moreover, an increment in secretion of pro-inflammatory cytokines was observed after the end of the first treatment cycle.

Subsequently, a randomized, open-label, treatment controlled Phase III trial was carried out in Bangladesh [10]. A total of 160 CHB patients were enrolled and randomly assigned to receive either a ABX203 therapeutic vaccine or Peg-IFN. The vaccine administration schedule was similar to the described above for the phase I/II trial. Treatment with Peg-IFN was used as a control, at dose regimen of 180 microgram subcutaneously once weekly for 48 consecutive weeks. The results confirmed safety of ABX203 therapeutic immunization; no serious or severe adverse events were detected. In terms of efficacy, 61% of ABX203 treated patients reduced their HBV DNA levels below 250 copies/mL (undetectable HBV DNA) at end of treatment and a similar proportion remained undetectable after 24 weeks of treatment-free follow up. In the Peg-IFN group,

#### Conflict of interests

Authors are employees of the Center for Genetic Engineering and Biotechnology, and have been working in the development of HeberNasvac vaccine.



67% of patients reduced their HBV DNA levels below 250 copies/mL at end of treatment; however, only 39% remained at the same level after 24 weeks of treatment-free follow up. A generalized and sustained normalization of alanine aminotransferase values in the majority of patients was observed. These promising results support future clinical trials with ABX203.

In summary, the clinical data obtained demonstrated safety of ABX203. The most frequent systemic adverse events were flu-like symptoms. At local level, sneezing and rhinorrhea after intranasal

administrations and pain at injection site after subcutaneous administrations were registered. In terms of efficacy, the main achievements of the product are a significant and sustained off-treatment reduction of the viral load, and normalization of transaminase levels in all treated patients.

## Conclusion

Altogether, the results provide the strong evidence that vaccination with ABX203 (HeberNasvac) is safe and efficacious, supporting its use for therapy of CHB infection. ☺

## Acknowledgements

Authors would like to thank all the research team from Cuba and Bangladesh working in the development of HeberNasvac vaccine.

## Литература / References

- World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: WHO Press; 2013. 208 p. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf).
- Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, Schluep T. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res.* 2015;121:47–58. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.06.008.
- Vandepapeliere P, Lau GK, Leroux-Roels G, Rasmans Y, Gane E, Tawandee T, bin Merican MI, Win KM, Trepo C, Cooksley G, Wettendorff M, Ferrari C; Therapeutic HBV Vaccine Group of Investigators. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: A randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine.* 2007;25(51):8585–97. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.09.072.
- Aguilar JC, Lobaina Y. Immunotherapy for chronic hepatitis B using HBsAg based vaccine formulations: from preventive commercial vaccines to therapeutic approach. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2014;4(2):53–8. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1109.
- Michel ML, Deng Q, Mancini-Bourgine M. Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges. *J Hepatol.* 2011;54(6):1286–96. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.031.
- Aguilar JC, Lobaina Y, Muzio V, Garcia D, Penton E, Iglesias E, Pichardo D, Urquiza D, Rodriguez Y, Silva D, Petrovsky N, Guillen G. Development of a nasal vaccine for chronic hepatitis B infection that uses the ability of hepatitis B core antigen to stimulate a strong Th1 response against hepatitis B surface antigen. *Immunol Cell Biol.* 2004;82(5):539–46. doi: 10.1111/j.0818-9641.2004.01278.x.
- Lobaina Y, Trujillo H, Garcia D, Gambe A, Chacón Y, Blanco A, Aguilar JC. The effect of the parenteral route of administration on the immune response to simultaneous nasal – parenteral immunizations using a new HBV therapeutic vaccine candidate. *Viral Immunol.* 2010;23(5):521–9. doi: 10.1089/vim.2010.0024.
- Betancourt AA, Delgado CA, Estévez ZC, Martínez JC, Ríos GV, Aureoles-Roselló SR, Zaldívar RA, Guzmán MA, Baile NF, Reyes PA, Ruano LO, Fernández AC, Lobaina-Matos Y, Fernández AD, Madrazo AI, Martínez MI, Baños ML, Alvarez NP, Baldo MD, Mestre RE, Pérez MV, Martínez ME, Escobar DA, Guanache MJ, Cáceres LM, Betancourt RS, Rando EH, Nieto GE, González VL, Rubido JC. Phase I clinical trial in healthy adults of a nasal vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):394–401. doi: 10.1016/j.ijid.2006.09.010.
- Al-Mahtab M, Akbar SM, Aguilar JC, Uddin H, Khan SI, Rahman S. Therapeutic potential of a combined hepatitis B virus surface and core antigen vaccine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2013;7(4):981–9. doi: 10.1007/s12072-013-9486-4.
- Akbar SM, Al-Mahtab M, Rahman S, Aguilar JC, Hiasa Y, Mishiro S. A phase III clinical trial with a therapeutic vaccine containing both HBsAg and HBcAg administered via both mucosal and parenteral routes in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2013;58(5):647A–705A. doi: 10.1002/hep.26727.
- Lau GK, Suri D, Liang R, Rigopoulou EI, Thomas MG, Mullerova I, Nanji A, Yuen ST, Williams R, Naoumov NV. Resolution of chronic hepatitis B and anti-HBs seroconversion in humans by adoptive transfer of immunity to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology.* 2002;122(3):614–24. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.31887>.
- Riedl P, Stober D, Oehninger C, Melber K, Reimann J, Schirrmbeck R. Priming Th1 Immunity to Viral Core Particles Is Facilitated by Trace Amounts of RNA Bound to Its Arginine-Rich Domain. *J Immunol.* 2002;168(10):4951–9. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.4951.
- Bertoletti A, Naoumov NV. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic Hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(1):115–24. doi: 10.1016/S0168-8278(03)00126-0.
- Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut.* 2012;61(12):1754–64. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301073.
- Davis SS. Nasal vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;51(1–3):21–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00162-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00162-4).
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2009;373(9663):582–92. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5.
- Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med.* 2005;11(4 Suppl):S45–53. doi: 10.1038/nm1213.
- Vajdy M, Singh M, Kazzaz J, Soenawan E, Ugozzoli M, Zhou F, Srivastava I, Bin Q, Barnett S, Donnelly J, Luciw P, Adamson L, Montefiori D, O'Hagan DT. Mucosal and systemic anti-HIV responses in rhesus macaques following combinations of intranasal and parenteral immunizations. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20(11):1269–81. doi: 10.1089/aid.2004.20.1269.
- Makitalo B, Lundholm P, Hinkula J, Nilsson C, Karlen K, Morner A. Enhanced cellular immunity and systemic control of SHIV infection by combined parenteral and mucosal administration of a DNA prime MVA boost vaccine regimen. *J Gen Virol.* 2004;85(Pt 8):2407–19. doi: 10.1099/vir.0.79869-0.
- Lobaina Y, Palenzuela D, Pichardo D, Muzio V, Guillen G, Aguilar JC. Immunological characterization of two hepatitis B core antigen variants and their immunoenhancing effect on co-delivered hepatitis B surface antigen. *Mol Immunol.* 2005;42(3):289–94. doi: 10.1016/j.molimm.2004.09.005.
- Trujillo H, Blanco A, Garcia D, Freyre F, Aguilar J, Lobaina Y, Aguilar JC. Optimization of a therapeutic vaccine candidate by studying routes, immunizations schedules and antigen doses in HBsAg-positive transgenic mice. *Euroa-*



- sian J Hepato-Gastroenterol. 2014;4(2):70–8. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1105.
22. Lobaina Y, García D, Blanco A, Hernández D, Trujillo H, Freyre F, Merino N, Suarez J, Ancizar J, Martinez L, Aguilar JC. The adoptive transfer of HBsAg-specific splenocytes from BALB/c congenic donors into HBsAg transgenic mice is not associated to histopathological damage. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2013;3(2):97–102. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1074.
  23. Bourguine M, Dion S, Godon O, Guillen G, Michel ML, Aguilar JC. Optimization of immune responses induced by therapeutic vaccination with cross-reactive antigens in a humanized hepatitis B surface antigen transgenic mouse model. *Virology.* 2012;430(1):10–9. doi: 10.1016/j.virol.2012.04.007.
  24. Lobaina Y, Garcia D, Rodriguez D, La OY, Aguilar JC. Characterization of the immune response generated in mice by intramuscular administration of a formulation containing the nucleocapsid and surface antigen of hepatitis B. *Biotechnologia Aplicada.* 2010;27(3):211–5.
  25. Maini MK, Boni C, Lee CK, Larrubia JR, Reignat S, Ogg GS, King AS, Herberg J, Gilson R, Alisa A, Williams R, Vergani D, Naoumov NV, Ferrari C, Bertoletti A. The role of virus-specific CD8 (+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med.* 2000;191(8):1269–80. doi: 10.1084/jem.191.8.1269.
  26. Yang PL, Althage A, Chung J, Maier H, Wieland S, Isogawa M, Chisari FV. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(2):798–802. doi: 10.1073/pnas.0913498107.
  27. Castro FO, Perez A, Aguilar A, de la Riva G, Martinez R, de la Fuente J, Herrera L. Expresión del gen del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ratones transgénicos. *Interferon y Biotecnología.* 1989;6(3):251–7 (in Spanish).
  28. Freyre F, Blanco A, Trujillo H, Hernandez D, Garcia D, Alba J, Lopez M, Merino N, Lobaina Y, Aguilar JC. Dynamic of immune response induced in hepatitis B surface antigen-transgenic mice immunized with a novel therapeutic formulation. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2016;6(1):25–30. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1161.
  29. Schirmbeck R, Wild J, Stober D, Blum HE, Chisari FV, Geissler M, Reimann J. Ongoing murine T1 or T2 immune responses to the hepatitis B surface antigen are excluded from the liver that expresses transgene-encoded hepatitis B surface antigen. *J. Immunol.* 2000;164(8):4235–43. doi: 10.1111/j.1348-0421.2003.tb03370.x.
  30. Shimizu Y, Guidotti LG, Fowler P, Chisari FV. Dendritic cell immunization breaks cytotoxic T lymphocyte tolerance in hepatitis B virus transgenic mice. *J. Immunol.* 1998;161(9):4520–9.
  31. Mancini-Bourguine M, Guillen G, Michel ML, Aguilar JC. Impact of the immunogen nature on the immune response against the major HBV antigens in an HBsAg and HLA-humanized transgenic mouse model. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2014;4(1):36–44. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1094.
  32. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, Wang L, Smith ME, Gormley GJ, Melton ME. Comparison of Alendronate and intranasal Calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1783–8. doi: 10.1210/jcem.85.5.6606.
  33. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(2):137–44. doi: 10.1001/jama.282.2.137.

## ABX203, инновационная терапевтическая вакцина для больных хроническим гепатитом В

Лобаина Мато Я.<sup>1</sup> • Агилар Рубидо Х.С.<sup>1</sup> • Гильен Нието Х.Э.<sup>1</sup>

Несмотря на существование эффективной вакцинопрофилактики, хронический гепатит В, которым во всем мире инфицировано более 350 млн человек, остается одной из основных проблем здравоохранения. Хроническая инфекция увеличивает риск серьезной печеночной патологии – цирроза и гепатоцеллюлярного рака. Существующие методы лечения хронического гепатита В недостаточно эффективны и требуют длительной непрерывной терапии. Вот почему в качестве перспективного подхода изучается возможность разработки терапевтических вакцин. В этих целях был создан инновационный вакцинальный препарат АВХ203 (Назвак), в состав которого входят сердцевинный (НВсАг) и поверхностный (НВсАг) антигены вируса гепатита В. Терапевтическая

двухкомпонентная вакцина АВХ203, зарегистрированная на Кубе, изучалась в клинических исследованиях I, II и III фазы у ранее не леченных хронически инфицированных пациентов в Бангладеш и у здоровых добровольцев на Кубе и показала многообещающие результаты. Эта статья представляет собой обзор основных результатов доклинических и клинических исследований вакцины АВХ203. На основании анализа представленных данных можно говорить о безопасности и иммуногенности вакцины АВХ203, что позволяет применять ее как инновационный и конкурентоспособный вариант лечения хронического гепатита В.

**Ключевые слова:** АВХ203, гепатит В, вакцина

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-713-718

**Лобаина Мато Ядира** – д-р наук, науч. сотр., проект разработки терапевтической вакцины против гепатита В, отдел вакцин, департамент биомедицинских научных исследований<sup>1</sup>

**Агилар Рубидо Хулио Сезар** – д-р наук, ст. науч. сотр., руководитель проекта разработки терапевтической вакцины против гепатита В, отдел вакцин, департамент биомедицинских научных исследований<sup>1</sup>

**Гильен Нието Херардо Энрике** – д-р наук, действительный член Кубинской академии наук, ст. науч. сотр., директор по биомедицинским исследованиям<sup>1</sup>

✉ Gerardo Guillén, Biomedical Research Direction, Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB). 31 Avenue, P.O. Box 6162, Havana 6, 10 600, Cuba. Tel: (53-7) 250 44 95.  
E-mail: gerardo.guillen@cigb.edu.cu

<sup>1</sup> Центр геномной инженерии и биотехнологии; 10 600, Гавана 6, 31-я Авеню, п/я 6162, Куба





# Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом

Корниенко Е.А.<sup>1</sup> • Крупина А.Н.<sup>1</sup> • Габруская Т.В.<sup>1</sup> • Калинина Н.М.<sup>2</sup>

**Корниенко Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

✉ 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 778 06 61. E-mail: elenkornienk@yandex.ru

**Крупина Анна Николаевна** – аспирант кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

**Габруская Татьяна Владимировна** – ассистент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования<sup>1</sup>

**Калинина Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, начальник научно-исследовательского отдела клинической иммунологии, гл. науч. сотр.<sup>2</sup>

✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 544 88 65. E-mail: doctkalin@mail.ru

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит – имеют тенденцию к омоложению. В раннем возрасте (до 6 лет) они протекают особенно тяжело, характеризуются высокой активностью воспаления преимущественно в толстой кишке, осложнениями и внекишечными аутоиммунными поражениями. В раннем возрасте болезнь Крона и язвенный колит требуют более агрессивной терапии, результаты которой часто бывают неудовлетворительными. Генетически для воспалительных заболеваний кишечника с очень ранним началом характерны моногенные мутации, контролирующие иммунный ответ, поэтому данные заболевания часто сочетаются с первичными иммунодефицитными состояниями. При этом возможны различные иммунологические дефекты: нарушение эпителиального барьера, фагоцитарных функций, Т- и В-лимфоцитов, Т-регуляторных клеток. В зависимости от этого выделяют ряд первичных иммунодефицитных состояний, сопровождающихся моногенными мутациями более 50 генов. Имеются возрастные особенности манифестации: так, дефекты интерлейкина 10, FOXP3

дебютируют в первые месяцы жизни, а тяжелые комбинированные иммунодефицитные состояния, дефекты фагоцитоза – несколько позднее. Практически у всех обследованных нами 24 детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника обнаружены иммунологические дефекты, у 1 ребенка – мутация в гене XIAP. Выявив конкретный иммунологический дефект, можно понять механизм заболевания и заподозрить тот или иной генетический дефект, после чего целесообразно исследование мутаций генов-кандидатов. Установление иммунологического и генетического дефекта у детей с очень ранним началом воспалительного заболевания кишечника позволяет подобрать адекватную стратегию нетрадиционной терапии, которая может различаться в зависимости от механизма заболевания.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом, иммунодефицитные состояния, моногенные дефекты иммунитета

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2, Российская Федерация

**П**роблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – болезни Крона и язвенного колита – у детей становится все более актуальной. Примерно 20–25% ВЗК манифестируют у пациентов до 18 лет.

Особенности течения ВЗК (локализация, тяжесть, клинические проявления и эффективность терапии) зависят от многих факторов, в том числе от возраста. Раннее начало ВЗК характеризуется, как правило, большей тяжестью и упорством течения, сопровождается нарушением роста и развития ребенка. Более того, дети до 10 лет отличаются определенным фенотипом ВЗК, в частности доминирующим поражением толстой кишки, более частыми внекишечными проявлениями [1]. Изучение генетических особенностей выявило ряд генов, сопряженных с очень ранним началом заболевания (ОРН ВЗК) [2]. Благодаря этой информации изменилась международная классификация ВЗК, в которой стали выделять возраст начала заболевания. В соответствии с Парижской классификацией 2010 г., группа педиатрических ВЗК была подразделена на две подгруппы: А1а и А1b, позднее были предложены и более узкие возрастные градации (табл. 1) [3].

В результате анализа данных больших когорт пациентов с ВЗК установлено, что примерно у 15% детей заболевание начинается в возрасте до 6 лет, у 1% – до 1 года [2]. В Европе заболеваемость ОРН ВЗК составляет 4,37:100 000 детей, распространенность – 14:100 000 [4]. Наблюдение нами детей и подростков с ВЗК в Санкт-Петербурге в течение 10 лет выявило тенденцию к омоложению этой патологии и увеличению процента больных с ОРН ВЗК (рис. 1). Развитие тяжелого панколитита, внекишечные проявления вследствие аутоиммунного поражения других органов, нередкие перианальные осложнения, прогрессирующее течение, несмотря на активную терапию, и высокая летальность – вот что отличает эту возрастную группу [5].

Выделяют следующие особенности язвенного колита в раннем возрасте:

- исключительно тотальный колит (встречается в 100% случаев);
- тяжелая форма (в 100% случаев);
- относительно интактная прямая кишка с нарастанием активности в проксимальном направлении;
- ретроградный илеит (уступающий по активности колиту);
- наличие антител к цитоплазме нейтрофилов иммуноглобулина А (ANCA (+), в 10% случаев).

**Таблица 1.** Возрастная классификация воспалительных заболеваний кишечника у детей

Группа воспалительного заболевания кишечника	Классификация	Возраст
Педиатрическое	Монреаль А1	До 17 лет
С ранним началом	Париж А1а А1b	До 10 лет С 10 до 17 лет
С очень ранним началом		До 6 лет
Младенческое		До 2 лет
Неонатальное		Первые 28 дней жизни

Для болезни Крона в раннем возрасте типичны следующие признаки:

- доминирование поражения толстой кишки;
- эндоскопическое сходство с язвенным колитом;
- высокая лабораторная активность;
- быстрая анемизация;
- потеря белка с калом и гипоальбуминемия;
- задержка роста;
- тяжелое течение;
- наличие антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA, не более чем в 10% случаев).

В связи с нередкой атипичностью клинической картины, доминирующим поражением толстой кишки при болезни Крона, отсутствием специфических иммунопатологических маркеров язвенного колита и болезни Крона (ANCA



**Рис. 1.** Изменение возрастной структуры воспалительных заболеваний кишечника за 10 лет (%) в Санкт-Петербурге



Рис. 2. Значение генетических и внешних факторов у больных воспалительными заболеваниями кишечника в разном возрасте

и ASCA), диагностика ОРН ВЗК довольно часто затруднена. Примерно  $\frac{1}{5}$  детей с началом ВЗК до 6 лет и  $\frac{1}{3}$  до 3 лет характеризуются неопределенным типом течения ВЗК – недифференцированным ВЗК [6]. Пациенты с ОРН ВЗК в большинстве плохо отвечают на традиционную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

Чем меньше возраст начала ВЗК, тем вероятнее значимость генетических факторов в его развитии. У членов семьи детей с младенческим и неонатальным ВЗК значительно чаще встречаются случаи заболевания, что еще раз подтверждает его генетическую основу. В последних международных рекомендациях по диагностике ВЗК у детей – модифицированных критериях Porto, принятых ESPGHAN в 2014 г. [7], – подчеркивается, что дети с младенческим ВЗК имеют особенно высокий риск первичных иммунодефицитных состояний. Именно поэтому у детей с ОРН ВЗК целесообразно предполагать моногенные дефекты, обуславливающие фоновый иммунодефицит, и пытаться установить его причину, поскольку от этого зависит лечебный подход.

### Генетика: полигенные и моногенные формы

Исследования пар близнецов наилучшим образом подтверждают факт генетической предрасположенности к ВЗК, для пациентов с болезнью Крона она выше, чем для язвенного колита. Обычно ВЗК относят к полигенно наследуемым заболеваниям, при которых обнаруживают более сотни чувствительных локусов, повышающих риск болезни. Метаанализ исследований генома больных с началом в подростковом и взрослом

возрасте идентифицировал 163 генетических локуса, касающихся примерно 300 потенциальных генов-кандидатов. Однако эти локусы распределяются индивидуально и обуславливают лишь небольшой процент ожидаемой наследственной предрасположенности к ВЗК [8]. Это предполагает, что болезнь Крона и язвенный колит представляют собой типичные полигенно наследуемые заболевания (рис. 2). Широкое исследование генома подростков с ВЗК подтвердило правильность предположения о полигенной модели заболевания в этом возрасте [9].

У детей с ОРН ВЗК подобные широкие исследования генома не проводились, при этом надо принимать во внимание, что довольно большой спектр редких генетических заболеваний может иметь ВЗК-подобные проявления [10]. Применяющееся все шире в последние годы секвенирование генома позволило выявить более 50 моногенных генетических синдромов, которые ассоциированы с ВЗК-подобной иммунопатологией [10].

Исследования подтверждают: доля моногенных мутаций среди пациентов с ВЗК коррелирует с возрастом дебюта заболевания, хотя моногенная патология составляет лишь небольшую часть ОРН ВЗК. В исследовании 66 детей с началом ВЗК до 5 лет у 5 больных установлена мутация *IL10RA*, у 8 – *IL10RB*, у 3 – *IL10* [11]. Все эти пациенты заболели в возрасте до 3 месяцев. Только в младенческом возрасте (до 1 года) манифестировали мутации таких генов, как *TTC7A*, *PLCG2*, *ADAM17*, а также тяжелые комбинированные иммунодефициты. В недавнем исследовании, проведенном среди пациентов мужского пола (275 детей и 1047 взрослых) с началом ВЗК от младенческого до подросткового возраста, в 4 наблюдениях была обнаружена мутация *XIAP* [12].

Моногенные дефекты нарушают кишечный иммунный гомеостаз через ряд механизмов. Это снижение барьерных функций эпителия и бактериального клиренса, склонность к неконтролируемому воспалению и аутоиммунному воспалению вследствие усиления активации Т- и В-лимфоцитов, а также нарушения контроля и иммунологической регуляции через регуляторные Т-клетки и интерлейкин 10 (IL-10) (табл. 2).

### Дефекты эпителиального барьера

Генетические заболевания, которые нарушают кишечный эпителиальный барьер, включают буллезный эпидермолиз, синдром Киндлера, семейную диарею, обусловленную доминантно наследуемой мутацией гуанилатциклазы *C*,

X-ассоциированную эктодермальную дисплазию с иммунодефицитом и дефицит *ADAM17*.

*Синдром NEMO* – X-ассоциированная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом, обусловленная мутацией гена *IKKG*, кодирующего эссенциальный модулятор ядерного фактора NFκB – белок NEMO, или IKKγ (ингибитор каппа В киназы гамма) [13]. Для этого заболевания характерны эпителиальные и иммунные дисфункции. Оно проявляется в раннем возрасте сочетанием экземоподобных изменений кожи с утолщением и сухостью, тонкими волосами, коническими зубами; чувствительностью к пиогенным инфекциям и туберкулезу. Дети дают тяжелые системные реакции на вакцинацию БЦЖ, при этом адекватного иммунного ответа после введения пневмококковой вакцины не наблюдается. В крови может быть несколько повышен уровень иммуноглобулинов (Ig) класса А или М, но никогда обоих, а уровень IgG и IgE обычно низкий. Одним из проявлений синдрома может быть кишечная симптоматика.

Недавно описан *дефект гена TTC7A* у пациента с множественной интестинальной атрезией, которая в некоторых случаях сочетается с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Мутации этого же гена могут лежать в основе и ОРН ВЗК, прежде всего вследствие нарушений передачи сигнала от эпителия иммунной системе кишечника [14].

### Дисфункции нейтрофильных гранулоцитов

Генетически детерминированные нарушения функций нейтрофилов предрасполагают к ВЗК-подобному кишечному воспалению. *Хроническая гранулематозная болезнь* характеризуется генетическими нарушениями фагоцитарных функций в результате различных дефектов никотинамидадениндинуклеотидфосфат(НАДФ)-оксидазы: *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF2*, *NCF4*. Все они ассоциированы с иммунодефицитом и повышенной чувствительностью к инфекциям. На этом фоне возможно кишечное воспаление, как при болезни Крона, которое наблюдается примерно у 40% пациентов с хронической гранулематозной болезнью [15, 16]. Для этого заболевания характерны множественные гранулемы и присутствие пигментных макрофагов при гистологическом исследовании. Они могут быть обнаружены в разных органах: кишечнике, печени, лимфатических узлах, костях, коже. Недавно описаны гетерозиготные варианты с мутациями в многочисленных компонентах

*NOX2* НАДФ-оксидазы, которые не вызывают характерных для хронической гранулематозной болезни изменений, но также нарушают продукцию активного кислорода в нейтрофилах и предрасполагают к развитию ВЗК [17]. При этом количество нейтрофилов нормальное, но функциональная активность их снижена. Улучшение состояния у этой группы пациентов может быть достигнуто после введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может излечить кишечное воспаление и устранить нарушение фагоцитарных функций [18]. У пациентов с хронической гранулематозной болезнью моноциты продуцируют большое количество IL-1, поэтому антагонист рецептора IL-1 может быть успешно использован в лечении ВЗК-подобных колитов у таких больных [19].

С кишечным воспалением могут быть ассоциированы другие дефекты нейтрофилов. Дефекты глюкоза-6-фосфат-трансферазы (*SLC37A4*) и каталитической субъединицы 3 глюкоза-6-фосфатазы (*G6PC3*) связаны с врожденной нейтропенией и предрасполагают к развитию ВЗК. Дефицит адгезии лейкоцитов 1-го типа, вызванный мутацией в гене, кодирующем *CD18 (ITGB2)*, сопряжен с нарушением трансэндотелиальной миграции нейтрофилов. У больных с этим дефектом наблюдается высокий лейкоцитоз с нейтрофилиезом и бактериальные инфекции, некоторые из которых имеют проявления, характерные для ВЗК [20].

Сходные с ВЗК явления колита возможны при *гликогенозе Ib типа*, сопровождающемся нейтропенией и нарушением функций нейтрофилов [21]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был с успехом применен для лечения пациентов с нейтропенией и колитом [22].

Генетические дефекты (синдром Вискотта – Олдрича, *LRBA*, *BTk*, *CD40LG*, *FOXP3*) могут стать причиной аутоиммунной или обусловленной гемофагоцитарным синдромом нейтропении. Эти разные механизмы вторичной иммунной дисрегуляции указывают на функциональную комплексность, казалось бы, несвязанных генетических иммунных дефектов и на широкий спектр нарушений, который может реализоваться через врожденный иммунитет.

### Гипер- и аутовоспаление

Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом сопровождаются высокой воспалительной активностью и склонны к внекишечным аутоиммунным поражениям.





Таблица 2. Моногенные синдромы, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, и их клинические проявления (Источник [3])

Группа	Синдром/болезнь	Гены	Наследование	Болезнь Крона	Гранулемы	Язвенный колит	Локализация	Пенетрация, перианальное поражение	Стеноз	Кожа	Внекишечное аутоиммунное поражение
Эпителиальный барьер	Буллезная дистрофия	COL7A1	АР		+		ЭК		+	+	
	X-ассоциированная эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом	IKBKG	X	+			ЭК			+	Артрит, васкулит
Фагоцитарные дефекты	Дефект TTC7A	TTC7A	АР		+		ЭК		+		
	Дефект ADAM17	ADAM17	АР		+		ЭК			Ногти, волосы	
	Семейная диарея	GUCY2C	АД	+			ЭК		+		
	Гранулематозная болезнь	SYBB SYBA	X АР	+	+		ЭК, рот ЭК	+		Экзема Экзема	
Гипер- и ауто-воспалительные заболевания	Гликогеноз 1b типа	NCF1	АР	+	+		ЭК, рот	+		Экзема	
	Врожденная нейтропения	NCF2	АР	+	+		ЭК, рот	+		Экзема	
	Дефекты адгезии лейкоцитов	NCF4	АР	+	+		ЭК, рот	+		Экзема	
	Дефицит мевалонаткиназы	SLC37A4	АР	+	+		ЭК, рот	+		Фолликулит	
	Дефекты фосфолипазы C-γ2	G6PC3	АР	+	+		ЭК, рот	+		Фолликулит	
	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 5-го типа	ITGB2	АР	+	+		ЭК, рот	+		Фолликулит	
Синдром Германски – Пудлака	XLP2	MVK	АР				ЭК			+	Артрит, синдром Шегрена, ГФЛГ
	XLP1	PLCG2	АД		+		ЭК			+	Артрит, интерстициальная пневмония
	Синдром Германски – Пудлака	STXBP2	АР				ЭК				ГФЛГ
		XIAP	X		+		ЭК	++	(+)	+	ГФЛГ
		SH2D1A	X		+		ЭК	+	(+)	+	ГФЛГ, опухоли
		HPS1	АР		+		ЭК	+	(+)	+	
	HPS4	АР		+		ЭК	+	(+)	+		
	HPS6	АР		+		ЭК				+	



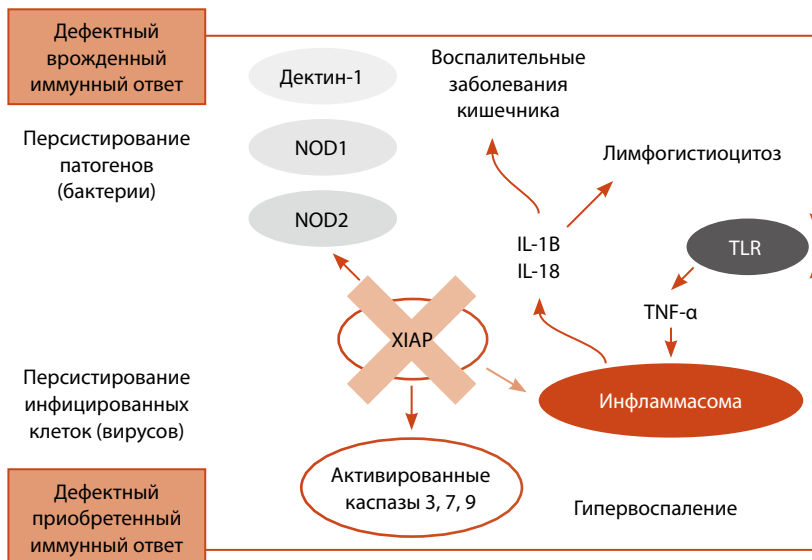


Рис. 3. Механизмы иммунных нарушений при мутациях гена XIAP

В основе этого могут лежать разные механизмы и генетические дефекты: дефицит мевалонат-киназы, фосфолипазы С-γ2, синдром Германски – Пудлака (тип 1, 4, 6), X-связанный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типа (XLP1, XLP2), семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз 5-го типа. Среди них дефицит мевалонат-киназы служит примером аутовоспалительного синдрома, характеризующегося повышением активности каспазы-1 и последующей активацией IL-1β.

X-связанный лимфопролиферативный синдром (XLP) вызван мутациями гена *BIRG4*, который кодирует X-ассоциированный ингибитор апоптоза (XIAP) (рис. 3). Не менее 20% больных с дефектами XIAP развивают болезнь Крона с тяжелыми перианальными осложнениями [23]. Среди мальчиков с ОРН ВЗК, как показало генетическое исследование, примерно 4% имеют мутации XIAP. Течение болезни Крона обычно очень тяжелое, не отвечающее на традиционную и биологическую терапию, в 10% случаев с летальным исходом. У пациентов с XLP1 вирус Эпштейна – Барр (реже – цитомегаловирус или вирус герпеса 6-го типа) может приводить к жизнеугрожающему гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. Реже наблюдаются эпизоды необъяснимой лихорадки, спленомегалии и цитопении. Спленомегалия и гиперспленизм могут быть первым проявлением болезни, возможно также вовлечение печени с гиперферментемией. Синдром макрофагальной активации с высокой

воспалительной активностью и цитопенией может возникнуть при XLP2, для которого характерно развитие болезни Крона. В 7% на фоне болезни Крона наблюдаются внекишечные поражения: артриты, кожные абсцессы, узловатая эритема, увеит, нефрит. Иммунологическое обследование больных с XLP демонстрирует снижение НК-клеток, которые в норме участвуют в защите слизистых оболочек от антигенов. Неадекватный иммунный ответ и персистенция инфекционных агентов способствуют хронизации воспаления. Больные XLP, как правило, имеют неудовлетворительные результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, но менее токсичные режимы индукции могут улучшить прогноз и вылечить ВЗК [24]. Ниже приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с XLP2.

#### Клиническое наблюдение

Больной Арсений, от 1-й беременности, 1-х срочных родов, родился с массой 3650 г, длиной 52 см, ранний анамнез без особенностей. У двоюродного деда по материнской линии была тяжелая болезнь Крона, от которой тот умер. У дяди по материнской линии – тромбоцитопения.

В возрасте 1 месяца – лихорадка, жидкий стул, геморрагическая сыпь, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения ( $24 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (Hb 73 г/л); миелограмма без патологии. Получал антибактериальную терапию, преднизолон, на фоне которого была достигнута положительная динамика. В течение первого года жизни наблюдались рецидивы лихорадки неясного генеза, гепатоспленомегалия, кожные высыпания, тромбоцитопения, анемия, небольшое повышение АЛТ, АСТ. Положительная динамика достигалась на фоне назначения стероидов, но диагноз установлен не был. В период с 1 года до 4 лет эти проявления прошли, сохранялись только кожные высыпания на лице.

В 5 лет появились боли в животе, кровь в стуле, лихорадка, усилились высыпания на коже (рис. 4), развился перианальный дерматит (рис. 5). Гистологически в биоптате из области поражения кожи – явления продуктивного гранулематозного дерматита немикробактериальной этиологии. По результатам анализов крови отмечены анемия, тромбоцитопения, повышение С-реактивного белка (СРБ). Проведена ректоскопия, выявлен эрозивный проктосигмоидит. На фоне терапии преднизолоном наблюдался положительный эффект, но после отмены препарата симптомы возобновились.

В 6 лет обнаружен параректальный свищ, отмечено нарастание анемии (61 г/л), тромбоцитопении ( $62 \times 10^9/\text{л}$ ). В Российской детской клинической больнице установлен диагноз «болезнь Крона,



**Рис. 4.** Кожная сыпь при мутации XIAP



**Рис. 5.** Периаанальный дерматит при мутации XIAP



**Рис. 6.** Эндоскопические изменения в сигмовидной кишке при мутации XIAP

гормоназависимая». Назначена биологическая (инфликсимаб 5 мг/кг) и иммуносупрессивная (азатиоприн 2 мг/кг) терапия, но после отмены стероидов вновь наблюдался рецидив. Доза инфликсимаба была

увеличена вдвое (10 мг/кг), азатиоприн заменен на микофенолата мофетил, но улучшения не наблюдалось. На фоне иммуносупрессии появились рецидивирующие абсцессы кожи и мягких тканей. Мальчик значительно отставал в весе, постоянно отмечались высокие значения СРБ. Фиброколоноскопия выявила эрозивно-язвенное поражение всей толстой кишки, более выраженное в дистальных отделах (рис. 6). В связи с резистентностью к терапии и ухудшением состояния после исключения инфекционных и септических процессов, лечения абсцессов и инфильтратов проведена смена инфликсимаба на адалимумаб в высокой дозе (40 мг), микофенолата мофетил заменен на метотрексат. Однако течение заболевания оставалось прежним, при снижении дозы стероидов наблюдалось усиление высыпаний, появление колитического синдрома, лихорадка, спленомегалия, увеличение концентрации СРБ в крови.

В возрасте 8 лет отмечено нарастание анемии, тромбоцитопении, лейкопении на фоне высоких значений СРБ, увеличение концентрации АЛТ, АСТ. Кальпротектин в кале – 1083 мг/г, на компьютерной томограмме – резкое утолщение стенки сигмовидной кишки. Состояние расценено как синдром макрофагальной активации у ребенка с тяжелой формой болезни Крона и неverified иммунodeficitом. Проведена пульс-терапия преднизолоном в дозе 25–30 мг/кг/сут в течение 5 дней, внутривенное введение IgG в дозе 1 г/кг, на фоне чего состояние стабилизировалось.

Учитывая очень раннее начало заболевания, торпидное течение болезни Крона с высокой активностью воспаления, осложнения, неэффективность терапии, предположен первичный иммунodeficit и проведено иммунологическое исследование. Выявлено снижение активированных NK-клеток, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>, что подтвердило наличие комбинированного иммунodeficitного состояния.

В связи с установленным иммунodeficitным состоянием ребенок был генетически обследован в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, установлена мутация в гене *BIRG4*, который кодирует XIAP. Таким образом, у ребенка с младенческим ВЗК был установлен первичный иммунodeficit и XLP2. В настоящее время мальчику 10 лет, он готовится к аллогенной трансплантации костного мозга.

**Синдром Германски – Пудлака** обусловлен мутациями в гене *HPS1*, кодирующем трансмембранный белок органелл. Заболевание проявляется в раннем возрасте и характеризуется сочетанием альбинизма, кровоточивостью с нарушением функций тромбоцитов, геморрагическим синдромом, в том числе гемоколитом.





## Комбинированные дефекты Т- и В-лимфоцитов

ВЗК-подобные изменения нередко развиваются у больных с патологией адаптивного иммунитета. Многочисленные генетические дефекты, которые могут нарушать Т- и В-дифференцировку и активацию, в итоге приводят к развитию комплексных дисфункций адаптивного иммунитета, включающих иммунодефицит и аутоиммунное воспаление. Заболевания, проявляющиеся ВЗК-подобной симптоматикой, включают дефекты В-лимфоцитов, такие как общий переменный иммунодефицит, гипериммуноглобулинемия М, агаммаглобулинемия. Ряд тяжелых комбинированных первичных иммунодефицитов (синдром Вискотта – Олдрича, синдром Оменна) также могут сопровождаться ВЗК-подобным кишечным воспалением.

Пациенты с *общим переменным иммунодефицитом* могут иметь различные кишечные проявления, напоминающие болезнь Крона, язвенный колит или язвенный проктит. Клинически заболевание обычно манифестирует к 20–30 годам, но в 20% симптомы появляются в детстве. Хотя в большинстве случаев общий переменный иммунодефицит наследуется полигенно, небольшой процент связан со специфическими моногенными дефектами: общий переменный иммунодефицит 1-го типа обусловлен мутациями гена, кодирующего кофактор Т-клеток *ICOS*, 8-го типа – гена *LRBA*. Пациенты с этими мутациями всегда развивают ВЗК-подобную патологию. Недавно описано сочетание общего переменного иммунодефицита и ВЗК в семье с дефицитом *IL-21* [25].

У больных с *агаммаглобулинемией*, вызванной дефектами генов *BTK* или *PIK3R1*, так же как и у пациентов с *синдромом гипериммуноглобулинемии М*, обусловленным дефектами генов *CD40LG*, *AICDA* или *IKBKG*, может возникать ВЗК-подобная патология [26]. Некоторые другие иммунодефициты, не относящиеся к первичным дефектам В-клеток (вызванные мутациями *SKIV2L* или *TTC37*), тем не менее, могут сопровождаться их снижением с соответствующим снижением иммуноглобулинов.

*Синдром Вискотта – Олдрича* представляет собой комбинированный первичный иммунодефицит, который в младенческом возрасте может сопровождаться неинфекционным колитом, протекающим как язвенный колит [27]. Поскольку генетический дефект Х-сцеплен, болеют только мальчики. Болезнь проявляется на первом году жизни, характерно сочетание атопического

дерматита, тромбоцитопении, инфекций и гемоколита. Синдром вызван отсутствием или аномальной экспрессией цитоскелетного регулятора *WASP* и сопровождается дефектами большинства иммунных клеток, как эффекторных, так и регуляторных Т-клеток, натуральных киллеров (NK), В-клеток, дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов. В дополнение к признакам язвенного колита пациенты развивают многочисленные аутоиммунные поражения других органов. Стандартным методом лечения таких больных считается трансплантация костного мозга.

У больных с *синдромом Оменна* тяжелый комбинированный иммунодефицит сопровождается экзематозной сыпью [28]. Он проявляется в раннем возрасте симптомами экземы, хронической диареи, гепатоспленомегалии, повышенной чувствительностью к инфекциям и высоким лейкоцитозом, лимфоцитозом, эозинофилией. В отличие от синдрома Вискотта – Олдрича, для синдрома Оменна не характерна тромбоцитопения. Механизм развития сравнивают с болезнью «трансплантат против хозяина», где в качестве трансплантата выступают материнские лимфоциты.

Больные с *атипичным тяжелым комбинированным иммунодефицитом* характеризуются резидуальным развитием Т- и В-клеток и олигоклональной Т-клеточной экспансией [29]. У больных с ВЗК-подобными проявлениями при этом могут обнаруживать гипоморфные дефекты различных генов: *DCLRE1C*, *ZAP70*, *RAG2*, *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *CD3G*. Вероятно, перечень причинно-значимых генов этим не ограничивается. Большинство этих генетических дефектов, касающихся функций Т-клеток, могут сопровождаться симптомами ВЗК.

*Синдром Hoyeraal – Hreidarsson* – тяжелая форма врожденного дискератоза, проявляющегося дисплазией ногтевых пластинок, сетчатой пигментацией кожи и оральной лейкоплакией. Пациенты с мутациями *RTEL1* или *DKC1* могут развивать тяжелый комбинированный иммунодефицит и кишечное воспаление [30].

## Регуляторные Т-клетки и IL-10

Потеря или функциональный дефект *IL-10* или его рецептора, кодируемого генами *IL10RA* или *IL10RB*, вызывают младенческое ВЗК, развивающееся в первые месяцы жизни. У всех пациентов с подобными мутациями и обусловленной ими утратой функций сигнальной оси *IL-10* возникает ВЗК-подобная иммунопатология, при этом данные генетические дефекты становятся причиной

моногенной формы ВЗК со 100% пенетрантностью [31]. Поскольку формирование иммунологической толерантности происходит в первые месяцы жизни и контролируется регуляторными Т-клетками, их основной продукт IL-10 отражает в целом этот процесс (рис. 7). Под влиянием регуляторных Т-клеток в норме осуществляется супрессия в кишечнике эффекторных Т-клеток, поэтому нарушение сигнальной оси IL-10 сопровождается ранним прогрессирующим тяжелым воспалением.

Дефекты IL-10 были выявлены у 25% детей при ОРН ВЗК и характеризовались следующими особенностями [5, 31]:

- начало в возрасте около 3 месяцев;
- тяжелое поражение толстой кишки;
- перианальные осложнения у всех детей.

В отличие от них, мутации гена рецептора IL-10 (IL-10R) манифестировали несколько позже (в 6–12 месяцев), для них было характерно следующее [5, 31]:

- тяжелое поражение толстой кишки;
- отсутствие перианальных осложнений;
- внекишечные поражения (артрит, фолликулит).

Противовоспалительный цитокин IL-10 секретируется натуральными и индуцированными регуляторными Т-клетками (кишечными CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> и Tr1), макрофагами и В-клетками. Многие интестинальные и экстраинтестинальные клеточные типы экспрессируют рецепторы к IL-10. Дефекты как IL-10, так и его рецептора нарушают дифференцировку макрофагов M1/M2, вызывая сдвиг иммунного ответа в сторону провоспалительного. Дефекты сигнальной оси IL-10 ассоциированы с внекишечным воспалением, которое может проявляться фолликулитом, артритом и предрасположенностью к развитию В-клеточной лимфомы [32]. Традиционная терапия ВЗК на фоне дефекта сигнальной оси IL-10 не эффективна, но аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может индуцировать ремиссию.

Одним из вариантов аутовоспалительного заболевания кишечника является *аутоиммунная энтеропатия*, которая клинически может быть очень сходной с младенческой болезнью Крона. Различают три типа этого заболевания. Аутоиммунная энтеропатия 1-го типа, или IPЕХ-синдром – наиболее тяжелая форма заболевания. В ее основе лежит мутация гена FOXP3, что нарушает натуральные и индуцированные регуляторные Т-клетки, вызывая аутоиммунную патологию, иммунодефицит и энтеропатию,

в большинстве случаев сопровождающуюся также симптомами колита [33]. Болеют только мальчики, болезнь манифестирует обычно в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. Интестинальные поражения, которые развиваются у больных с IPЕХ-синдромом, напоминают болезнь «трансплантат против хозяина» с вовлечением тонкой и толстой кишки. Характерна полифекалия до 100 мл/кг/сут, гипопроотеинемия, повышение фекального кальпротектина. Может быть кровь в стуле. Эндоскопически в тонкой кишке обнаруживают гиперемии и дефекты слизистой оболочки от мелких эрозий до глубоких язв. В толстой кишке обычно есть гиперемия и отек, но возможна и ульцерация. Гистологически в тонкой кишке выражена атрофия, но увеличение межэпителиальных лейкоцитов, в отличие от целиакии, не свойственно аутоиммунной энтеропатии. В сыворотке крови больных IPЕХ-синдромом обнаруживают антитела против бокаловидных клеток и против щеточной каймы энтероцитов. Аутоантигеном при аутоиммунной энтеропатии с нефропатией является гармонин (75 кДа USH1C белок), связанный с зонулином и обеспечивающий проницаемость межэпителиальных соединений в тонкой кишке, этот же белок обнаружен в почках. Для больных аутоиммунной энтеропатией 1-го типа характерна экзема с повышением уровня IgE в крови и сочетание с эндокринопатиями: сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, недостаточностью коры надпочечников, гипопаратиреозом. Возможны аутоиммунные гематологические заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения). Аутоиммунная энтеропатия 2-го типа, или IPЕХ-подобный синдром, возможен как у мальчиков, так и у девочек. Он развивается при нарушении сигнальной оси IL-2 у пациентов с дефектами в α-цепи рецептора IL-2 (IL2RA), кодируемого CD25, а также при нарушении сигнальной оси STAT1 [34]. Клинически аутоиммунная энтеропатия 2-го типа протекает несколько легче, чем IPЕХ-синдром, доминирует иммуноаллергическая манифестация: упорная диарея с атрофией ворсин и воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки толстой кишки на фоне тяжелой пищевой аллергии, экземы, возможно в сочетании с внекишечными аутоиммунными заболеваниями. Аутоиммунная энтеропатия 3-го типа ограничена интестинальным поражением и протекает в более легкой форме.

Очень раннее начало энтеропатии и кишечные инфекции описаны при ряде моногенных иммунодефицитов и/или аутовоспалительных

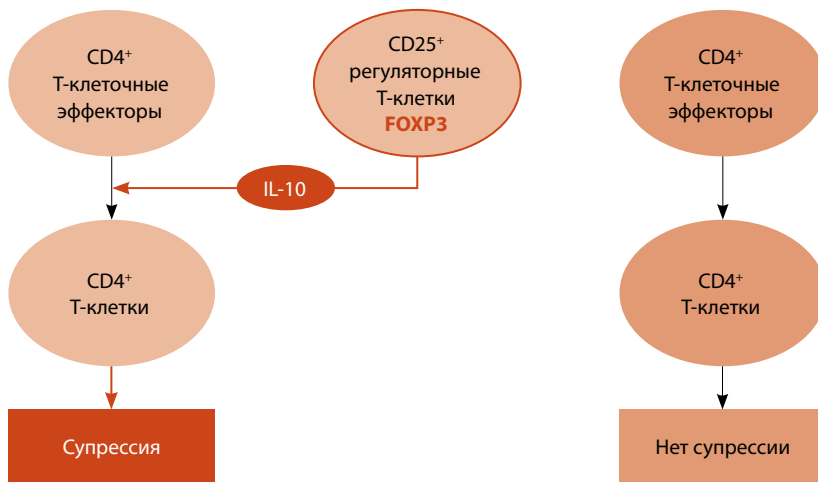


Рис. 7. Роль сигнальной оси IL-10 в иммунологическом контроле

заболеваниях. При этом непонятно, что активирует воспаление: это могут быть патогенные микробы, пищевые антигены или ВЗК-подобное кишечное воспаление, индуцированное комменсальной микробиотой.

Некоторые заболевания сопровождаются кишечным воспалением без какого-либо иммунодефицита или нарушения эпителиальных механизмов защиты. Например, некоторые пациенты с болезнью Гиршпрунга и другими тяжелыми нарушениями кишечной иннервации и псевдообструкцией развивают энтероколит, ассоциированный с мутацией гена *RET* [34]. Одним из возможных механизмов считается бактериальная транслокация, обусловленная стазом кишечного содержимого и последующим воспалением.

### Диагностика и выбор терапевтической стратегии

Предположение о моногенном ВЗК возможно при соответствующем фенотипе с учетом кишечных и внекишечных проявлений, гистологических и лабораторных данных. Во всех случаях требуется исключить инфекции и аллергическое поражение желудочно-кишечного тракта. При ОРН ВЗК довольно часто встречается недифференцированный тип ВЗК с тяжелым поражением толстой кишки и признаками, свойственными как болезни Крона, так и язвенному колиту. Особое внимание следует обращать на следующие признаки:

- очень раннее начало;
- отягощенный семейный анамнез;
- атипичные эндоскопические и гистологические изменения;
- резистентность к традиционной терапии;

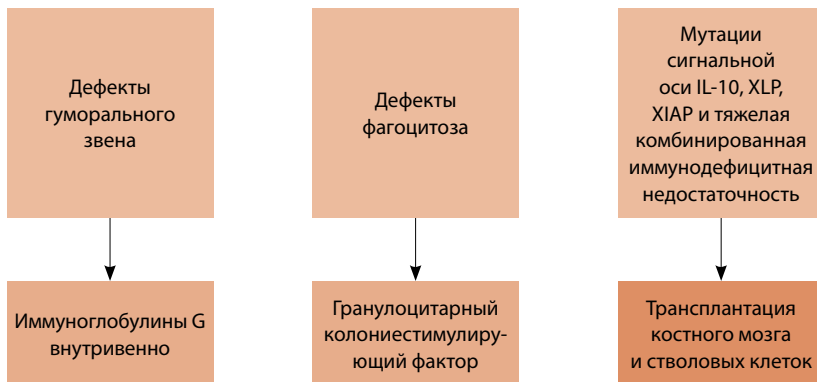
- поражение кожи, дистрофия ногтей, аномалия волос;
- патология лимфоидных органов (абсцессы лимфатических узлов, спленомегалия);
- повторные или атипичные инфекции;
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- ассоциированные аутоиммунные поражения других органов;
- очень раннее развитие опухолей (неходжкинская лимфома, опухоли кожи, гамартома, тиреоидные опухоли).

Очень раннее начало кишечных симптомов и свойственные ВЗК эндоскопические и гистологические изменения сами по себе – довольно веские аргументы в пользу моногенного ВЗК. Однако возраст начала зависит от конкретной патологии. Так, для мутаций IL-10 и его рецептора характерно младенческое ВЗК с перианальными поражениями. IPЕХ-синдром, синдром Вискотта – Олдрича, Оменна и другие тяжелые комбинированные иммунодефициты тоже начинаются на первом году жизни, однако есть случаи более позднего развития аутоиммунной энтеропатии и синдрома Вискотта – Олдрича. В случае патологии нейтрофилов, дефектов В-клеток, XLP возможны возрастные вариации дебюта, но и для них более характерно раннее начало.

Фенотип многих моногенных форм ВЗК меняется со временем, гастроинтестинальные симптомы могут быть как первым проявлением, так и развиваться позднее. Некоторые заболевания диагностируются по характерному сочетанию симптомов. В частности, сочетание с эндокринопатиями свойственно IPЕХ, развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза – XLP.

В соответствии с рекомендациями ESPGHAN [35], всем детям с ОРН ВЗК должны быть проведены полное лабораторное, эндоскопическое и гистологическое исследования, а при необходимости использованы современные методы визуализации. Гистологическое исследование очень важно с точки зрения не только установления ВЗК, но и исключения других заболеваний со сходной симптоматикой (например, аллергических и эозинофильных поражений, хронических инфекций, целиакии).

Для установления конкретного иммунного дефекта всем детям с ОРН ВЗК показано проведение иммунологического исследования. Оно должно включать оценку уровня иммуноглобулинов, субпопуляций лимфоцитов и функций нейтрофилов. На основании результатов этого исследования можно предполагать с высокой долей вероятности конкретные заболевания,



**Рис. 8.** Дифференцированная иммунотерапия моногенных воспалительных заболеваний кишечника на фоне иммунодефицитного состояния

**Таблица 3.** Иммунологические нарушения при воспалительных заболеваниях у детей разного возраста

Признак	Частота, %	
	до 5 лет (n=8)	старше 6 лет (n=16)
Снижение количества натуральных киллеров Т-клеток	50	17
Снижение уровня индуцированной продукции IL-10	25	25
Нарушение фагоцитарных функций	90	50

проявляющиеся нарушением тех или иных иммунных функций (см. табл. 2). В ряде случаев, к примеру, при подозрении на мутации IL-10, показана оценка его уровня в крови. Важно исследовать также уровень аутоантител, специфичных для определенных генетических синдромов.

Исследование иммунологического статуса 24 детей с ВЗК (8 детей в возрасте от 7 месяцев до 5 лет, 16 – от 6 до 17 лет; 20 пациентов с болезнью Крона, 4 – с язвенным колитом), проведенное нами, показало, что признаки иммунодефицитного состояния имеют место у абсолютного большинства больных ОРН ВЗК (табл. 3)\*.

На основании фенотипа заболевания можно предполагать мутации определенных генов-кандидатов, то есть следующим этапом может быть обнаружение мутаций конкретных генов на основании секвенирования экзона. Практика такого подхода подтвердила его целесообразность при ОРН ВЗК, чаще всего при таком подходе обнаруживают дефекты в следующих генах: *XIAP*, *IL10R*, *G6PC3*, *MEFV*, *LRBA*, *FOXP3*, *TTC7A*. Исследование генов-кандидатов у детей с ОРН ВЗК не следует откладывать надолго, целесообразно проводить

его параллельно лабораторному и эндоскопическому исследованию, чтобы сократить время установления точного диагноза и избежать дорогостоящего и неэффективного лечения, а также возможных осложнений заболевания и терапии. При установленном неverified иммунодефиците следует также оценить возможные мутации следующих генов-кандидатов: *ZAP70*, *RAG2*, *IL2RG*, *LIG4*, *ADA*, *DCLRE1C*, *CD3G*, *TTC7A*.

Однако исследование генов-кандидатов не всегда способно установить мутации предполагаемых генов, в этих случаях ответ может дать только полное секвенирование генома. Оно позволяет выявить новые и редкие гены, ответственные за развитие ОРН ВЗК. Альтернативой полному секвенированию может быть прицельное секвенирование 170 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитных состояний [36].

Перспективной представляется оценка функционального состояния определенных генов, поскольку усиление и ослабление функций одних и тех же генов могут проявляться по-разному. Например, мутации, усиливающие функции гуанилатциклазы, вызывают диарею и повышенную чувствительность к ВЗК, а потеря ее функций приводит к кишечной обструкции и мекониевому илеусу [37]. Усиление функций *STAT1* вызывает IPeX-подобный синдром аутоиммунной энтеропатии, а потеря функций обнаружена у больных с хроническим кандидозом кожи и слизистых. Потеря активности *TTC7A* регистрируется в множественной интестинальной атрезии и тяжелой комбинированной иммунной недостаточности, а гипоморфные мутации вызывают ОРН ВЗК. Следовательно, одни и те же гены могут предрасполагать к развитию тяжелого первичного иммунодефицита и ВЗК. Это объясняется тем, что при полной утрате функций гена развиваются классические тяжелые комбинированные иммунодефициты, в то время как гипоморфные варианты этих же генов сохраняют резидуальную олигоклональную активность Т-клеток и ассоциированы с иммунопатологическими заболеваниями, в том числе с развитием ВЗК. Объяснить более легкое течение или позднее развитие ВЗК у некоторых пациентов с моногенными дефектами, предположительно, позволит выявление гипоморфных вариантов с помощью последних технологий секвенирования ДНК.

Почему мы должны думать о том, что при ВЗК могут присутствовать моногенные дефекты? Прежде всего потому, что дети с моногенными дефектами, как правило, имеют более тяжелое течение ВЗК и плохо поддаются традиционной

\* Данные были представлены авторами в виде доклада на XXIII Международном конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ и опубликованы в сборнике материалов конгресса: Корниенко ЕА, Крупина АН, Калинина НМ, Бычкова НВ. Особенности иммунологического статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника. В: Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Москва, 22–24 марта 2016 г. М.; 2016. с. 167–8.





терапии. Как следствие, возможны тяжелые осложнения и летальный исход. Все это побуждает к поиску особых лечебных подходов в данной группе больных. Выбор препаратов при этом должен быть обусловлен механизмом иммунных нарушений, сопряженных с выявленным генетическим дефектом.

Следующий повод для установления генетического дефекта у больных с ОРН ВЗК – профилактика тяжелых осложнений. Например, установление дефектов *XIAP* требует обязательного скрининга в отношении инфекции Эпштейна – Барр, обнаружение дефицита IL-10 рецептора – настороженности в отношении В-клеточной лимфомы, выявление синдрома Hooyraal – Hreidarsson – злокачественных гематологических и кожных заболеваний. Генетическая информация позволит также проводить скрининг и своевременную диагностику внекишечных поражений, свойственных тому или иному дефекту, таких как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения или аутоиммунный гепатит (см. табл. 2). Знания о характере генетической предрасположенности могут сократить время выявления этих тяжелых осложнений.

Внедрение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как предпочтительной терапевтической стратегии способно изменить течение болезни и сохранить жизнь этим пациентам. Однако существуют доказательства, полученные на животных моделях и в клинических исследованиях, что пациенты

с нарушениями кишечного барьера не отвечают на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, возможно, вследствие того, что стволовые клетки не в состоянии корректировать некоторые дефекты (например, *NEMO* или *TTC7A*) [10]. Учитывая высокий риск самой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности, развитие болезни «трансплантат против хозяина» и тяжелых инфекций, важно точно установить генетическую основу ВЗК у каждого ребенка с ОРН ВЗК прежде чем направлять его на трансплантацию.

Понимание патофизиологии заболевания, вызванного генетическим дефектом, может послужить обоснованием выбора нетрадиционной терапии, обусловленного специфическим патогенетическим воздействием (рис. 8). Например, пациентам с дефицитом мевалонат-киназы или хронической гранулематозной болезнью, сопровождающимися повышением уровня IL-1 $\beta$ , может быть показана терапия антагонистом рецептора IL-1 $\beta$ . При нарушениях фагоцитоза и/или нейтропении может оказаться эффективным введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Это не стандартная терапия ВЗК, но оправданная с точки зрения патофизиологии и в перспективе, возможно, весьма результативная применительно к этой группе больных. Достижение генотипически оправданной специфической терапии особенно важно, поскольку только это может уменьшить вероятность хирургического вмешательства, в частности, колэктомии, а также побочных эффектов традиционной терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками. ©

## Литература / References

- Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35–40. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.08.043.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307–17. doi: 10.1038/nature10209.
- Uhlig HH, Schwert T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muisa AM; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(5):990–1007.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423–39. doi: 10.1002/ibd.21349.
- Ruemmele FM, El Khoury MG, Talbotec C, Mauraige C, Mougnot JF, Schmitz J, Goulet O. Characteristics of inflammatory bowel disease with onset during the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(5):603–9.
- Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD – a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4):277–81. doi: 10.1016/j.crohns.2009.07.001.
- Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleyne I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Geary R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M,

- Hu X, Karlsen TH, Kupcinskas L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrance IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verpagnet HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg MS, Annesse V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119–24. doi: 10.1038/nature11582.
9. Imielinski M, Baldassano RN, Griffiths A, Russell RK, Annesse V, Dubinsky M, Kugathasan S, Bradfield JP, Walters TD, Sleiman P, Kim CE, Muise A, Wang K, Glessner JT, Saeed S, Zhang H, Frackelton EC, Hou C, Flory JH, Otieno G, Chiavacci RM, Grundmeier R, Castro M, Latiano A, Dallapiccola B, Stempak J, Abrams DJ, Taylor K, McGovern D; Western Regional Alliance for Pediatric IBD, Silber G, Wrobel I, Quiros A; International IBD Genetics Consortium, Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmuda MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhart AH, Targan SR, Xavier RJ; NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossom A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E; Belgian-French IBD Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghorji J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Delukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ, Heyman MB, Ferry GD, Kirschner B, Lee J, Essers J, Grand R, Stephens M, Levine A, Piccoli D, Van Limbergen J, Cucchiara S, Monos DS, Guthery SL, Denson L, Wilson DC, Grant SF, Daly M, Silverberg MS, Satsangi J, Hakonarson H. Common variants at five new loci associated with early-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2009;41(12):1335–40. doi: 10.1038/ng.489.
10. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795–805. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303956.
11. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Gungör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2012;143(2):347–55. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.045.
12. Zeissig Y, Petersen BS, Milutinovic S, Bosse E, Mayr G, Peucker K, Hartwig J, Keller A, Kohl M, Laass MW, Billmann-Born S, Brandau H, Feller AC, Röcken C, Schrappe M, Rosenstiel P, Reed JC, Schreiber S, Franke A, Zeissig S. XIAP variants in male Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(1):66–76. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306520.
13. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol*. 2009;132(1):124–31. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.514.
14. Chen R, Giliani S, Lanzi G, Mias GI, Lonardi S, Dobbs K, Manis J, Im H, Gallagher JE, Phanstiel DH, Euskirchen G, Lacroute P, Bettinger K, Moratto D, Weinacht K, Montin D, Gallo E, Mangili G, Porta F, Notarangelo LD, Pedretti S, Al-Herz W, Alfahdi W, Comeau AM, Traister RS, Pai SY, Carella G, Facchetti F, Nadeau KC, Snyder M, Notarangelo LD. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):656–664. e17. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.013.
15. Schappi MG, Smith VV, Goldblatt D, Lindley KJ, Milla PJ. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 2001;84(2):147–51. doi: 10.1136/adc.84.2.147.
16. Muise AM, Xu W, Guo CH, Walters TD, Wolters VM, Fattouh R, Lam GY, Hu P, Murchie R, Sherlock M, Gana JC, NEOPICS, Russell RK, Glogauer M, Duerr RH, Cho JH, Lees CW, Satsangi J, Wilson DC, Paterson AD, Griffiths AM, Silverberg MS, Brumell JH. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut*. 2012;61(7):1028–35. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300078.
17. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(3):680–689.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.005.
18. Kato K, Kojima Y, Kobayashi C, Mitsui K, Nakajima-Yamaguchi R, Kudo K, Yanai T, Yoshimi A, Nakao T, Morio T, Kasahara M, Koike K, Tsuchida M. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease with inflammatory complications and severe infection. *Int J Hematol*. 2011;94(5):479–82. doi: 10.1007/s12185-011-0932-6.
19. Meissner F, Seger RA, Moshous D, Fischer A, Reichenbach J, Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease. *Blood*. 2010;116(9):1570–3. doi: 10.1182/blood-2010-01-264218.
20. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):958–64. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.28022.
21. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):128–32.
22. Däbritz J, Bonkowski E, Chalk C, Trapnell BC, Langhorst J, Denson LA, Foell D. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and disease relapse in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1901–10. doi: 10.1038/ajg.2013.360.
23. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, Galicier L, Le Deist F, Rieux-Laucat F, Revy P, Fischer A, de Saint Basile G, Latour S. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006;444(7115):110–4. doi: 10.1038/nature05257.
24. Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K, Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, Miyawaki T. Clinical and genetic characteristics of XIAP deficiency in Japan. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):411–20. doi: 10.1007/s10875-011-9638-z.
25. Salzer E, Kansu A, Sic H, Májek P, Ikinçioğullari A, Dogu FE, Prengemann NK, Santos-Valente E, Pickl WF, Bilic I, Ban SA, Kuloğlu Z, Demir AM, Ensari A, Colinge J, Rizzi M, Eibel H, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1651–9.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.034.
26. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):658–64. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.018.
27. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syn-



- drome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. doi: 10.3389/fimmu.2012.00209.
28. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141(1):73–82. doi: 10.1016/j.clim.2011.05.007.
29. Notarangelo LD. Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu Rev Immunol.* 2013;31:195–225. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095927.
30. Borggraefe I, Koletzko S, Arenz T, Fuehrer M, Hoffmann F, Dokal I, Vulliamy T, Weiler V, Griese M, Belohradsky BH, Lang T. Severe variant of x-linked dyskeratosis congenita (Hoyer-aal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):359–63. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a15b94.
31. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033–45. doi: 10.1056/NEJMoa0907206.
32. Glocker EO, Frede N, Perro M, Sebire N, Elawad M, Shah N, Grimbacher B. Infant colitis – it's in the genes. *Lancet.* 2010;376(9748):1272. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61008-2.
33. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol.* 2012;3:211. doi: 10.3389/fimmu.2012.00211.
34. Austin KM. The pathogenesis of Hirschsprung's disease-associated enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(4):319–27. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2012.07.006.
35. Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50 Suppl 1:S1–13. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181c92c53.
36. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, van Zon P, van Lieshout S, Elferink MG, van der Burg M, Vermont CL, van der Zwaag B, Janson E, Cuppen E, Ploos van Amstel JK, van Gijn ME. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):529–34. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.032.
37. Romi H, Cohen I, Landau D, Alkhrinawi S, Yerushalmi B, Hershkovitz R, Newman-Heiman N, Cutting GR, Ofir R, Sivan S, Birk OS. Meconium ileus caused by mutations in GUCY2C, encoding the CFTR-activating guanylate cyclase 2C. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):893–9. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.022.

## Inflammatory bowel disease with a very early onset

Kornienko E.A.<sup>1</sup> • Krupina A.N.<sup>1</sup> • Gabrusskaya T.V.<sup>1</sup> • Kalinina N.M.<sup>2</sup>

Inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis) has a tendency to manifest at earlier age. In childhood (< 6 years of age) it has an especially severe course and is characterized by high grade inflammation, predominantly in the colon, by complication and extra-intestinal autoimmune injury. At younger age, Crohn's disease and ulcerative colitis require more aggressive treatment with frequently poor results. From genetic point of view, monogenic mutations controlling the immune response are characteristic for these diseases with an early onset; therefore, they are frequently associated with primary immunodeficiency. This implies various immunologic deficits, such as breakdown of the epithelial barrier, phagocytic dysfunction and dysfunction of T and B lymphocytes and regulatory T cells. Depending on this, a number of primary immunodeficiencies are identified associated with monogenic mutations of more than 50 genes. There are some age-related specific features at manifestation. Thus, defects in interleukin 10 and

FOXP3 manifest in the first months of life, whereas severe combined immunodeficiencies and phagocytosis defects become evident somewhat later. Virtually all 24 children with very early onset of inflammatory bowel disease, whom we examined, had immunologic defects and one child had a XIAP gene mutation. After identification of a specific immunologic defect, one can understand the mechanism of the disease and suspect one or another genetic defect with subsequent reasonable assessment of mutations in candidate genes. Detection of immunologic and genetic defects in children with a very early onset of inflammatory bowel disease allows for choosing an adequate strategy of non-conventional treatment that may differ depending on the mechanism of the disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease with a very early onset, immunodeficiency state, monogenic immune defect

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733

**Kornienko Elena A.** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education<sup>1</sup>  
✉ 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 778 06 61.  
E-mail: elenkornienko@yandex.ru

**Krupina Anna N.** – Postgraduate Student, Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education<sup>1</sup>

**Gabrusskaya Tat'yana V.** – Assistant Professor, Chair of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education<sup>1</sup>

**Kalinina Nataliya M.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Research and Development, Division of Clinical Immunology, Chief Research Fellow<sup>2</sup>  
✉ 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 544 88 65.  
E-mail: doctkalin@mail.ru

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

<sup>2</sup> All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiphorov; 4/2 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation



# Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника

Харитонов А.Г.<sup>1</sup> • Шукина О.Б.<sup>1</sup> • Кондрашина Э.А.<sup>1</sup>

**Харитонов Андрей Геннадьевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии<sup>1</sup>  
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (812) 235 10 93.  
E-mail: mldruz@gmail.com

**Шукина Оксана Борисовна** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии<sup>1</sup>

**Кондрашина Элина Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии<sup>1</sup>

Системные глюкокортикостероиды широко используются в терапии воспалительных заболеваний кишечника и несмотря на появление новых противовоспалительных препаратов остаются основным средством для индукции ремиссии при среднетяжелых и тяжелых формах язвенного колита и болезни Крона. Тем не менее у части пациентов наблюдается гормональная резистентность, при которой глюкокортикостероиды не оказывают ожидаемого эффекта. В статье подробно рассматриваются вопросы критериев гормональной резистентности, возможные механизмы ее формирования, включая вторичную

резистентность вследствие развития осложненного язвенного колита и болезни Крона, а также присоединения оппортунистических инфекций. Особое внимание уделяется современной терапии резистентных форм воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, гормональная резистентность, оппортунистическая инфекция

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743

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

**В** последние годы перед врачами-гастроэнтерологами особенно остро стоит проблема диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит. В России, как и во всем мире, отмечается

неуклонный рост заболеваемости и распространенности ВЗК [1, 2], в общей когорте таких пациентов немалый процент приходится на тяжелые и резистентные к лечению формы.

Понятие резистентности к лечению используется в большей степени в публикациях,





посвященных язвенному колиту, при этом значение термина «резистентность», или «рефрактерность», авторы интерпретируют по-разному. Резистентность стала трактоваться широко, обозначая отсутствие ответа на ту или иную медикаментозную терапию (например, язвенный колит, резистентный к препаратам 5-аминосалициловой кислоты, или резистентная к азатиоприну болезнь Крона). Однако действующие европейские консенсусы по диагностике и лечению болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) четко ограничивают это понятие рамками резистентности только к системным глюкокортикостероидам (ГКС). Диагноз «гормонорезистентный язвенный колит» (так же как и «гормонорезистентная болезнь Крона») устанавливается в отсутствие ответа на терапию системными ГКС в следующих случаях:

- при сохранении симптомов активности заболевания несмотря на применение преднизолона внутрь в дозе до 0,75 мг/кг/сут в течение 4 недель, или
- в отсутствие ответа на терапию ГКС, которые вводят внутривенно в течение 4–7 суток [3, 4].

Первая ситуация в большей степени относится к амбулаторным пациентам с умеренной или высокой активностью ВЗК, у которых верификация стероидорезистентности требует госпитализации для усиления терапии (парентеральные формы ГКС, антицитокиновая терапия). Вторая – более точно описывает истинное отсутствие ответа на терапию ГКС.

Частота гормонорезистентного язвенного колита колеблется от 9 до 16% [5, 6], резистентность к ГКС отмечается у 16–20% пациентов с болезнью Крона [5, 7].

В литературе рассматриваются несколько групп факторов, имеющих, по нашему мнению, основное значение в формировании рефрактерности к ГКС. На первое место следует поставить первичную гормональную резистентность. В ее основе могут лежать некие изменения (прежде всего генетически обусловленные) в организме пациента, которые снижают или же сводят к минимуму эффективность стероидных гормонов.

Для понимания их сути рассмотрим действие ГКС на уровне клеток-мишеней. Попадая в кровоток, стероидные гормоны связываются с кортико-стероидсвязывающим глобулином и в меньшей степени – с альбумином [8]. Достигнув клеток-мишеней, ГКС проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют с цитозольным рецептором ГКС, экспрессирующимся практически во всех клетках организма. Стероидные гормоны

реализуют свой эффект по следующему механизму: образующийся комплекс «гормон – рецептор» способен проникать в ядро клетки и связываться с участками ДНК, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Этот комплекс взаимодействует с различными факторами транскрипции, или ядерными факторами (например, ядерный фактор NF-κB), являющимися естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении (гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии и др.) [9].

Феномен первичной гормональной резистентности при хронических воспалительных заболеваниях (в том числе ВЗК) остается неразгаданным. Обсуждаются следующие возможные механизмы [10]:

- дисфункция ГКС-рецепторов. Нарушение функции/активности ГКС-рецепторов связывают с полиморфными вариантами гена *NR3C1* (наиболее активно изучаются полиморфизмы TthIII (rs10052957), ER22/23EK (rs6189/rs6190), N363S (rs6195), BclI (rs41423247) и GR-9β);
- снижение активности комплекса ГКС/ГКС-рецептор;
- дисфункция ядерных факторов транспортировки. Так, импортин-13 способствует проникновению комплекса ГКС/ГКС-рецептор через ядерную мембрану, а полиморфизмы кодирующего его гена снижают активность импортина-13;
- изменение транспортировки и метаболизма ГКС. В частности, показана роль полиморфных вариантов гена множественной лекарственной резистентности (MDR), изменяющих активность «лекарственной помпы», расположенной в клеточной мембране и участвующей в транспортировке и выведении лекарств (в том числе ГКС) из клетки.

Несомненно, существуют и другие причины первичной гормонорезистентности, однако все они требуют тщательного изучения и установления их клинической значимости при ВЗК.

Вторичная гормональная резистентность может быть многофакторной, поэтому без должного внимания к ее причинам применение даже самых современных средств терапии не всегда оказывается эффективным. Одной из причин вторичной гормонорезистентности считается назначение низких доз ГКС, недостаточных для подавления воспаления при высокой активности язвенного колита и болезни Крона. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества

по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO), эффективная доза системных стероидов должна составлять 0,75–1 мг/кг/сут [11, 12]. При этом указывается, что рекомендуемые дозы стероидов не базируются на результатах рандомизированных клинических испытаний. Более того, исследования оценки зависимости «доза – эффект» при ВЗК вообще не проводились [13, 14]. Еще в 1962 г. при сопоставлении эффективности различных доз преднизолона (20, 40 и 60 мг) J.H. Varon продемонстрировал схожий терапевтический эффект доз 40 и 60 мг, в то время как эффективность дозы 20 мг была значительно ниже [15].

Отдельно стоит отметить проблему эквивалентности доз пероральных и внутривенных форм ГКС. Известно, что назначение ГКС внутривенно несколько увеличивает их биодоступность (согласно инструкции по медицинскому применению препарата преднизолон, биодоступность его пероральной формы составляет 70–90%, а парентеральных форм приближается к 100%). Возможно, именно поэтому Европейские консенсусы по диагностике и лечению болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) в качестве одной из опций терапии при рефрактерности к пероральным стероидам предлагают рассмотреть перевод пациента на парентеральное введение ГКС [11, 12]. При этом рекомендации по общей суточной дозе стероидных гормонов остаются прежними независимо от пути введения (0,75–1 мг/кг). В нашей стране традиционно считалось, что при переводе больного с перорального на внутривенный путь введения ГКС необходимо выполнить пересчет дозы в сторону ее увеличения. Однако подходы авторов различались, и кратность увеличения дозы для парентеральных стероидов варьировала от 3 до 6. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона предлагают при тяжелой атаке заболевания применять высокие дозы преднизолона – 2 мг/кг/сут, сохраняя при среднетяжелой атаке дозу в 1 мг/кг/сут [16, 17].

Не исключено, что именно изначально низкая доза внутривенных ГКС при тяжелых атаках язвенного колита стала причиной высокой потребности в колэктомии (30% и более) в Европе и Северной Америке [18, 19]. Для подтверждения или опровержения этого предположения необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

Не менее важной причиной формирования вторичной гормональной резистентности выступает оппортунистическая инфекция. Она

представляет собой заболевание, вызванное микроорганизмами, которые в обычных условиях мало патогенны, но при развитии аутоиммунного заболевания или на фоне иммуносупрессивной терапии инфекция становится клинически значимой. Пациенты с ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют повышенный риск присоединения/активации оппортунистической инфекции. Особенно он высок в случае одновременного назначения нескольких иммуносупрессоров [20].

Европейским консенсусом по диагностике и лечению оппортунистических инфекций (2014) рассматриваются возбудители инфекций, которые могут снижать эффективность терапии ВЗК: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* [20].

Одним из важнейших возбудителей, способных вызывать вторичную гормональную резистентность, является ЦМВ. Большинство случаев первичного инфицирования этим возбудителем протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, при этом следует отметить широкую распространенность ЦМВ по всему миру (до 30–100% инфицированных в зависимости от региона и популяции). Активная цитомегаловирусная инфекция нередко протекает в форме цитомегаловирусного мононуклеоза, однако может поражать любой орган [21]. После первичного заражения ЦМВ может сохраняться в тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника) в латентном состоянии. Применение иммуносупрессивной терапии при ВЗК и само наличие язвенного колита или болезни Крона могут быть факторами риска активации цитомегаловирусной инфекции с манифестацией в виде клинически значимого цитомегаловирусного колита [22]. В целом при ВЗК ЦМВ выявляется в 10–43% случаев, а при рефрактерном к стероидным гормонам язвенном колите – в 20–67% [23, 24]. Определение ЦМВ не считается обязательным в случае первичного диагноза ВЗК перед началом иммуносупрессивной терапии и должно проводиться только в случае рефрактерности к системным ГКС [20].

Другие возбудители семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса) Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК (2014) не рассматривает в качестве фактора резистентности к ГКС, тем не менее они могут служить причиной снижения ответа на базисную терапию и отсутствия ремиссии ВЗК [20].



*C. difficile* – граммотрицательная спорообразующая бактерия, клиническая значимость которой варьирует от бессимптомного носительства до развития фульминантного колита. Патогенность возбудителя определяется продукцией токсинов А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Известно, что инфекция *C. difficile* выявляется почти у 5% больных с ВЗК [25]. Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций (2014) выделяет язвенный колит и болезнь Крона в качестве независимых факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний. Помимо этого активация возбудителя (споры которого в норме транзитом проходят через желудочно-кишечный тракт) может отмечаться в случае назначения таких препаратов для лечения ВЗК, как антибиотики, иммуносупрессоры, ГКС [25, 26]. Европейские эксперты рекомендуют проводить обследование для исключения инфекции, вызванной *C. difficile*, при каждом эпизоде обострения ВЗК с толстокишечной локализацией, а также в отсутствие ответа на базисную терапию. В качестве методов диагностики предлагается использовать иммуноферментный анализ или (как более чувствительный и специфичный метод) полимеразную цепную реакцию (ПЦР) кала для определения токсинов А и В *C. difficile*.

Важно также помнить о возможности развития туберкулеза (в том числе внелегочного) у пациентов с ВЗК, особенно на фоне терапии иммуносупрессорами и препаратами – антагонистами фактора некроза опухоли [20, 27]. При этом клиническая картина может напоминать обострение ВЗК, но терапия ГКС практически всегда оказывается малоэффективной.

В качестве еще одной причины неэффективности ГКС следует выделить развитие хирургических осложнений ВЗК – токсической дилатации (токсический мегаколон) и перфорации толстой кишки при ВЗК, формирование свищей, стриктур, абсцессов, инфильтратов при болезни Крона.

Частота токсической дилатации кишки в среднем составляет 5% от общего числа пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой атакой язвенного колита [28]. Это осложнение определяется как расширение всей ободочной кишки или ее сегмента, сопровождающееся признаками интоксикации. Провокаторами токсической дилатации при тяжелом язвенном колите могут быть метаболические нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия), подготовка кишки к исследованию, прием противодиарейных и антихолинергических препаратов. Крайне важно своевременно выявить клинические признаки токсического

мегаколона – внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, отсутствие кишечных шумов при аускультации, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (тахикардия, гипотония).

Объективные данные и результаты лабораторных исследований, выявляемые при этом осложнении язвенного колита, свидетельствуют о выраженной системной воспалительной активности (тахикардия, лихорадка, лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов). Это может ввести врача в заблуждение относительно причины таких изменений – нередко их связывают с активностью язвенного колита. Для подтверждения токсической дилатации в большинстве случаев достаточно выполнить обзорную рентгенограмму брюшной полости. Она позволяет выявить увеличение диаметра ободочной кишки более 6 см. При неэффективности консервативного лечения в течение 24 часов показано выполнение колэктомии [11].

В случае болезни Крона частой причиной неэффективности терапии ГКС становится развитие таких осложнений, как инфильтрат, свищи, абсцессы и (реже) стриктуры. В связи с этим у всех пациентов, не отвечающих на лечение системными стероидами, показано проведение обследования, исключающего перечисленные осложнения (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза, КТ- или МРТ-энтерография).

Ниже мы приводим некоторые рекомендации по ведению пациентов с ВЗК, имеющих признаки гормональной резистентности.

1. Тщательный сбор анамнеза заболевания (эпидемиологический анамнез, уточнение характера предшествующей терапии, доз препаратов и пути их введения) позволяет исключить недостаточную дозу системных ГКС.

2. Обязательное выполнение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в день госпитализации для исключения осложнений ВЗК (токсический мегаколон, перфорация кишки, наличие абсцессов, инфильтрата и т.д.). При необходимости дополнительно выполняется КТ или МРТ брюшной полости, МРТ малого таза.

3. Эндоскопическое исследование толстой кишки при тяжелом обострении ВЗК целесообразно, однако не всегда возможен осмотр всей ободочной и подвздошной кишки из-за высокого

риска перфорации. Кроме того, не рекомендуется медикаментозная очистка кишечника. При тяжелом (фульминантном) обострении ВЗК достаточно выполнить ректо- или сигмоидоскопию (без предварительной подготовки) с оценкой состояния кишечника и забором биоптатов [3]. Оптимальные сроки выполнения – первые сутки госпитализации.

4. Диагностика оппортунистической инфекции позволяет исключить инфекционный фактор (ЦМВ, *C. difficile*) как возможную причину отсутствия ответа на лечение. Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита (2012) рекомендует исключить инфекцию *C. difficile* и ЦМВ в каждом случае тяжелого и рефрактерного язвенного колита [11]. По нашему мнению, с учетом рекомендаций Европейского консенсуса по диагностике и лечению оппортунистической инфекции (2014), этот подход актуален и для болезни Крона. Необходимые диагностические тесты целесообразно выполнить в первые сутки госпитализации, поскольку результаты исследования нередко приходится ждать несколько дней. Оптимальным считается исследование кала на токсины *C. difficile* А и В методом ПЦР или иммуноферментного анализа, а также определение ЦМВ методом ПЦР в крови и в биоптате слизистой оболочки кишки (взятом при ректо- или сигмоидоскопии). Следует помнить, что качественная ПЦР крови не позволяет дифференцировать активную и латентную инфекцию. Более информативным методом признана количественная ПЦР, при этом вирусемия более 1000 копий ЦМВ на 100 000 лейкоцитов свидетельствует о клинически значимой инфекции [29]. Целесообразно сочетать эту методику с ПЦР биоптатов кишки – одним из самых надежных методов верификации цитомегаловирусной инфекции, который в случае использования количественной диагностики позволяет также определить количество копий вируса (то есть разделить латентную инфекцию и клинически значимую, активную цитомегаловирусную инфекцию). В единственной опубликованной работе относительно клинически значимого количества копий ЦМВ в биоптате кишки показано, что вирусная нагрузка более 250 копий свидетельствует о цитомегаловирусном колите и может быть предиктором резистентного язвенного колита [30]. Мы в своей практике используем значения 500 копий и выше, сопоставляя полученные данные с уровнем вирусемии ЦМВ.

Реже с целью диагностики цитомегаловирусной инфекции выполняются гистологическое

(с окраской гематоксилин-эозином) и иммуногистохимическое (с использованием моноклональных антител к предданным белкам ЦМВ) исследование биоптатов кишечника. При недоступности метода ПЦР также возможно определение антител IgM к ЦМВ.

После исключения хирургической патологии, требующей экстренного или срочного оперативного вмешательства пациентам с тяжелым ВЗК, назначается терапия, основные принципы которой изложены как в Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона [16, 17], так и в Европейских консенсусах по диагностике и лечению этих заболеваний [11, 12]. Рассмотрим основные принципы гормональной и иммуносупрессивной терапии.

*Лечение тяжелой атаки язвенного колита.* Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом предписывают назначение высоких доз преднизолона (2 мг/кг/сут) внутривенно капельно. Европейский консенсус (2012) также рассматривает возможность использования внутривенных инфузий метилпреднизолона и гидрокортизона. Болюсное введение ГКС не имеет преимуществ перед постоянным введением, однако деление суточной дозы стероидов на несколько инфузий (до четырех) считается более эффективным [11]. При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на прием ГКС внутрь: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю [16]. Мы придерживаемся следующей схемы снижения ГКС: 5 мг преднизолона (4 мг метилпреднизолона) 1 раз в неделю, реже – 2,5 мг преднизолона (2 мг метилпреднизолона) 1 раз в 4–5 дней до полной отмены.

С момента начала внутривенной терапии ГКС ежедневно оцениваются клиническая картина заболевания (частота стула, количество крови в нем, несколько раз в день измеряется температура тела), лабораторные показатели системного воспаления (С-реактивный белок), при необходимости – обзорный снимок брюшной полости. Пациент ежедневно обсуждается с колопроктологом.

В отсутствие эффекта от внутривенных ГКС на 3-и сутки (европейские рекомендации) или 7-е сутки (российские рекомендации, которых мы придерживаемся) диагностируется гормональная резистентность. К этому моменту должны быть исключены основные причины вторичной





рефрактерности к внутривенным стероидам и выбран режим так называемой терапии спасения.

У пациентов с язвенным колитом, которым ранее не назначались тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), возможно рассмотреть две опции терапии второй линии:

1) циклоспорин А вводится внутривенно в дозе 2–4 мг/кг/сут. Его эффективность у пациентов с язвенным колитом, рефрактерных к внутривенным ГКС, составляет 82–83% [31]. Она оценивается на 4–7-е сутки от начала лечения, и при клинико-лабораторном улучшении пациент переводится на прием препарата внутрь в дозе 2–4 мг/кг/сут. Дополнительно назначается азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг/сут или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг на фоне терапевтической дозы стероидов с постепенной отменой последних в течение 12 недель. Циклоспорин А следует принимать внутрь до достижения терапевтической концентрации азатиоприна (в среднем в течение 3 месяцев) с последующей отменой препарата. Дальнейшая поддерживающая терапия азатиоприном в дозе 2 мг/кг проводится в течение не менее 2 лет [16]. К сожалению, узкий терапевтический спектр препарата, высокая частота побочных эффектов, необходимость контролировать его концентрацию в крови ограничивает применение циклоспорина в рамках поддерживающей терапии;

2) инфликсимаб назначается внутривенно в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0-, 2- и 6-й неделе [16]. Эффективность препарата при язвенном колите, резистентном к внутривенным стероидам, достигает 85% [32] и также оценивается на 4–7-е сутки. При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель (в дозе 5 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (в дозе 2–2,5 мг/кг) или 6-меркаптопурин (в дозе 1,5 мг/кг).

Если нет ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А, следует обсудить с колопроктологом необходимость хирургического лечения (колэктомия, колпроктэктомия).

У пациентов с язвенным колитом, у которых выявлена непереносимость или предшествующая неэффективность тиопуринов, в качестве «терапии спасения» рассматривается только инфликсимаб [16].

*Лечение тяжелого обострения болезни Крона.* Терапия тяжелого обострения болезни Крона любой локализации включает в себя внутривенное

введение ГКС: преднизолон или метилпреднизолон 2 мг/кг/сут (суточная доза может быть разбита на 3–4 введения) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,8 мг/кг/сут). Дополнительно назначаются иммуносупрессоры: азатиоприн (2–2,5 мг/кг), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед подкожно или внутримышечно) [17]. В случаях крайне высокой лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона нами с успехом применяется назначение сверхвысоких доз ГКС (например, метилпреднизолон 500 мг в сутки в течение 3 дней, затем метилпреднизолон 250 мг в сутки в течение 3–5 дней, с последующим переходом на прием препарата внутрь). У ряда пациентов такой подход позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии, особенно в ситуации, когда недоступна биологическая терапия.

В отсутствие ответа на терапию ГКС, при исключении описанных выше вторичных причин гормональной резистентности, рекомендуется начало антицитокиновой терапии или обсуждение вопроса хирургического лечения. Антицитокиновая терапия проводится препаратами, относящимися к группе блокаторов фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол).

Что делать в том случае, если причиной рефрактерности к стероидам стала оппортунистическая инфекция? Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистической инфекции (2014) в качестве терапии первой линии цитомегаловирусной инфекции рекомендует ганцикловир, а при его непереносимости (миелотоксичность) – фоскарнет или альтернативные препараты [20]. Ганцикловир назначается внутривенно в дозе 500 мг в сутки (по 250 мг 2 раза в день) на 7–10 дней.

В период с 2013 по 2015 гг. нами были пролечены ганцикловиром 10 пациентов с ВЗК (7 – с язвенным колитом, 3 – с болезнью Крона), имеющих клинически значимую цитомегаловирусную инфекцию (количество копий вируса в крови и/или биоптате кишки более 1000) с признаками гормональной резистентности. Возобновление ответа на стероиды было получено у всех пациентов (100%), что позволяет считать данную терапию высокоэффективной. Следует отметить, что большинство пациентов отмечали значительное улучшение состояния (купирование лихорадки, уменьшение частоты

стула, снижение интенсивности абдоминальных болей) уже на 2–3-и сутки от начала лечения. Этот опыт подтверждает важность дифференциально-диагноза истинно рефрактерных случаев ВЗК с клинически значимой оппортунистической инфекцией.

После окончания внутривенного введения ганцикловира возможно выполнение контрольного ПЦР-исследования крови для подтверждения эффективности терапии. Далее препарат назначается внутрь на 2–3 недели или (в случае высокого риска реактивации ЦМВ) на более длительный срок. В качестве альтернативы возможен прием валганцикловира или валацикловира внутрь.

Согласно разработанным в Гарварде рекомендациям по лечению инфекции *C. difficile* (2015), выбор антибактериального препарата зависит от степени тяжести клинических проявлений [33]. Препаратом 1-й линии в случае клостридиальной инфекции легкой и средней степени является метронидазол, который назначают внутрь на 10–14 дней в дозе 500 мг 3 раза в сутки. При его неэффективности рекомендуется ванкомицин. Его следует принимать внутрь по 125 мг 4 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. При наличии

тяжелой инфекции *C. difficile* лечение сразу начинают с ванкомицина. Если же у больного наблюдается фульминантный псевдомембранозный колит с развитием осложнений, или же пациент не может по ряду причин принимать лекарства внутрь, ванкомицин вводят в виде ректальных инстилляций (500 мг на 100 мл солевого раствора 4 раза в день) в комбинации с внутривенными инфузиями метронидазола (500 мг 3 раза в сутки). Такой пациент должен обязательно наблюдаться хирургом-колопроктологом, так как при неэффективности консервативного лечения может потребоваться колэктомия. Пожилым больным с тяжелыми и декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, пациентам, требующим дополнительной антибактериальной терапии, а также больным с высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* рекомендуется фидаксомицин по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В заключение подчеркнем: необходимо проводить тщательный анализ каждого случая формирования гормональной резистентности при ВЗК. У части пациентов возможно устранение вероятной причины вторичной рефрактерности к ГКС, что позволяет избежать оперативного вмешательства. ☺

## Литература

1. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102–8. doi: 10.3748/WJG.v12.i38.6102.
2. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(9):892–9.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
5. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–60. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
6. Yoon JY, Cheon JH, Park JJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1114–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360–2.
8. Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 901–13.
9. Escriva H, Delaunay F, Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays.* 2000;22(8):717–27. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I.
10. De Iudicibus S, Franca R, Martellosi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1095–108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
11. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.



13. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940–87. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.048.
14. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590–9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
15. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Leonard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3.
16. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Белоусова ЕА, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Костенко НВ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Москалев АИ, Низов АА, Николаева НН, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Тимербулатов ВМ, Тертычный АС, Ткачев АВ, Трухманов АС, Халиф АЛ, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. 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.
17. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. URL: [http://www.gastro.ru/userfiles/Recom\\_BK.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf).
18. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Järnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2513–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01435.x.
19. Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*. 2011;60(1):3–9. doi: 10.1136/gut.2010.216895.
20. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigez N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
21. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther*. 2003;98(3):269–97. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00034-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00034-2).
22. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers*. 2011;2011. pii: 282507. doi: 10.1155/2011/282507.
23. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059–65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
24. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):51–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c.
25. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
26. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):253–64. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x.
27. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1070–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007.
28. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
29. Gerna G, Lillieri D. Monitoring transplant patients for human cytomegalovirus: Diagnostic update. *Herpes*. 2006;13(1):4–11.
30. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001–8. doi: 10.1038/ajg.2011.202.
31. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoo-re A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025–31. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01214-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01214-9).
32. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Riccart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
33. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, Eltringham I, Shelat VG, Velmahos GC, Kelly CP, Khanna S, Abdelsattar ZM, Alrahmani L, Ansaloni L, Augustin G, Bala M, Barbut F, Ben-Ishay O, Bhangu A, Biffi WL, Brecher SM, Camacho-Ortiz A, Caínzos MA, Canterbury LA, Catena F, Chan S, Cherry-Bukowiec JR, Clanton J, Coccolini F, Cocuz ME, Coimbra R, Cook CH, Cui Y, Czepiel J, Das K, Demetrashvili Z, Di Carlo I, Di Saverio S, Dumitru IM, Eckert C, Eckmann C, Eiland EH, Enani MA, Faro M, Ferrada P, Forrester JD, Fraga GP, Frossard JL, Galeiras R, Ghnam W, Gomes CA, Gorrepati V, Ahmed MH, Herzog T, Humphrey F, Kim JI, Isik A, Ivatury R, Lee YY, Juang P, Furuya-Kanamori L, Karamarkovic A, Kim PK, Kluger Y, Ko WC, LaBarbera FD, Lee JG, Leppaniemi A, Lohsiriwat V, Marwah S, Mazuski JE, Metan G, Moore EE, Moore FA, Nord CE, Ordoñez CA, Júnior GA, Petrosillo N, Portela F, Puri BK, Ray A, Raza M, Rems M, Sakakushiev BE, Sganga G, Spigaglia P, Stewart DB, Tattevin P, Timsit JF, To KB, Tranà C, Uhl W, Urbánek L, van Goor H, Vassallo A, Zahar JR, Caproli E, Viale P. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2015;10:38. doi: 10.1186/s13017-015-0033-6.



## References

- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102–8. doi: 10.3748/WJG.v12.i38.6102.
- Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(9):892–9.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
- Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–60. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
- Yoon JY, Cheon JH, Park JJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1114–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360–2.
- Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 901–13.
- Escriva H, Delaunay F, Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays.* 2000;22(8):717–27. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I.
- De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1095–108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940–87. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.048.
- Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
- Baron JH, Connell AM, Kanaginis TG, Leonard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–3.
- Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Belousova EA, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Kostenko NV, Lapina TL, Maev IV, Moskalev AI, Nizov AA, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Rummyantsev VG, Timerbulatov VM, Tertychnyy AS, Tkachev AV, Trukhmanov AS, Khalif AL, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shchukina OB. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh yazvennym kolitom [Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015;25(1):48–65 (in Russian).
- Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya, Assotsiatsiya koloproktologov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsientov s boleznyu Krona* [Russian Gastroenterology Association and Russian Association of Coloproctologists recommendations for diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults]. 2013. Available from: [http://www.gastro.ru/userfiles/Recom\\_BK.pdf](http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf) (in Russian).
- Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Järnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2513–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01435.x.
- Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut.* 2011;60(1):3–9. doi: 10.1136/gut.2010.216895.
- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeat N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
- Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther.* 2003;98(3):269–97. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00034-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00034-2).
- Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers.* 2011;2011. pii: 282507. doi: 10.1155/2011/282507.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1059–65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
- Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative





- colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):51–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c.
25. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
26. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):253–64. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x.
27. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1070–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007.
28. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2363–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
29. Gerna G, Lilleri D. Monitoring transplant patients for human cytomegalovirus: Diagnostic update. *Herpes.* 2006;13(1):4–11.
30. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):2001–8. doi: 10.1038/ajg.2011.202.
31. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoo-re A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1025–31. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01214-9.
32. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
33. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, Eltringham I, Shelat VG, Velmahos GC, Kelly CP, Khanna S, Abdelsattar ZM, Alrahmani L, Ansaloni L, Augustin G, Bala M, Barbut F, Ben-Ishay O, Bhan-gu A, Biffi WL, Brecher SM, Camacho-Ortiz A, Caínzos MA, Canterbury LA, Catena F, Chan S, Cherry-Bukowiec JR, Clanton J, Coccolini F, Co-cuz ME, Coimbra R, Cook CH, Cui Y, Czepiel J, Das K, Demetrashvili Z, Di Carlo I, Di Saverio S, Dumitru IM, Eckert C, Eckmann C, Eiland EH, Enani MA, Faro M, Ferrada P, Forrester JD, Fraga GP, Frossard JL, Galeiras R, Ghnnam W, Gomes CA, Gorrepati V, Ahmed MH, Herzog T, Humphrey F, Kim JI, Isik A, Ivatury R, Lee YY, Juang P, Furuya-Kanamori L, Karamarkovic A, Kim PK, Kluger Y, Ko WC, LaBarbera FD, Lee JG, Leppaniemi A, Lohsiriwat V, Marwah S, Mazuski JE, Metan G, Moore EE, Moore FA, Nord CE, Ordoñez CA, Júnior GA, Petrosillo N, Portela F, Puri BK, Ray A, Raza M, Rems M, Sakakushev BE, Sganga G, Spigaglia P, Stewart DB, Tattevin P, Timsit JF, To KB, Tranà C, Uhl W, Urbánek L, van Goor H, Vassallo A, Zahar JR, Caproli E, Viale P. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2015;10:38. doi: 10.1186/s13017-015-0033-6.

## Steroid resistance in inflammatory bowel disease

Kharitonov A.G.<sup>1</sup> • Shchukina O.B.<sup>1</sup> • Kondrashina E.A.<sup>1</sup>

Systemic glucocorticosteroids are widely used in the treatment of inflammatory bowel disease, and despite the introduction of new anti-inflammatory drugs, remain the first-line therapy for induction of remission in moderate and severe ulcerative colitis and Crohn's disease. However, in some patients steroid resistance is observed when glucocorticosteroids are not effective enough. The paper gives a detailed discussion of the criteria of steroid resistance, possible mechanisms of its development, including secondary

resistance resulting from complications of ulcerative colitis and Crohn's disease and associated opportunistic infections. Special attention is paid to the modern treatment of steroid-refractory inflammatory bowel disease.

**Key words:** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, steroid resistance, opportunistic infection

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743

**Kharitonov Andrey G.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition<sup>1</sup>  
✉ 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 10 93.  
E-mail: mldruz@gmail.com

**Shchukina Oksana B.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition<sup>1</sup>

**Kondrashina Elina A.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition<sup>1</sup>

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



# Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний толстой кишки: критерии интерпретации изображений

Щербаков П.Л.<sup>1</sup> • Кирова М.В.<sup>2</sup>

**Щербаков Петр Леонидович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий стационаром<sup>1</sup>  
✉ 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 764 54 43.  
E-mail: petersh@rcpcm.org

**Кирова Марина Владимировна** – ст. науч. сотр.<sup>2</sup>

Конфокальная лазерная эндомикроскопия – быстро развивающееся направление в гастроэнтерологии, представляющее собой мост между эндоскопией и гистологическим исследованием. Эта новейшая технология обеспечила возможность изучения микроструктуры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта *in vivo* во время проведения эндоскопического исследования («виртуальная биопсия») и вызывает все больший интерес к применению в клинической практике. При исследовании толстой кишки применение конфокальной эндомикроскопии оправдано для оценки краев резекции после

удаления эпителиальных образований, для дифференциальной диагностики полипов и оценки состояния толстой кишки у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. В статье представлены критерии интерпретации конфокальных изображений при различных заболеваниях толстой кишки и данные литературы по диагностической ценности метода.

**Ключевые слова:** колоноскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия, интерпретация изображений

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-744-750

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»; 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр» ДЗМ; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

**К**онфокальная лазерная эндомикроскопия – принципиально новый метод эндоскопической диагностики, позволяющий исследовать ткани на клеточном уровне в состоянии физиологической жизнедеятельности и осуществлять постановку точного диагноза непосредственно во время эндоскопической процедуры. Методика применяется в ходе традиционного эндоскопического исследования для верификации уже выявленных измененных участков слизистой оболочки – зоны интереса. Наилучшие показатели диагностической точности достигаются при комбинированном исследовании, включающем проведение осмотра слизистой оболочки в белом свете, а также с использованием методик виртуальной хромоэндоскопии (NBI, FICE, I-SCAN), с последующим прицельным сканированием наиболее измененных участков слизистой оболочки с помощью конфокального эндомикроскопа.

Множество исследований свидетельствуют об эффективности клинического применения конфокальной эндомикроскопии для диагностики поражений верхних отделов пищеварительного тракта. Высокие показатели диагностической точности метода продемонстрированы при обследовании больных с пищеводом Барретта [1–4], полипами желудка [5], кишечной метаплазией желудка [6], наличием диспластических изменений и рака желудка [7]. Хорошие диагностические результаты получены при исследовании больных с целиакией [8]. Показана эффективность метода для идентификации *Helicobacter pylori in vivo* [9].

Цель настоящей публикации – анализ данных литературы по использованию конфокальной эндомикроскопии у больных с колоректальными заболеваниями, а также описание критериев интерпретации конфокальных изображений при различных патологических состояниях толстой кишки.

**Таблица 1.** Критерии дифференциальной диагностики образований толстой кишки (классификация Майами, 2009, [11])

Критерий	Паттерн	Описание
Нормальная кишка		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Округлая структура крипт</li> <li>2. Темные бокаловидные клетки</li> <li>3. Регулярные узкие микрососуды, окружающие крипты</li> </ol>
Гиперпластический полип		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Звездчатые просветы крипт</li> <li>2. Нормальные крипты и эпителий вокруг пораженного участка</li> <li>3. Нормальное распределение бокаловидных клеток</li> <li>4. Появление удвоенных извилистых желез</li> </ol>
Аденоматозный полип		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Тубулярные и ворсинчатые структуры</li> <li>2. Утолщение эпителиальной выстилки</li> </ol>
Аденокарцинома		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Полная дезорганизация и потеря структурных элементов ткани</li> </ol>

### Дифференциальная диагностика эпителиальных образований толстой кишки

В 2004 г. R. Kiesslich и соавт. впервые предложили классификацию для дифференциальной диагностики образований толстой кишки с помощью конфокальной лазерной эндомикроскопии [10]. Классификация получила название «Майнц», поскольку исследования проводились на базе Медицинского центра при Университете им. Иоганна Гуттенберга в г. Майнц (Германия). В работе использовался конфокальный эндомикроскоп, интегрированный в дистальный конец колоноскопа (Pentax Endomicroscopy system). Аналогичная классификация была разработана в 2009 г. на основании использования конфокальной эндомикроскопической системы Cellvizio (Mauna Kea Technologies) – так называемая классификация Майами [11]. Целью обеих групп исследователей было выявить характеристики, отличающие различные типы полипов толстой

кишки, а также признаки дисплазии и малигнизации.

В табл. 1 представлена классификация Майами. Как видно из ее данных, при проведении конфокальной лазерной эндомикроскопии толстой кишки в норме визуализируются поперечные сечения кишечных крипт, имеющие правильную округлую форму и окруженные регулярной микрососудистой сетью. Бокаловидные клетки, не накапливающие контрастное вещество, выглядят темными и хорошо видны на конфокальных изображениях. К характерным признакам гиперпластического полипа относят расширенные просветы кишечных крипт, имеющие звездчатую форму, отсутствие изменений со стороны эпителия, нормальное количество и распределение бокаловидных клеток, появление удвоенных извилистых желез. Появление на конфокальных срезах тубулярных и ворсинчатых структур, утолщение эпителиальной выстилки, деформация крипт свидетельствуют о наличии

**Таблица 2.** Критерии диагностики зубчатых аденом (F. Cholet и соавт., 2011, [16])

Критерий	Паттерн	Описание
Железистые критерии		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Извилистые очертания желез</li> <li>2. Неравномерный размер желез</li> <li>3. Неопределяемая архитектура просвета крипт</li> </ol>
Распределение бокаловидных клеток		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Вариации распределения бокаловидных клеток – усиленная «пятнистость» изображения</li> </ol>
Общий вид эпителия		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Специфические очертания: извилистые складки и множественные пальцевидные структуры</li> </ol>

аденоматозного полипа. Участки дезорганизации и потери структурности ткани патогномичны для фокусов аденокарциномы.

В традиционной эндоскопической практике все полипы, выявляемые в ходе колоноскопии, подлежат удалению и направляются на гистологическое исследование, что влечет определенные временные и финансовые затраты на постановку окончательного морфологического диагноза.

В рекомендациях Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии (American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE) указаны те варианты полипов, при удалении которых представляется целесообразным ограничиться проведением виртуальной биопсии взамен традиционного морфологического исследования: это полипы, имеющие маленький размер (менее 10 мм) и дистальное расположение [12]. Именно такие полипы встречаются в толстой кишке наиболее часто и имеют наименьший риск малигнизации. При этом общая диагностическая точность и прогностическая ценность отрицательного результата применяемых методик виртуальной биопсии должны составлять не менее 90%.

Основываясь на данных рекомендациях, авторы представленных ниже работ по изучению диагностической ценности конфокальной эндомикроскопии включали в исследование полипы, соответствующие указанным критериям.

G.D. De Palma и соавт. провели оценку диагностической точности конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике аденоматозных полипов в сравнении с гистологическим исследованием [13]. Чувствительность конфокальной эндомикроскопии и прогностическая ценность отрицательного результата составили 100%, специфичность – 85%, прогностическая ценность положительного результата – 91%. A.M. Buchner и соавт. сравнили конфокальную эндомикроскопию и виртуальную хромоэндоскопию в диагностике неопластических и не-неопластических полипов толстой кишки [14]. Чувствительность конфокальной эндомикроскопии оказалась статистически значимо выше (91% против 77%,  $p=0,01$ ) при одинаковой специфичности (76 и 71% соответственно). В исследовании M.W. Shahid и соавт. проведена сравнительная оценка конфокальной эндомикроскопии и узкоспектрального анализа (narrow band imaging – NBI), а также комбинации двух методик [15]. Чувствительность конфокальной эндомикроскопии оказалась выше, чем NBI-эндоскопии (86% против 64%,  $p=0,008$ ) при более низкой специфичности (78 и 92% соответственно,  $p=0,027$ ) и одинаковой общей точности. Комбинация двух методик обеспечила чувствительность 94%, специфичность 97%, прогностическую ценность отрицательного результата 94%.





## Диагностика зубчатых аденом

Одной из важных проблем в гастроэнтерологии, привлекающей повышенное внимание эндоскопистов и морфологов, представляется диагностика зубчатых аденом. Учитывая повышенный риск малигнизации, зубчатые аденомы при их выявлении в ходе эндоскопического исследования подлежат удалению. Тем не менее дифференциальная диагностика данных эпителиальных образований остается весьма затруднительной. В 2011 г. F. Cholet и соавт. впервые представили результаты применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике 10 стелющихся зубчатых аденом [16]. Предложенные ими дифференциально-диагностические критерии зубчатых аденом (табл. 2) включают три группы: железистые критерии (извилистые очертания и неравномерный размер желез, неопределимая архитектура просвета крипт), особенности распределения бокаловидных клеток (усиленная «пятнистость» изображения) и общий вид эпителия (извилистые складки и множественные пальцевидные структуры). Возможность применения данных критериев была оценена этой же группой авторов [17] при изучении 11 стелющихся зубчатых аденом. Согласно полученным результатам, три группы критериев соответствовали оцениваемым изображениям в 82, 100 и 100% стелющихся зубчатых аденом. Таким образом, применение данных критериев представляется целесообразным в дифференциальной диагностике гиперпластических полипов и стелющихся зубчатых аденом, однако необходимы дальнейшие исследования в этой области.

## Конфокальная лазерная эндомикроскопия после проведения эндоскопической резекции слизистой оболочки

Применение конфокальной лазерной эндомикроскопии представляется целесообразным также в оперативной эндоскопии для оценки краев резекции после удаления эпителиальных образований.

M.W. Shahid и соавт. [18] проанализировали диагностическую ценность конфокальной лазерной эндомикроскопии в выявлении остаточных участков неоплазии после эндоскопической резекции слизистой оболочки у 129 больных. При этом было проведено сравнение двух методик: виртуальной хромоэндоскопии (NBI или технологии интеллектуального цветового выделения – Fujinon Intelligent Color Enhancement, FICE) и комбинации виртуальной хромоэндоскопии

с конфокальной эндомикроскопией. Оценка конфокальных изображений осуществлялась непосредственно в ходе операции, а также после ее завершения «вслепую» независимо от данных колоноскопии и морфологического диагноза. Для виртуальной хромоэндоскопии чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и общая точность составили соответственно 72, 77, 49, 91 и 77% против 97, 77, 55, 99 и 81% для прицельной конфокальной эндомикроскопии. Исследование показало, что конфокальная эндомикроскопия способна увеличить чувствительность исследования в выявлении участков остаточной неоплазии после проведенной эндоскопической резекции слизистой оболочки. Тем не менее прогностическая ценность положительного результата оказалась достаточно низкой, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения конфокальных изображений и создания оптимальных классификаций.

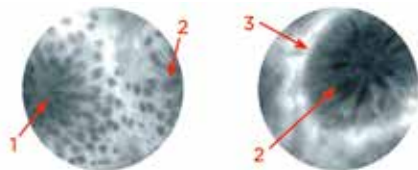
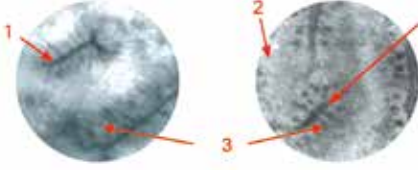
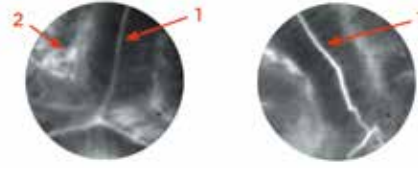
## Диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Через 8 лет течения язвенного колита или болезни Крона риск развития колоректального рака увеличивается ежегодно на 0,5–1% [19]. В этой связи в рекомендациях ASGE предлагается регулярное проведение контрольных эндоскопических исследований толстой кишки со взятием множественных биоптатов для последующего гистологического исследования. Это влечет значительные временные затраты, а также несет в себе риск вторичных (обусловленных проведением биопсии) кровотечений. Кроме того, выполнение «слепых» биопсий обуславливает низкую чувствительность в выявлении дисплазии [20].

Проведение конфокальной лазерной эндомикроскопии во время контрольных эндоскопических исследований у данной категории больных показало высокий уровень корреляции конфокальных и гистологических заключений [21]. Наилучшей комбинацией эндоскопических методов для динамического наблюдения больных с язвенным колитом представляется комбинация хромоэндоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии, так как позволяет прицельно оценить микроархитектонику участков, подозрительных на дисплазию эпителия, которые в случае ее подтверждения могут быть удалены с помощью эндоскопических методик.

Сегодня нет общепризнанных критериев интерпретации конфокальных изображений для

**Таблица 3.** Критерии диагностики язвенного колита (R. Kiesslich и соавт., 2007, [22])

Критерий	Паттерн	Описание
Нормальная кишка		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Округлая структура крипт</li> <li>2. Темные бокаловидные клетки</li> <li>3. Регулярные узкие микрососуды, окружающие крипты</li> </ol>
Воспаление		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Различные очертания, размеры и распределение крипт; увеличенное пространство между криптами, локальные участки деструкции крипт</li> <li>2. Умеренное повышение васкуляризации, расширенные и искаженные капилляры</li> <li>3. Наличие клеточной инфильтрации</li> </ol>
Регенерация		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Звездчатые просветы крипт, локальные агрегации крипт с правильными очертаниями и нормальным или уменьшенным количеством бокаловидных клеток</li> <li>2. Гексагональный ячеистый вид (по типу пчелиных сот) с нормальным или умеренно увеличенным числом капилляров</li> <li>3. Наличие клеточной инфильтрации</li> </ol>
Неоплазия		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гребневидный нерегулярный эпителиальный слой с потерей крипт и бокаловидных клеток, нерегулярная клеточная архитектура с уменьшением количества или отсутствием муцина</li> <li>2. Расширенные или искаженные сосуды с увеличенной проницаемостью, нерегулярная архитектура с нарушением или отсутствием правильной ориентации</li> </ol>

воспалительных заболеваний кишечника, однако многие авторы используют классификацию, предложенную R. Kiesslich и соавт. в 2007 г. [22]. В данном исследовании у 161 больного язвенным колитом для выявления участков дисплазии эпителия проводилась колоноскопия с комбинацией хромоэндоскопии и конфокальной эндомикроскопии. Авторы установили, что такой диагностический подход позволяет выявить в 4,75 раза больше участков дисплазии, чем традиционная колоноскопия ( $p=0,005$ ), при этом количество биоптатов сокращается вдвое ( $p=0,008$ ).

Классификация R. Kiesslich и соавт. (2007) позволяет дифференцировать нормальную слизистую оболочку, а также регенеративные, диспластические и воспалительные изменения, основываясь на архитектонике крипт, клеточной инфильтрации и сосудистых изменениях (табл. 3). Участки воспалительно измененной слизистой оболочки характеризуются неоднородностью размеров, формы и распределения крипт, увеличением пространства между криптами и локальными зонами их деструкции. Изменения

микроциркуляторного русла проявляются гиперваскуляризацией, расширением и неоднородностью просвета капилляров. Число бокаловидных клеток может увеличиваться. Отмечается клеточная инфильтрация.

Для участков регенерации характерно наличие крипт, имеющих просвет звездчатой формы, что придает слизистой оболочке гексагональный ячеистый вид. Количество капилляров может быть увеличенным или приближаться к норме. Число бокаловидных клеток нормальное или уменьшено. Сохраняются признаки клеточной инфильтрации.

Участки неоплазии отличаются нарушенной архитектоникой, потерей крипт, гребневидным нерегулярным слоем эпителия, отсутствием бокаловидных клеток. Микроциркуляторное русло представлено расширенными и искаженными сосудами с увеличенной проницаемостью в виде экстравазаций флуоресцеина.

В публикации С. Q. Li и соавт. отражена возможность оценки степени тяжести колита с помощью конфокальной эндомикроскопии [23]. Было



показано, что информация, полученная при сканировании *in vivo*, эквивалентна традиционному гистологическому исследованию. Это позволяет различать степени гистологической активности язвенного колита у пациента непосредственно во время проведения колоноскопии. Исследование воспалительной активности включает оценку архитектоники кишечных крипт, клеточной инфильтрации и сосудистых изменений.

В 2012 г. Н. Neumann и соавт. создали шкалу эндомикроскопической активности болезни Крона [24]. В исследование вошли 54 пациента с болезнью Крона и 18 пациентов без воспалительных заболеваний кишечника в качестве контрольной группы. Шкала учитывает 6 параметров, коррелирующих с критериями активности болезни Крона: количество крипт (увеличенное или уменьшенное), наличие деформации крипт, микроэрозий, клеточного инфильтрата, гиперваскуляризации, а также количество бокаловидных клеток (увеличенное или уменьшенное). Каждый параметр оценивается в 1 балл, следовательно, шкала варьирует от 0 до 8 баллов. По данным авторов, средние показатели для пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии и в активной фазе составили 2 и 5 баллов соответственно. Шкала эндомикроскопической активности болезни Крона тесно коррелирует с уровнем С-реактивного белка – доказанного биомаркера воспаления при болезни Крона. Таким образом, предложенная

шкала является потенциально значимой для оценки активности болезни Крона.

## Заключение

Проведение конфокальной лазерной эндомикроскопии во время традиционной колоноскопии показало высокий уровень корреляции конфокальных и гистологических изображений, что позволяет воспринимать новую методику как «мост» между эндоскопией и гистологическим исследованием. Обеспечивая возможность изучения микроструктуры слизистой оболочки *in vivo*, метод открывает новые горизонты в эндоскопии, значительно расширяя возможности эндоскопического исследования. Тем не менее результаты приведенных в статье работ свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения конфокальных изображений, создания атласов и дополнительных классификаций.

В завершение статьи хочется отметить несколько исследований, посвященных вопросам интеграции конфокальной эндомикроскопии в клиническую практику [25–28]. Авторы показали возможность быстро обучиться интерпретации конфокальных изображений, что дает возможность врачу-эндоскописту в короткие сроки овладеть основными принципами конфокальной эндомикроскопии и использовать методику в своей практике, приобретая собственный опыт и делаясь им с другими. ☺

## Литература / References

- Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, Hoffman A, Jung M, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(8):979–87. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.010.
- Becker V, Vieth M, Bajbouj M, Schmid RM, Meining A. Confocal laser scanning fluorescence microscopy for in vivo determination of microvessel density in Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2008;40(11):888–91. doi: 10.1055/s-2008-1077718.
- Pohl H, Rösch T, Vieth M, Koch M, Becker V, Anders M, Khalifa AC, Meining A. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008;57(12):1648–53. doi: 10.1136/gut.2008.157461.
- Dunbar KB, Okolo P 3<sup>rd</sup>, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, cross-over trial. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(4):645–54. doi: 10.1016/j.gie.2009.02.009.
- Li WB, Zuo XL, Zuo F, Gu XM, Yu T, Zhao YA, Zhang TG, Zhang JP, Li YQ. Characterization and identification of gastric hyperplastic polyps and adenomas by confocal laser endomicroscopy. *Surg Endosc.* 2010;24(3):517–24. doi: 10.1007/s00464-009-0608-y.
- Guo YT, Li YQ, Yu T, Zhang TG, Zhang JN, Liu H, Liu FG, Xie XJ, Zhu Q, Zhao YA. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy.* 2008;40(7):547–53.
- Takeji Y, Yamaguchi S, Yoshida D, Tanoue K, Ueda M, Masunari A, Utsunomiya T, Imamura M, Honda H, Maehara Y, Hashizume M. Development and assessment of morphologic criteria for diagnosing gastric cancer using confocal endomicroscopy: an ex vivo and in vivo study. *Endoscopy.* 2006;38(9):886–90. doi: 10.1055/s-2006-944735.
- Günther U, Däum S, Heller F, Schumann M, Loddenkemper C, Grünbaum M, Zeitz M, Bojarski C. Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease. *Endoscopy.* 2010;42(3):197–202. doi: 10.1055/s-0029-1243937.
- Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology.* 2005;128(7):2119–23. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.035.
- Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, Polglase A, McLaren W, Janell D, Thomas S, Nafe B, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology.* 2004;127(3):706–13. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.050.
- Wallace M, Lauwers GY, Chen Y, Dekker E, Fockens P, Sharma P, Meining A. Miami classification for probe-based confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy.* 2011;43(10):882–91. doi: 10.1055/s-0030-1256632.
- De Palma GD, Maione F, Esposito D, Luglio G, Giglio MC, Siciliano S, Gennarelli N, Cassese G,



- Campione S, D'Armiendo FP, Bucci L. In vivo assessment of tumour angiogenesis in colorectal cancer: the role of confocal laser endomicroscopy. *Colorectal Dis.* 2016;18(2):O66–73. doi: 10.1111/codi.13222.
13. De Palma GD, Staibano S, Siciliano S, Persico M, Masone S, Maione F, Siano M, Mascolo M, Esposito D, Salvatori F, Persico G. In vivo characterisation of superficial colorectal neoplastic lesions with high-resolution probe-based confocal laser endomicroscopy in combination with video-mosaicing: a feasibility study to enhance routine endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2010;42(11):791–7. doi: 10.1016/j.dld.2010.03.009.
  14. Buchner AM, Shahid MW, Heckman MG, Krishna M, Ghabril M, Hasan M, Crook JE, Gomez V, Raimondo M, Woodward T, Wolfsen HC, Wallace MB. Comparison of probe-based confocal laser endomicroscopy with virtual chromoendoscopy for classification of colon polyps. *Gastroenterology.* 2010;138(3):834–42. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.053.
  15. Shahid MW, Buchner AM, Heckman MG, Krishna M, Raimondo M, Woodward T, Wallace MB. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging for small colorectal polyps: a feasibility study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):231–9. doi: 10.1038/ajg.2011.376.
  16. Cholet F, Leblanc S, Le Meur J. Hyperplastic polyps and serrated adenoma: differentiation criteria in probe-based confocal laser endomicroscopy (PCLE). *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 01:A44.
  17. Leblanc S, Cholet F, Le Meur J. Endomicroscopic characterization and differentiation of hyperplastic polyps and serrated adenomas: a validation study of pCLE criteria. *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 01:A45.
  18. Shahid MW, Buchner AM, Coron E, Woodward TA, Raimondo M, Dekker E, Fockens P, Wallace MB. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy in detecting residual colorectal neoplasia after EMR: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):525–33. doi: 10.1016/j.gie.2011.08.024.
  19. Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath MF, Mudter J. Cancer risk in IBD: how to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol.* 2011;17(27):3184–91. doi: 10.3748/wjg.v17.i27.3184.
  20. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, Faigel DO, Gan SI, Hirota WK, Lichtenstein D, Qureshi WA, Rajan E, Zuckerman MJ, VanGuilder T, Fanelli RD; Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):558–65. doi: 10.1016/j.gie.2006.02.005.
  21. Neumann H, Vieth M, Atreya R, Neurath MF, Mudter J. Prospective evaluation of the learning curve of confocal laser endomicroscopy in patients with IBD. *Histol Histopathol.* 2011;26(7):867–72. doi: 10.14670/HH-26.867.
  22. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, Vieth M, Nafe B, Gallego PR, Neurath MF. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(3):874–82. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.048.
  23. Li CQ, Xie XJ, Yu T, Gu XM, Zuo XL, Zhou CJ, Huang WQ, Chen H, Li YQ. Classification of inflammation activity in ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1391–6. doi: 10.1038/ajg.2009.664.
  24. Neumann H, Vieth M, Atreya R, Grauer M, Siebler J, Bernatik T, Neurath MF, Mudter J. Assessment of Crohn's disease activity by confocal laser endomicroscopy. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(12):2261–9. doi: 10.1002/ibd.22907.
  25. Buchner AM, Gomez V, Heckman MG, Shahid MW, Achem S, Gill KR, Jamil LH, Kahaleh M, Lo SK, Picco M, Riegert-Johnson D, Raimondo M, Sciemeca D, Wolfsen H, Woodward T, Wallace MB. The learning curve of in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy for prediction of colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(3):556–60. doi: 10.1016/j.gie.2011.01.002.
  26. Bond A, Sarkar S. New technologies and techniques to improve adenoma detection in colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(10):969–80. doi: 10.4253/wjge.v7.i10.969.
  27. Nakai Y, Isayama H, Shinoura S, Iwashita T, Samarasena JB, Chang KJ, Koike K. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal and pancreatobiliary diseases. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 1:86–94. doi: 10.1111/den.12152.
  28. Konda VJ, Meining A, Jamil LH, Giovannini M, Hwang JH, Wallace MB, Chang KJ, Siddiqui UD, Hart J, Lo SK, Saunders MD, Aslanian HR, Wroblewski K, Waxman I. A pilot study of in vivo identification of pancreatic cystic neoplasms with needle-based confocal laser endomicroscopy under endosonographic guidance. *Endoscopy.* 2013;45(12):1006–13. doi: 10.1055/s-0033-1344714.

## Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of colorectal diseases: image interpretation criteria

Shcherbakov P.L.<sup>1</sup> • Kirova M.V.<sup>2</sup>

Confocal laser endomicroscopy is a rapidly emerging area of gastroenterology that bridges endoscopy and histological examination. This newest technique has enabled endoscopists to assess the microstructure of gastrointestinal mucosa *in vivo* during the endoscopic procedure ("virtual biopsy"), and has stimulated growing interest to its application in clinical practice. During colonoscopy, the use of confocal laser endomicroscopy is justified for assessment of post-resection margins after excision of epithelial neoplasms, for

differential diagnosis of polyps and assessment of the colon in patients with inflammatory bowel disorders. This article presents the interpretation criteria of confocal images in various colon diseases and the published data on the diagnostic value of the method.

**Key words:** colonoscopy, confocal laser endomicroscopy, image interpretation

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-744-750

**Shcherbakov Petr L.** – MD, PhD, Professor, Head of Hospital<sup>1</sup>

✉ 1A Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119435, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 764 54 43. E-mail: petersh@rcpcm.org

**Kirova Marina V.** – MD, Senior Research Fellow<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; 1A Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119435, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department; 86 shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation





# Патология верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта у больных с впервые выявленной акромегалией

Титаева А.А.<sup>1</sup> • Белоусова Е.А.<sup>1</sup> • Терещенко С.Г.<sup>1</sup> • Великанов Е.В.<sup>1</sup>

**Титаева Анастасия Андреевна** – мл. науч. сотр. эндоскопического отделения<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 187 90 72.  
E-mail: atitaeva@inbox.ru

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии<sup>1</sup>

**Терещенко Сергей Григорьевич** – д-р мед. наук, руководитель эндоскопического отделения<sup>1</sup>

**Великанов Евгений Викторович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. эндоскопического отделения<sup>1</sup>

**Актуальность.** При акромегалии повышенная выработка соматотропного гормона приводит к увеличению размеров внутренних органов, нарушению их функции и морфологического строения. Особый интерес представляют больные с впервые выявленной акромегалией, так как у них оценка состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может проводиться без учета влияния препаратов, применяемых для лечения основного заболевания. **Цель** – определить характер патологии верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта у больных с нелеченой акромегалией. **Материал и методы.** Обследованы 37 пациентов в возрасте от 22 до 73 лет (средний возраст –  $49,9 \pm 2,1$  года) с впервые выявленной акромегалией. Были проведены эзофагогастродуоденоскопия с биопсией на обнаружение *Helicobacter pylori*, колоноскопия, морфологическое исследование биоптатов патологических образований верхнего отдела пищеварительного тракта, а также толстой кишки. Контрольная группа состояла из 35 человек без акромегалии, сопоставимых с пациентами основной группы по полу и возрасту. **Результаты.** Недостаточность кардии диагностирована у 23 пациентов с акромегалией и у 13 в группе контроля ( $p < 0,05$ ), одновременное поражение желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки в виде эрозий – у 7 и 2 соответственно ( $p > 0,05$ ). Полиповидные образования желудка были обнаружены у 6 больных акромегалией, в контроле их не было ( $p < 0,05$ ). Не получено статистически

значимого различия между группами по наличию эзофагита 1-й и 2-й степени по Савари – Миллеру (1-я степень – у 7 и 5, 2-я степень – у 3 и 2 соответственно), как и по уровню обсемененности *Helicobacter pylori* (по 19 человек в обеих группах). У пациентов с акромегалией изменения в толстой кишке встречались чаще, чем в контрольной группе: долихосигма – в 12 и 4 ( $p < 0,05$ ), полипы толстой кишки – в 13 и 2 наблюдениях соответственно ( $p < 0,01$ ). Дивертикулы толстой кишки были выявлены у 9 в группе больных с акромегалией и у 3 в контроле ( $p > 0,05$ ). Согласно данным гистологического исследования, гиперпластические полипы в желудке обнаружены только у больных акромегалией (6 пациентов,  $p < 0,05$ ), в толстой кишке – у 8 человек основной группы и у 2 контрольной ( $p > 0,05$ ). Тубулярные аденомы диагностированы только у больных акромегалией: у 2 пациентов с локализацией в желудке ( $p > 0,05$ ), у 5 – в толстой кишке ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** Пациентам с акромегалией уже с момента постановки диагноза необходимо проводить обследование верхнего и нижнего отделов пищеварительного тракта ввиду высокой вероятности формирования различных патологических изменений в этих органах на фоне повышенной выработки соматотропного гормона.

**Ключевые слова:** акромегалия, желудочно-кишечный тракт, полиповидные образования, эрозивно-язвенное поражение

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

**А**кромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у людей с завершённым физиологическим ростом. В 98% случаев причиной акромегалии выступает опухоль гипофиза. Вырабатываемый в избытке СТГ индуцирует повышенную секрецию печенью инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а также местную продукцию других факторов роста и белков, связывающих ИФР-1. Гиперфункция оси «СТГ – ИФР-1» приводит не только к развитию основных клинических проявлений заболевания, но и к увеличению риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований в результате стимуляции пролиферативной клеточной активности факторами роста.

Вследствие многообразных биологических эффектов СТГ происходит повреждение деятельности многих органов и систем, в частности – нарушение функционального и морфологического состояния желудочно-кишечного тракта, проявляющееся полипозом желудка и толстой кишки, эрозивно-язвенным поражением органов пищеварения [1]. Так, у больных акромегалией чаще, чем в общей популяции, встречается неоплазия толстой кишки [2]. У больных акромегалией полипоз данной локализации был обнаружен в 23–33% наблюдений, а у людей без акромегалии – в 15–21% случаев [3, 4].

Проявления акромегалии существенно снижают качество жизни больных, повышают риск развития осложнений и смерти, причем в 24% случаев причиной смерти становятся онкологические заболевания, в том числе желудочно-кишечного тракта [5]. Все это указывает на необходимость своевременной диагностики поражений желудочно-кишечного тракта при акромегалии и их тщательного мониторинга.

Несмотря на то что изучение акромегалии началось еще в конце XIX в., многие вопросы,

касающиеся особенностей поражения пищеварительного тракта при этом заболевании, остаются недостаточно изученными. Целью исследования была оценка состояния верхнего и нижнего отделов желудочно-кишечного тракта у больных с впервые выявленной (нелеченой) акромегалией.

## Материал и методы

Обследованы 37 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Критерием включения пациентов в исследование был диагноз акромегалии, который подтверждался повышением уровня СТГ и ИФР-1 и обнаружением разрастания ткани аденогипофиза по данным магнитно-резонансной томографии. Критерием исключения служило предшествующее проведенное лечение акромегалии (медикаментозное, хирургическое, лучевое). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 8 от 11 сентября 2014 г.).

Распределение больных по полу было следующим: 13 мужчин, 24 женщины; по возрасту – от 22 до 73 лет. Средний возраст составлял  $49,9 \pm 2,1$  года ( $M \pm \delta$ ).

Всем пациентам с акромегалией проводилось обследование пищеварительного тракта, включая эзофагогастродуоденоскопию, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка для оценки наличия и степени обсемененности *Helicobacter pylori*; морфологическое исследование биоптатов патологических образований верхнего отдела желудочно-кишечного тракта; колоноскопия; морфологическое исследование биоптатов патологических образований толстой кишки. Контрольную группу составили 35 человек без акромегалии,

**Таблица 1.** Частота патологии пищевода у пациентов с впервые выявленной акромегалией, по данным эндоскопического исследования, абс. (%)

Вид патологии	Основная группа (n = 37)	Контрольная группа (n = 35)
Недостаточность кардии	23 (62)*	13 (37)
Эзофагит 1-й степени	7 (19)	5 (14)
Эзофагит 2-й степени	3 (8)	2 (6)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой



**Таблица 2.** Частота и виды патологии желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки у больных с впервые выявленной акромегалией, абс. (%)

Вид патологии	Локализация					
	желудок		двенадцатиперстная кишка		желудок и двенадцатиперстная кишка	
	основная группа (n=37)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=37)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=37)	контрольная группа (n=35)
Эрозии	6 (16)	8 (23)	2 (5,7)	2 (5,4)	7 (18,9)	2 (5,7)
Язвы	0	2 (6)	0	0	0	0
Полипы	6 (16)*	0	0	0	0	0

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Excel. Для сравнения цифровых данных в двух выборках применялся альтернативный двусторонний анализ Фишера и  $\chi^2$ . Различия считали достоверными на уровне значимости 95% при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

По данным эндоскопического исследования пищевода выявлено: у больных с акромегалией недостаточность кардии встречается статистически значимо чаще, чем в группе контроля: в 62 и 37% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В частоте воспалительных изменений пищевода (эзофагит 1-й и 2-й степени по классификации Савари – Миллера) статистически значимых различий не получено.

Изучение патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у больных акромегалией показало: у больных основной и контрольной групп установлена одинаковая частота одновременно и изолированного эрозивного процесса в желудке или двенадцатиперстной кишке ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Особо обращает на себя внимание, что полипы желудка диагностированы только у больных акромегалией (у 6 пациентов из 37, или в 16% наблюдений;  $p < 0,05$ ).

Морфологическое исследование слизистой оболочки желудка на наличие *Helicobacter pylori* выявило сопоставимую частоту инфицирования в обеих группах (19 пациентов из 37 в основной группе и 19 из 35 в группе контроля, то есть в 51 и 54% случаев соответственно).

Как известно, обсемененность данной бактерией играет приоритетную роль в генезе эрозивно-язвенных поражений и рака желудка. Постоянное воспаление в слизистой оболочке желудка развивается в результате нарушения клеточного обновления. Установлено, что пролиферация эпителиоцитов слизистой оболочки желудка ускорена при инфицировании *Helicobacter pylori* [2, 6–8]. Согласно данным проспективных контролируемых исследований, рак желудка у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*, встречается в 4–6 раз чаще, чем у неинфицированных [9]. Однако оговоримся: риск развития рака желудка при инфекции обусловлен не столько самой *Helicobacter pylori*, сколько процессом атрофии слизистой оболочки и ее дальнейшей трансформацией в каскаде Корреа [10, 11]. В рамках настоящего исследования наличие и степень атрофии слизистой оболочки желудка не изучались. Предположительно, у наших пациентов эрозивные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки были обусловлены инфицированностью *Helicobacter pylori*, а не изменением гормонального фона вследствие акромегалии.

Патологические изменения толстой кишки, выявленные при колоноскопии, включали дивертикулез нижних отделов толстой кишки, долихосигму и полипы (табл. 3). При этом у больных акромегалией долихосигма и полипы толстой кишки встречались статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), что объясняется, вероятнее всего, непосредственным влиянием СТГ на размеры и структуру органа. Процесс формирования долихосигмы и дивертикулов толстой кишки сходен. Ему способствует повышенная растяжимость мышечных волокон

**Таблица 3.** Частота и характер патологических изменений толстой кишки у больных с впервые выявленной акромегалией, по данным колоноскопии, абс. (%)

Вид патологии	Основная группа (n=37)	Контрольная группа (n=35)
Дивертикулез	9 (24)	3 (9)
Долихосигма	12 (32)*	4 (11)
Полипы	13 (35) <sup>†</sup>	2 (6)

\* p &lt; 0,05 по сравнению с контрольной группой

† p &lt; 0,01 по сравнению с контрольной группой

**Таблица 4.** Частота и виды полиповидных образований желудка и толстой кишки, по данным гистологического исследования биоптатов, абс. (%)

Морфологическая структура полиповидного образования	Локализация			
	желудок		толстая кишка	
	основная группа (n=37)	контрольная группа (n=35)	основная группа (n=37)	контрольная группа (n=35)
Гиперпластический полип	4 (11)*	0	8 (22)	2 (6)
Тубулярная аденома	2 (5,5)	0	5 (14)*	0

\* p &lt; 0,05 по сравнению с контрольной группой

толстой кишки, возникающая при неправильной регуляции внеклеточного матрикса вследствие высоких уровней СТГ и ИФР-1. Однако учитывая, что дивертикулы по сравнению с долихосигмой формируются более длительное время, можно предположить: именно по этой причине у больных, которым акромегалия была диагностирована недавно, количество дивертикулов статистически не отличается от такового в контрольной группе.

При определении морфологической структуры полиповидных образований мы руководствовались классификацией Всемирной организации здравоохранения, согласно которой принято выделять две основные формы: истинные полипы (папиллярная, тубулярная и папиллотубулярная аденомы) и гиперпластические полипы (опухолеподобные образования, возникающие вследствие дисрегенераторных процессов) [12]. Гиперпластические полипы составляют большинство полипов желудка и толстой кишки – от 60 до 90% – и встречаются в 16 раз чаще, чем аденомы [13]. Согласно полученным нами данным, гиперпластические полипы в желудке диагностированы только в основной группе, в толстой кишке они выявлялись статистически значимо чаще у больных акромегалией по

сравнению с контролем (табл. 4). Истинные полипы (тубулярная аденома) с локализацией в желудке и в толстой кишке были только у пациентов с акромегалией. В этой связи напомним: риск малигнизации высок у истинных аденом (70%), а гиперпластические полипы, хотя и обладают злокачественным потенциалом, но для них риск развития рака существенно ниже (2%) [14–16]. Частота возникновения колоректального рака у больных акромегалией от 6 до 18 раз превышает аналогичный показатель в общей популяции [3, 4, 17, 18].

## Заключение

Как показало наше исследование, у пациентов с впервые выявленной акромегалией различные патологические изменения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и толстой кишки встречались статистически значимо чаще, чем в группе без данного заболевания. Больные акромегалией составляют группу риска прежде всего по развитию злокачественных новообразований желудка и толстой кишки. Они должны находиться под постоянным наблюдением не только эндокринолога, но и гастроэнтеролога с проведением регулярных эзофагогастроуденоскопий и колоноскопий. ☺

## Благодарности

Авторы выражают благодарность проф. А.В. Древалю, руководителю отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, и ст. науч. сотр. данного отделения И.А. Иловой за консультацию и помощь в подготовке текста публикации.





## Литература

1. Дедов ИИ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ, Мельниченко ГА. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):4–18.
2. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1154–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40808.x.
3. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):84–90. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0240.
4. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L, Martino E. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1351–6. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2500.
5. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031199.
6. Nagy TA, Wroblewski LE, Wang D, Piazzuelo MB, Delgado A, Romero-Gallo J, Noto J, Israel DA, Ogden SR, Correa P, Cover TL, Peek RM Jr.  $\beta$ -Catenin and p120 mediate PPAR $\delta$ -dependent proliferation induced by *Helicobacter pylori* in human and rodent epithelia. *Gastroenterology.* 2011;141(2):553–64. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.004.
7. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Wang S, Miller GG, Atherton JC, Holt PR, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):863–8. doi: 10.1093/jnci/89.12.863.
8. Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Maugeri A, Raggi CC, Amorosi A, Dei R. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):271–6.
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49(3):347–53.
10. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordi C, Delle Fave G. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1723–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01336.x.
11. Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, Fontham ET. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter.* 2004;9(3):262–70. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00221.x.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. 314 p.
13. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy.* 1994;26(8):659–65. doi: 10.1055/s-2007-1009061.
14. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496 с.
15. Смольянный АВ, Саркисов ДС, Краевский НА, ред. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в 2 томах. Т. 2. М.: Медицина; 1993. 688 с.
16. Zhao GH. Histopathological analysis of gastric polyps: classification and relationship to cancer. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 1993;22(5):279–81.
17. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1909. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8369.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–52. doi: http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0022.
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49(3):347–53.
10. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordi C, Delle Fave G. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1723–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01336.x.
11. Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, Fontham ET. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter.* 2004;9(3):262–70. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00221.x.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. 314 p.
13. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy.* 1994;26(8):659–65. doi: 10.1055/s-2007-1009061.

## References

1. Dedov II, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa, Mel'nichenko GA. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po klinike, diagnostike, differentsial'noy diagnostike i metodam lecheniya akromegalii [Federal clinical guidelines on the clinical manifestation, diagnosis, differential diagnosis and treatment of acromegaly]. *Problemy endokrinologii.* 2013;59(6):4–18 (in Russian).
2. Matano Y, Okada T, Suzuki A, Yoneda T, Takeda Y, Mabuchi H. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly and its relationship with serum growth hormone levels. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(5):1154–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40808.x.
3. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):84–90. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0240.
4. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L, Martino E. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1351–6. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2500.
5. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667–74. doi: http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031199.
6. Nagy TA, Wroblewski LE, Wang D, Piazzuelo MB, Delgado A, Romero-Gallo J, Noto J, Israel DA, Ogden SR, Correa P, Cover TL, Peek RM Jr.  $\beta$ -Catenin and p120 mediate PPAR $\delta$ -dependent proliferation induced by *Helicobacter pylori* in human and rodent epithelia. *Gastroenterology.* 2011;141(2):553–64. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.004.
7. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Wang S, Miller GG, Atherton JC, Holt PR, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(12):863–8. doi: 10.1093/jnci/89.12.863.
8. Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Maugeri A, Raggi CC, Amorosi A, Dei R. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa: possible implications for gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(2):271–6.
9. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001;49(3):347–53.
10. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, Lahner E, Capurso G, Bordi C, Delle Fave G. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(10):1723–31. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01336.x.
11. Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, Fontham ET. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter.* 2004;9(3):262–70. doi: 10.1111/j.1083-4389.2004.00221.x.
12. Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. 314 p.
13. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy.* 1994;26(8):659–65. doi: 10.1055/s-2007-1009061.



14. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika [Morphological diagnostics of gastric and intestinal disorders]. Moscow: Triada-X; 1998. 496 p. (in Russian).
15. Smol'yannikov AV, Sarkisov DS, Kraevskiy NA, editors. Patologoanatomicheskaya diagnostika opukholey cheloveka. Rukovodstvo v 2 tomakh [Anatomico-pathological diagnosis of human tumors. A guide in two volumes]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1993. 688 p. (in Russian).
16. Zhao GH. Histopathological analysis of gastric polyps: classification and relationship to cancer. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1993;22(5):279–81.
17. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1909. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8369>.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev. 2004;25(1):102–52. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0022>.

## Upper and lower gastrointestinal tract disorders in patients with newly diagnosed acromegaly

Titaeva A.A.<sup>1</sup> • Belousova E.A.<sup>1</sup> • Tereshchenko S.G.<sup>1</sup> • Velikanov E.V.<sup>1</sup>

**Background:** Increased growth hormone production in acromegaly results in enlargement of inner organs, their dysfunction and morphological abnormalities. Of special interest are patients with newly diagnosed acromegaly, because their gastrointestinal mucosa can be assessed without consideration of the influence of medications used for the treatment of the underlying disorder. **Aim:** To describe characteristic features of upper and lower gastrointestinal tract disorders in patient with treatment-naïve acromegaly. **Materials and methods:** We examined 37 patients with newly diagnosed acromegaly, aged from 22 to 73 years (mean age, 49.9±2.1 years). All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy for identification of *Helicobacter pylori*, colonoscopy, morphological examination of biopsy samples taken from neoplasms of the upper gastrointestinal tract, as well as of the colon. The control group included 35 individuals without acromegaly who were age- and gender compatible with the patients of the main group. **Results:** Cardiac insufficiency was diagnosed in 23 patients with acromegaly and in 13 in the control group ( $p < 0.05$ ), simultaneous lesions of the stomach and duodenal bulb (erosions), in 7 and 2 patients, respectively ( $p > 0.05$ ), gastric polypoids, in 6 patients of the main group and in no patient from the control group ( $p < 0.05$ ). There

were no significant differences between groups on esophagitis Savary–Miller Grade 1 and 2 (grading, Grade 1 in 7 and 5 patients and Grade 2 in 3 and 2, respectively), as well as on contamination with *Helicobacter pylori* (19 patients in each of the groups). Colon abnormalities were found in patients with acromegaly more frequently than in the control group: dolichosigma, in 12 and 4 ( $p < 0.05$ ), colonic polyps, in 13 and 2, respectively ( $p < 0.01$ ). Diverticles were found in 9 with acromegaly and in 3 in the control group ( $p > 0.05$ ). At histological examination, hyperplastic gastric polyps were found only in patients with acromegaly (6 patients,  $p < 0.05$ ), colonic polyps in 8 patients from the main group and in 2 from the control one ( $p > 0.05$ ). Tubular adenomas were diagnosed only in patients with acromegaly, in 2 of them they were located in the stomach ( $p > 0.05$ ) and in 5, in the colon ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Right from the diagnosis, patients with acromegaly should undergo an examination of upper and lower gastrointestinal tract, because of the high probability of various disorders under high production of the growth hormone.

**Key words:** acromegaly, gastrointestinal tract, polypoidal mass, erosive ulcerative lesion

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-751-756

**Titaeva Anastasia A.** – Junior Research Fellow, Endoscopy Department<sup>1</sup>  
✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 187 90 72.  
E-mail: [atitaeva@inbox.ru](mailto:atitaeva@inbox.ru)

**Belousova Elena A.** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>

**Tereshchenko Sergey G.** – MD, PhD, Head of Endoscopy Department<sup>1</sup>

**Velikanov Evgeniy V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Endoscopy Department<sup>1</sup>

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



# Возможности лучевых методов в диагностике воспалительных заболеваний кишечника

Дуброва С.Э.<sup>1</sup> • Сташук Г.А.<sup>1</sup>

**Дуброва София Эриковна** – канд. мед. наук, врач рентгенологического отделения, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 681 66 42.  
E-mail: dubrovamoniki@rambler.ru

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. рентгенологического отделения, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

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

Сегодня не существует «золотого стандарта» диагностики воспалительных заболеваний кишечника. В каждом случае необходим тщательный анализ клинических симптомов во взаимосвязи с эндоскопическими, гистологическими, рентгенологическими и лабораторными данными. В обзорной статье проанализированы как общепринятые, так и современные методы лучевого исследования. Приоритетность некоторых из них претерпела эволюцию: от «золотого стандарта» к редкому ограниченному использованию традиционных рентгенологических методов и от перспективного к частому, а сегодня «штучному» применению энтерографии. Стойко сохраняет диагностические позиции традиционная илеоколоноскопия, особенно в динамическом наблюдении пациентов с поражением толстой и подвздошной кишки. Наиболее точными в оценке воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с уже установленным диагнозом, а также при подозрении на болезнь Крона и язвенный колит считаются современные неинвазивные – ультразвуковое исследование – и ограниченно инвазивные методы исследования, такие как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. В статье для каждого метода описаны подготовка пациентов, методика выполнения исследования, охарактеризованы преимущества

и ограничения в применении, диагностические критерии толщины стенки кишки и точность, показаны перспективы использования. Главным признаком воспалительных заболеваний кишечника признано утолщение стенки кишки. Ее средняя толщина обычно больше при болезни Крона (11–13 мм), чем при язвенном колите (7–8 мм), что может быть диагностическим ключом в дифференциальной диагностике изолированного заболевания толстой кишки. Степень накопления контрастного вещества стенкой кишки напрямую коррелирует с активностью воспалительного процесса. Признаком активного воспалительного процесса служит интенсивное накопление контрастного вещества стенкой кишки после внутривенного контрастного усиления. Но, несмотря на развитие технологий, начальные проявления воспалительных заболеваний кишечника носят поверхностный характер и остаются едва различимыми, находясь за пределами разрешающей способности любого из методов исследования.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, диагностика, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

**Б**лезнь Крона и язвенный колит – воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) рецидивирующего характера, этиология которых не ясна. Заболеваемость ВЗК невысокая, но тяжесть течения заболевания, частота осложнений, уровни инвалидизации и смертности пациентов – одни из самых высоких среди болезней желудочно-кишечного тракта [1].

Язвенный колит, будучи хроническим заболеванием, характеризуется непрерывным поражением толстой кишки, иногда с вовлечением в процесс дистальных отделов подвздошной кишки. Исключением может быть так называемый ретроградный илеит, однако он не считается истинным проявлением язвенного колита [2]. Важные социальные особенности этого заболевания – молодой трудоспособный возраст пациентов с пиком заболеваемости в 20–30 лет, а также снижение качества жизни из-за развития осложнений и необходимости повторного стационарного лечения [3–5].

Болезнь Крона носит имя Баррила Бернарда Крона (B.V. Crohn), американского гастроэнтеролога, который вместе с Леоном Гинзбургом (L. Ginzburg) и Гордоном Д. Оппенгеймером (G.D. Oppenheimer) опубликовал в 1932 г. описание 14 случаев заболевания с поражением терминального отдела подвздошной кишки. Болезнь Крона встречается в любых отделах пищеварительного тракта (от полости рта до ануса) с полисегментарным, «прерывистым» характером изменений. Преобладает локализация в илеоцекальном отделе, что в острых клинических случаях часто имеет сходство с острым аппендицитом. По сравнению с язвенным колитом болезнь Крона трудно поддается лечению [2, 6, 7].

Дифференциальная диагностика этих заболеваний весьма сложна. В отличие от язвенного колита поражение прямой кишки при болезни Крона встречается вдвое реже, но сопровождается формированием глубоких язв и характеризуется прерывистостью процесса, развитием осложнений в виде стриктур и свищей. Нередко даже применение всего спектра диагностических возможностей не позволяет однозначно высказаться в пользу одного из ВЗК [8–10].

Сегодня в большинстве стран так называемые традиционные рентгенологические методы исследования, еще недавно считавшиеся «золотым стандартом» (исследование тонкой кишки с помощью естественного пассажа бариевой взвеси, контрастная бариевая клизма, одномоментное двойное контрастирование толстой кишки), стали применяться ограниченно. Причина тому не

только наличие лучевой нагрузки, но и мало-специфичная картина на ранних стадиях заболевания, достоверность метода лишь в выявлении очевидных изменений на поздних стадиях (сужение просвета кишки, снижение эластичности стенки, грубая деформация рельефа слизистой оболочки, изменение анатомического положения, формы и контуров кишки) [11].

Что касается энтероклизмы [12], это довольно инвазивный и обременительный рентгенологический метод, при котором необходима тщательная подготовка кишечника (диетические ограничения, использование слабительных средств). Кроме того, из-за высокой дозы ионизирующего излучения он не подходит для наблюдения в динамике за молодыми пациентами.

Качество диагностики ВЗК удалось повысить благодаря внедрению видеокапсульной эндоскопии и двойной баллонной эндоскопии. Оба метода позволяют подробно визуализировать слизистую оболочку тонкой кишки. К дополнительным преимуществам эндоскопии относят возможность взятия биопсии и проведения терапевтических лечебных мероприятий (к примеру – дилатации стриктуры, прижигания кровоточащих язв). Капсульная эндоскопия противопоказана пациентам с обструкцией кишки или при подозрении на нее по причине вероятности ретенции капсулы в суженном участке кишки.

Традиционная илеоколоноскопия с биопсией считается наиболее доступным и ценным инструментом в диагностике и последующем наблюдении пациентов с поражением толстой и подвздошной кишки [12, 13]. Поскольку при язвенном колите в основном поражается слизистая оболочка толстой кишки, колоноскопии вполне достаточно для диагностики болезни и оценки активности воспалительного процесса. Ограничением выполнения полного обследования служит наличие стриктур, осложняющих язвенный колит, а также его тяжелое течение, когда повышается риск развития кровотечений или перфораций. Колоноскопия информативна и при болезни Крона с поражением толстой кишки, но в 27,8% случаев не эффективна в диагностике изменений подвздошной кишки [14, 15].

Хромозендоскопия – новый метод, основанный на распылении по поверхности слизистой оболочки толстой кишки красителей (метиленовой синьки и тому подобных), дает возможность рассмотреть в деталях изменения слизистой кишки [16]. Комбинацию флюоресценции и эндоскопии используют для выявления ранних изменений при болезни Крона и язвенном колите [17].





Ни один из перечисленных методов не позволяет определить состояние всех слоев стенки кишки и изменений за ее пределами при ВЗК. Наиболее точными в оценке ВЗК как у пациентов с уже установленным диагнозом, так и при подозрении на болезнь Крона и язвенный колит признаны современные неинвазивные – ультразвуковое исследование (УЗИ) – и ограниченно инвазивные методы исследования, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). С их помощью можно получить изображение стенки кишки в продольном и поперечном сечении, оценить просвет и состояние стенки кишки, висцеральной жировой клетчатки, артериальных и венозных сосудов, лимфоузлов. Исходя из материалов последних публикаций, в США отдается предпочтение методу КТ, в Европе более широко используют УЗИ и МРТ [11, 18]. Из методов первичной диагностики ВЗК тонкой кишки УЗИ считается самым доступным, распространенным и недорогим методом, особенно у детей. К его недостаткам следует отнести определенную зависимость полученных результатов от опыта и навыков оператора, а также технические сложности выполнения у пациентов с метеоризмом, у тучных и неподвижных больных. Альтернативный, но более дорогостоящий метод – МР-энтерография – характеризуется большей информативностью в определении степени активности воспалительного процесса, чем УЗИ. КТ-энтерография – точный, повсеместно используемый метод, отображающий состояние стенки кишки и внекишечное распространение заболевания. В группе соматически тяжелых пациентов он признан наиболее эффективным, быстрым и приоритетным диагностическим тестом. Ограничением в применении КТ-энтерографии является ионизирующее излучение, что важно при необходимости многократного использования метода для оценки динамики ВЗК у молодых пациентов [19]. Следует, однако, заметить: начальные проявления ВЗК могут быть едва различимы и находиться за пределами разрешающей способности любого из высокотехнологичных методов исследования [20].

### Ультразвуковая диагностика

Подготовка пациента и техника выполнения

С целью сокращения перистальтических движений и количества внутрипросветного газа в кишке рекомендуется воздержаться от приема пищи минимум за 4 часа до процедуры. Дополнительные диетические и очистительные меры, как правило, не применяются. Следовательно, УЗИ можно

признать относительно дружелюбным и простым для пациента методом исследования.

Применяется стандартная методика осмотра кишечника в брюшной полости с постепенной компрессией. Использование энтерального контрастного средства в диагностике ВЗК повышает чувствительность метода, позволяет выявить поражения, не видимые при рутинном УЗИ [21, 22]. Исследование выполняют стандартным сканером 3–5 МГц и при необходимости более детальной оценки дополняют сканером 7–12 МГц [23–25].

Дополнительное использование доплеровского картирования показателей кровотока стенки кишки дает полезную информацию при определении активности воспалительного процесса. Усиленный объем кровотока обнаруживается в активной фазе заболевания в верхней и нижней брыжеечных артериях, а также в портальной вене [21, 26].

Для лучшей визуализации осложнений ВЗК, повышения цветовых сигналов в стенке кишки и оценки активности воспалительного процесса зарубежные коллеги используют УЗИ с введением контрастного вещества [26, 27]. Однако следует иметь в виду, что микропузырьки газа находятся в сосудистом русле очень короткий промежуток времени.

### Диагностические критерии

Для ультразвуковой диагностики используют следующие критерии в отношении стенки кишки: 1) толщина, которая определяется на поперечном и продольном срезах кишки (в норме толщина стенки составляет 2–3 мм) (рис. 1); стенка считается утолщенной, если этот показатель

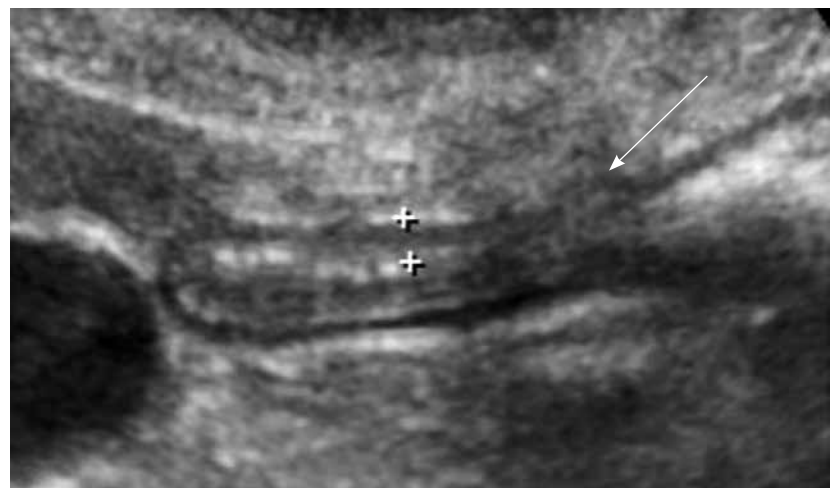


Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Неизменная стенка кишки. Стенка кишки не утолщена, четко прослеживаются все ее слои

превышает 3 мм; 2) структура (в норме визуализируются 5 слоев стенки кишки, различающихся по своим экзогенным свойствам); 3) васкуляризация – при доплерографии в неизменной кишечной стенке васкуляризации не определяется.

Язвенный колит представляет собой поверхностное воспаление, глубина которого зависит от активности и тяжести воспалительного процесса и в основном ограничена пределами слизистой оболочки. Подслизистый слой утолщается за счет либо липоматоза, либо склероза. Псевдополипы определяются в виде локального утолщения слизистой оболочки. Трансмуральный характер воспаления, с утолщением и утратой структуры кишечной стенки и наличием глубоких язв, свидетельствует в пользу болезни Крона. В активную фазу ВЗК регистрируют ослабление (или отсутствие) перистальтики, исчезновение гаустрации толстой кишки, деструктуризацию стенки кишки (потеря нормальной формы и слоистости) – в поперечном сечении напоминает кольцо (симптом «мишени»), усиление васкуляризации. При хроническом течении заболевания стенка кишки становится ригидной, конфигурация приобретает вид трубки [28].

Внекишечными находками при УЗИ являются: повышение экзогенности жировой клетчатки, окружающей воспаленные сегменты кишки, увеличение внутрибрюшных регионарных лимфатических узлов, наличие абсцессов и/или свищей [29].

#### Диагностическая точность

В руках опытного оператора УЗИ может быть очень точным методом в выявлении патологических изменений у пациентов с подозрением на ВЗК. Его чувствительность и специфичность варьируют от 76 до 92% [24, 30]. У пациентов с доказанным ВЗК значения чувствительности УЗИ еще выше, что обусловлено высокой настороженностью специалиста в выявлении характерных патологических изменений [31].

Чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике язвенного колита хуже возможностей метода в верификации болезни Крона [32]. Как метод первичной диагностики УЗИ не может полностью заменить рентгеноэндоскопическое исследование, служит скрининговым тестом для постановки «рабочего» диагноза и определяет распространенность поражения кишечной стенки в 80% [33]. Чувствительность метода в выявлении кишечного стеноза составляет 58–90%, уступая КТ и МРТ [34]. УЗИ играет существенную роль в диагностике свищей

и абсцессов – экстракишечных осложнений, которые довольно часто встречаются при болезни Крона [35]. Существуют определенные ограничения УЗИ в оценке изменений, локализующихся в двенадцатиперстной, тощей, сигмовидной и прямой кишке, обусловленные их анатомической локализацией, что делает УЗИ не самым подходящим методом в оценке изменений в случае язвенного колита [36].

При язвенном колите и болезни Крона УЗИ используют для оценки активности воспалительного процесса и прогноза заболевания. Предложен индекс активности, рассчитанный на основании суммарной толщины стенки в четырех кишечных сегментах [37]. Значения индекса, равные или превышающие 15 мм, свидетельствуют об активном воспалительном процессе. Индекс активности обычно снижается при достижении клинической ремиссии, и если этого не происходит, прогнозируется раннее обострение. Наибольшую информацию в оценке степени активности воспалительного процесса и ремиссии обоих заболеваний дает доплеровское исследование в динамике [38, 39]. Однако точность ультразвуковых критериев активности воспалительного процесса пока не оценена, а разрешающая способность метода имеет существенные ограничения в выявлении поверхностных изменений стенки кишки, что не позволяет считать УЗИ приоритетным методом в обнаружении ранних проявлений ВЗК [40]. Вероятно, использование в перспективе интрузивных датчиков расширит диагностические возможности метода и увеличит эффективность его клинического применения.

#### Компьютерная томография

##### Подготовка пациента

За несколько часов до исследования пациент должен воздержаться от приема пищи [41–42]. В большинстве учреждений практикуется предварительное очищение кишечника приемом мягких слабительных препаратов, диетические ограничения. При такой подготовке остаточные каловые массы, как правило, не препятствуют выявлению характерных признаков заболевания.

Существует консенсус в отношении выбора энтерального контрастного средства при КТ-исследовании пациентов с ВЗК [42]. В настоящее время от применения ранее повсеместно использовавшегося рентгенопозитивного энтерального контрастного средства отказались в пользу нейтрального, так как его плотность сопоставима с плотностью жидкости. С его помощью можно получить оптимально четкое изображение



стенки и просвета кишки. Однако метод обладает низкой чувствительностью в выявлении экстрамуральных жидкостных структур, что сопряжено с риском пропустить маленькие межкишечные абсцессы. Обычно используется стандартная методика перорального поэтапного приема контрастного вещества (КТ-энтерография). В ряде учреждений для большего растяжения просвета кишки контрастное средство вводят через назоеюнальный зонд (КТ-энтероклизис). Контроль скорости инфузии при КТ-энтероклизисе обеспечивает более последовательное растяжение просвета кишки, особенно тощей [43]. Результаты исследований показали: способ заполнения просвета кишки не влияет на точность диагностики ВЗК [44, 45]. В последнее время активно применяется метод одномоментного перорального и ретроградного заполнения просвета кишки, что позволяет оценить состояние всего кишечника.

#### Методика исследования

Исследование проводится на современных мультиспиральных компьютерных томографах, позволяющих выполнить сканирование протяженной анатомической области на короткой задержке дыхания. Толщина среза сканирования 1–2 мм, с последующим выполнением мультипланарных и 3D-реконструкций для выявления «тонких» патологических изменений [46]. Диапазон томографии варьирует от диафрагмы до лонного сочленения. В ряде случаев применяют препараты, влияющие на перистальтику, но это не входит в обязательный стандарт [41]. Для детальной оценки состояния стенки кишки и внекишечных изменений обязательно внутривенное болюсное введение йодсодержащего контрастного средства с последующим сканированием на 25-й секунде (артериальная фаза) и 50-й секунде (венозная фаза) с момента введения контраста. Наиболее информативна для оценки изображения венозная фаза, что объясняется пиком накопления контрастного вещества стенкой тонкой кишки [47].

#### Диагностические критерии

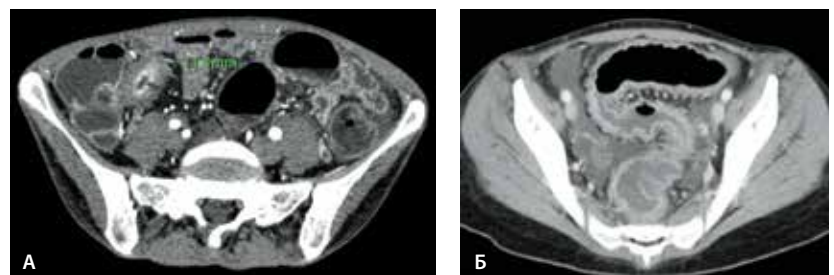
Главным признаком ВЗК считается утолщение кишечной стенки. В более ранних публикациях пороговые значения для патологического утолщения стенки менялись от 2,5 до 10 мм. Сегодня как патологическое расценивается утолщение стенки кишки более 3 мм [41, 42]. Средняя толщина стенки кишки обычно больше при болезни Крона (11–13 мм), чем при язвенном колите (7–8 мм) [48], что может являться

диагностическим ключом в дифференциальной диагностике изолированного заболевания толстой кишки. Эксцентрическое утолщение, поражение тонкой кишки и прерывистый характер изменений указывают на болезнь Крона. Самые ранние проявления ВЗК носят поверхностный характер и не сопровождаются утолщением стенки кишки. Такие изменения могут находиться за пределами разрешающей способности КТ.

Степень накопления контрастного вещества стенкой кишки напрямую коррелирует с активностью воспалительного процесса [48]. Признаком активного воспалительного процесса служит интенсивное накопление контрастного вещества стенкой кишки после внутривенного контрастного усиления [49, 50], а также повышение показателей плотности перивисцеральной жировой клетчатки [49]. Выделяют два основных паттерна накопления контрастного вещества стенкой кишки: трансмуральный и слоистый. Трансмуральный паттерн характеризуется повышением показателей плотности всех слоев стенки кишки, слоистый – образованием двух или трех непрерывных утолщенных слоев с формированием симптома «мишени» вследствие отека или жировой инфильтрации подслизистого слоя (рис. 2).

#### Диагностическая точность

Чувствительность КТ в диагностике изменений тонкой кишки при болезни Крона варьирует от 80 до 88% [51]. Поверхностные повреждения (например, афтозные язвы) плохо различимы при КТ, что не позволяет ей занимать приоритетные позиции в диагностике легких форм ВЗК. В этих случаях наиболее информативный метод – колоноскопия, диагностическая точность которой оценивается в 69% против 30% для КТ [52]. При этом КТ считается общепризнанным «золотым стандартом» в обнаружении экстракишечных изменений,



**Рис. 2.** Компьютерно-томографическая ангиография, аксиальные срезы, венозная фаза контрастного усиления: **А** – болезнь Крона, утолщение стенки терминального отдела подвздошной кишки до 11 мм, слоистый паттерн; **Б** – язвенный колит, поражение сигмовидной кишки, утолщение стенки до 7 мм, трансмуральный паттерн

осложняющих течение ВЗК [53]. По данным ряда авторов, чувствительность КТ в диагностике абсцессов составляет 59–85%, внутренних свищей – 70% [54]. Под контролем КТ чаще всего производится чрескожное дренирование абсцессов. Не менее ценно КТ-исследование в выявлении причин острой кишечной непроходимости и визуализации стриктур тонкой и толстой кишки.

В последние годы стала популярна методика виртуальной КТ-колоноскопии. Исследование проводится после предварительной очистки кишки с ее последующим заполнением воздухом или двуокисью углерода. Выполняется постпроцессорная внутрипросветная 3D-реконструкция полученного изображения. Метод мало пригоден для выявления поверхностных изъязвлений, но достаточно хорошо обнаруживает небольшие внутрипросветные образования и стриктуры [55]. Виртуальная КТ-колоноскопия может играть роль в оценке состояния проксимальных отделов кишки у больных с выраженными стриктурами и стенозами [56].

### Магнитно-резонансная томография

Подготовка пациента

Оптимальные протоколы подготовки кишечника для выполнения МРТ пока не отработаны. Одни исследователи считают достаточным воздержание от приема пищи за несколько часов до исследования, другие признают необходимым полное очищение кишки, как для колоноскопии, с возможностью проведения этих двух исследований в один и тот же день.

Методика исследования

Принципы проведения МРТ аналогичны КТ. Рекомендуется выполнять полипозиционное исследование – в положении пациента на спине и животе. Для адекватной оценки состояния кишки абсолютно необходимо заполнение и растяжение кишечного просвета с помощью энтерокаонтрастных средств, так как в противном случае есть риск пропустить патологические изменения или неправильно интерпретировать находки [57]. Для МР-энтерографии тонкой кишки контрастное вещество вводят перорально или методом энтероклизиса. К преимуществам МР-энтероклизиса над МР-энтерографией относят возможность мониторинга введения контрастного средства в ходе исследования с одновременным получением функциональной информации о степени растяжения кишки. А.Г. Schreyer и соавт. сравнили оба метода введения контрастного вещества [58]: все пациенты (21 чел.) прошли

МР-энтерографию и МР-энтероклизис, при этом какой-либо разницы в точности обоих методов по сравнению с баллонной эндоскопией исследователи не обнаружили. Тем не менее МР-энтерография представляется более комфортной для пациента процедурой, не сопряженной с лучевой нагрузкой, что и составляет ее преимущество перед КТ.

Среди исследователей нет единого мнения, какой из оральных контрастов предпочтителен. Для МР-энтероклизиса чаще всего применяют суспензию метилцеллюлозы. Для МР-энтерографии были испробованы разные контрастные средства. Их можно разделить на позитивные, негативные и двухфазные. Последние позволяют наилучшим образом выявлять патологические изменения на T2- и T1-взвешенных изображениях (ВИ) в силу четкого разграничения между гипointенсивной стенкой кишки и гиперинтенсивным просветом на T2-ВИ и наоборот – гиперинтенсивной стенкой кишки и гипointенсивным просветом на T1-ВИ. Применяются растворы искусственных сахаров (маннитола и сорбитола), которые адекватно растягивают петли тонкой кишки с минимальными побочными эффектами [59].

В большинстве случаев для МРТ-оценки кишечника применяют режимы T1- и T2-ВИ, диффузно-взвешенное изображение, постконтрастное T1-ВИ [60].

В последнее время все большую популярность приобретает использование сверхбыстрых последовательностей, нивелирующих артефакты от дыхания и движения. Это дает четкое отображение стенки и брыжейки кишки, а значит, позволяет наиболее точно и адекватно оценить имеющиеся патологические изменения. Исследование выполняется в аксиальной и коронарной проекциях, до и после внутривенного болюсного введения контрастного вещества. Комбинирование последовательностей дает возможность выполнить всеобъемлющее МРТ-исследование менее чем за полчаса [54, 58].

Диагностические критерии

Толщина стенки кишки свыше 3 мм указывает на наличие патологии. Помимо исходного утолщения стенки (основной критерий активного ВЗК) после внутривенного усиления отмечается патологическое накопление контрастного вещества стенкой кишки, что объясняется ее богатым кровоснабжением. В случае активного воспалительного процесса при ВЗК интенсивное накопление контрастного средства стенкой кишки обусловлено усилением кровотока и повышением





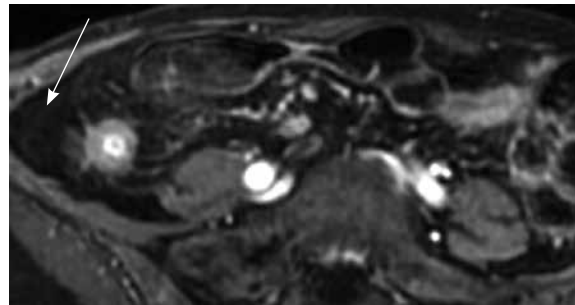
проницаемости капилляров в пораженных тканях (рис. 3). Существует гипотеза, что степень интенсивности накопления контрастного вещества стенкой кишки при болезни Крона коррелирует с тяжестью заболевания, не получившая, однако, широкого подтверждения [61, 62].

Слоистость кишечной стенки хорошо видна на Т2-ВИ, с визуализацией доступных для оценки трех слоев стенки кишки: между двумя темными слоями – слизистой и собственно мышечной (*muscularis propria*) оболочками – наблюдается подслизистый слой в виде яркой полоски, обусловленной отеком или жировой инфильтрацией. На Т2-ВИ с подавлением сигнала от жира можно определить природу высокоинтенсивного сигнала: его стойкое присутствие указывает на наличие отека в активную фазу заболевания, а полное исчезновение – на жировую инфильтрацию, являющуюся маркером ремиссии [63]. Показателями активности воспалительного процесса по данным МРТ, так же как и КТ, признаны утолщение кишечной стенки и ее слоистый вид, повышение МР-сигнала от кишечной стенки и окружающей жировой клетчатки после внутривенного усиления, регионарная лимфаденопатия и повышенная мезентериальная васкуляризация [64].

МРТ успешно и более эффективно, чем КТ, диагностирует такие экстрамуральные проявления заболевания, как свищи, абсцессы, а также пролиферацию фиброзной и жировой ткани, увеличенные лимфатические узлы [65]. Благодаря высокому контрастному разрешению после внутривенного введения контрастного средства абсцессы хорошо визуализируются на Т1-ВИ при подавлении сигнала от жира.

#### Диагностическая точность

В большинстве медицинских центров Европы МР-энтеролизис или МР-энтерография активно вытесняют стандартную зондовую рентгенографию тонкой кишки, поскольку МРТ зарекомендовала себя как высокочувствительный метод диагностики у пациентов с предполагаемым или установленным ВЗК [66, 67]. Однако все известные исследования чувствительности МРТ были проведены на малых выборках пациентов. В этой связи существует потребность в более масштабных исследованиях с тщательным изучением всего спектра активности процессов. Как и в случаях с КТ и УЗИ, МРТ не подходит для диагностики мелких поверхностных изъязвлений в силу ограниченного пространственного разрешения. Это подтверждено в исследовании, сравнивающем чувствительность МРТ и видео-



**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томограмма, постконтрастное Т1-взвешенное изображение, артериальная фаза: болезнь Крона, слоистый вид стенки подвздошной кишки, гипervasкуляризация брыжеечного края кишки (стрелка)

капсульной эндоскопии у пациентов с болезнью Крона, где показано, что видеокапсульная эндоскопия выявляет значительно большее число воспалительных очагов в тощей и подвздошной кишке. Впрочем, эти находки не оказали влияния на терапевтическую тактику в каждом индивидуальном случае [65].

МРТ в сравнении с КТ позволяет лучше визуализировать изменения слизистого слоя кишки, выявляет глубокие язвы и симптом «булыжной мостовой», обладает более высокой чувствительностью в определении утолщения кишечной стенки [68] и внекишечных изменений. Методу нет равных в распознавании перианальных проявлений, определении хода свища относительно анального сфинктера, обнаружении недренированных гнойников, что может быть полезно в оценке фармакологического лечения свищевой формы болезни Крона [69]. МРТ на дооперационном этапе позволяет выполнить адекватную коррекцию аноректальных поражений, благодаря чему в дальнейшем частота рецидивов свищей снижается почти на 75% [18].

В последние годы для выявления воспалительных заболеваний толстой и подвздошной кишки активно используется методика МР-колонографии. После ретроградного введения контрастного вещества проводят оценку толстой кишки (в некоторых случаях и терминальных отделов подвздошной кишки) на наличие патологии. Полученные результаты выглядят противоречиво: одни авторы сообщают о высокой чувствительности метода, составляющей 97% [70], в других исследованиях показатели чувствительности не превышают 32% [71, 72]. Есть публикации по проведению МРТ-исследования кишки на всем протяжении, что достигается при одновременном пероральном и ректальном введении контрастного средства [73, 74]. Для оценки диагностической



значимости такого подхода требуются дополнительные исследования, а в практике сегодняшнего дня МР-колонография пока не набрала потенциала для замещения колоноскопии [75].

Противоречиво выглядят результаты исследований чувствительности МРТ в дифференциальной диагностике болезни Крона и язвенного колита. Ряд авторов высказывает мнение, что вопрос можно решить, основываясь на локализации воспалительных изменений, степени вовлечения, протяженности, непрерывности или прерывистости поражения сегментов кишки, наличии осложнений [76]. Как считают их оппоненты, однозначно разграничить болезнь Крона

и язвенный колит не удастся даже после тщательного комплексного обследования [77].

## Заключение

Современные методы лучевой диагностики позволяют не только выявить внутри- и внепросветные изменения кишки, характерные для ВЗК, оценить степень активности воспалительного процесса в динамике, но и повлиять на тактику лечения. Тем не менее остается много спорных и нерешенных вопросов, требующих углубленного, прицельного изучения, создания четкого алгоритма первичного и динамического обследования пациентов. ☺

## Литература

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
2. Ивашкин ВТ, Лапина ТЛ, ред. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 754 с.
3. Румянцев ВГ. Язвенный колит. Руководство для врачей. М.: МИА; 2009. 424 с.
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
5. Дуброва СЭ, Сташук ГА, Горбачева ЮВ. Болезнь Крона тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;104(4):60–2.
6. Белоусова ЕА. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009;(13):38–44.
7. Белоусова ЕА, Морозова НА, Цодикова ОМ, Сташук ГА, Гаганов ЛЕ. Отдаленные результаты лечения болезни Крона инфликсимабом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;117(5):76.
8. Воробьев ГИ, Халиф ИЛ. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008. 422 с.
9. Nicholson BD, Hyland R, Rembacken BJ, Denyer M, Hull MA, Tolan DJ. Colonoscopy for colonic wall thickening at computed tomography: a worthwhile pursuit? *Surg Endosc*. 2011;25(8):2586–91. doi: 10.1007/s00464-011-1591-7.
10. Сташук ГА, Дуброва СЭ, Петухова НЮ. Лучевая диагностика болезни Крона. Протокол заседания секции абдоминальной радиологии Московского общества медицинских радиологов от 17 марта 2010 г. *Медицинская визуализация*. 2010;(3):129–32.
11. 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, Macconi 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):556–85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
12. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1–15. doi: 10.1136/gut.2005.081950a.
13. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1561–73. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.023.
14. Kundrotas LW, Clement DJ, Kubik CM, Robinson AB, Wolfe PA. A prospective evaluation of successful terminal ileum intubation during routine colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1994;40(5):544–6.
15. Marshall JB, Barthel JS. The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s. *Gastrointest Endosc*. 1993;39(4):518–20.
16. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, Tajiri H, Yoshida S, Rembacken B. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy*. 2001;33(4):306–10. doi: 10.1055/s-2001-13700.
17. Maunoury V, Mordon S, Klein O, Colombel JF. Fluorescence endoscopic imaging study of anastomotic recurrence of Crohn's disease. *Gastrointest Endosc*. 1996;43(6):603–4.
18. Maccioni F. Introduction to the feature section on "Crohn's disease activity: MRI assessment and clinical implications". *Abdom Imaging*. 2012;37(6):917–20. doi: 10.1007/s00261-012-9874-6.
19. Cipriano LE, Levesque BG, Zaric GS, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Cost-effectiveness of imaging strategies to reduce radiation-induced cancer risk in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1240–8. doi: 10.1002/ibd.21862.
20. Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, Nathan T. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1449–57. doi: 10.3109/00365521.2011.613947.
21. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, Calabrese E, Marcheggiano A, Caprilli R, Corazziari E. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(2):146–53.
22. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Sampietro GM, Danelli PG, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. *Gut*. 2004;53(11):1652–7. doi: 10.1136/gut.2004.041038.
23. Miao YM, Koh DM, Amin Z, Healy JC, Chinn RJ, Zeegen R, Westaby D. Ultrasound and mag-



- netic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. *Clin Radiol.* 2002;57(10):913–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/crad.2002.1059>.
24. 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):376–82.
  25. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantero C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1117–21. doi: [10.1111/j.1572-0241.1998.00340.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00340.x).
  26. De Franco A, Di Veronica A, Armuzzi A, Roberto I, Marzo M, De Pascalis B, De Vitis I, Papa A, Bock E, Danza FM, Bonomo L, Guidi L. Ileal Crohn disease: mural microvasculature quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. *Radiology.* 2012;262(2):680–8. doi: [10.1148/radiol.11110440](https://doi.org/10.1148/radiol.11110440).
  27. Schreyer AG, Finkeneller T, Gössmann H, Daneschnejad M, Müller-Wille R, Schacherer D, Zuber-Jerger I, Strauch U, Feuerbach S, Jung EM. Microcirculation and perfusion with contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: first results with linear contrast harmonic imaging (CHI). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40(2):143–55. doi: [10.3233/CH-2008-1125](https://doi.org/10.3233/CH-2008-1125).
  28. Quail E, De Paoli L, Stocca T, Cabibbo B, Casagrande F, Cova MA. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38(8):1324–32. doi: [10.1016/j.ultras-medbio.2012.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ultras-medbio.2012.04.008).
  29. Pallotta N, Vincoli G, Montesani C, Chirletti P, Pronio A, Caronna R, Ciccantelli B, Romeo E, Marcheggiano A, Corazziari E. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(1):74–84. doi: [10.1002/ibd.21678](https://doi.org/10.1002/ibd.21678).
  30. 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):1009–16. doi: [10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x).
  31. Calabrese E, La Seta F, Buccellato A, Virdone R, Pallotta N, Corazziari E, Cottone M. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(2):139–45.
  32. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q.* 2010;26(1):3–15. doi: [10.1097/RUQ.0b013e3181ce0929](https://doi.org/10.1097/RUQ.0b013e3181ce0929).
  33. Antonelli E, Giuliano V, Casella G, Villanacci V, Baldini V, Baldoni M, Morelli O, Bassotti G. Ultrasonographic assessment of colonic wall in moderate-severe ulcerative colitis: comparison with endoscopic findings. *Dig Liver Dis.* 2011;43(9):703–6. doi: [10.1016/j.dld.2011.02.019](https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.02.019).
  34. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmati L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdom Imaging.* 2009;34(2):141–8. doi: [10.1007/s00261-008-9365-y](https://doi.org/10.1007/s00261-008-9365-y).
  35. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, Arborio G, Ardizzone S, Maticena G, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1545–55. doi: [10.1111/j.1572-0241.2003.07521.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07521.x).
  36. Parente F, Maconi G, Bollani S, Anderloni A, Sampietro G, Cristaldi M, Franceschelli N, Bianco R, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut.* 2002;50(4):490–5. doi: [10.1136/gut.50.4.490](https://doi.org/10.1136/gut.50.4.490).
  37. Arienti V, Campieri M, Boriani L, Gionchetti P, Califano C, Giancane S, Furno A, Gasbarrini G. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2163–9.
  38. Sığirci A, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, Saraç K, Harputluoğlu H. Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(3):130–9.
  39. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, Dubinsky M, Seidman EG. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology.* 2000;217(3):787–91. doi: [10.1148/radiology.217.3.r00dc19787](https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00dc19787).
  40. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(7):595–604. doi: [10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x).
  41. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, Johnson CD, Barlow JM, Earnest F 4<sup>th</sup>. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics.* 2006;26(3):641–57. doi: [10.1148/rg.263055162](https://doi.org/10.1148/rg.263055162).
  42. Macari M, Megibow AJ, Balthazar EJ. A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1344–55. doi: [10.2214/AJR.06.0712](https://doi.org/10.2214/AJR.06.0712).
  43. Mazzeo S, Caramella D, Battolla L, Melai L, Masolino P, Bertoni M, Giusti P, Cappelli C, Bartolozzi C. Crohn disease of the small bowel: spiral CT evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(4):612–6.
  44. Lalitha P, Reddy MCh, Reddy KJ, Kumari MV. Computed tomography enteroclysis: a review. *Jpn J Radiol.* 2011;29(10):673–81. doi: [10.1007/s11604-011-0621-7](https://doi.org/10.1007/s11604-011-0621-7).
  45. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy – feasibility study. *Radiology.* 2003;229(1):275–81. doi: [10.1148/radiol.2291020877](https://doi.org/10.1148/radiol.2291020877).
  46. Beister M, Kolditz D, Kalender WA. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Phys Med.* 2012;28(2):94–108. doi: [10.1016/j.ejmp.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2012.01.003).
  47. Del Gaizo AJ, Fletcher JG, Yu L, Paden RG, Spencer GC, Leng S, Silva AM, Fidler JL, Silva AC, Hara AK. Reducing radiation dose in CT enterography. *Radiographics.* 2013;33(4):1109–24. doi: [10.1148/rg.334125074](https://doi.org/10.1148/rg.334125074).
  48. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, Bruesewitz MR, McCollough CH, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Crownhart BS. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography – correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology.* 2006;238(2):505–16. doi: [10.1148/radiol.2382041159](https://doi.org/10.1148/radiol.2382041159).
  49. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, Solem CA, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology.* 2006;241(3):787–95. doi: [10.1148/radiol.2413051444](https://doi.org/10.1148/radiol.2413051444).
  50. Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology.* 2006;240(3):623–38. doi: [10.1148/radiol.2403050818](https://doi.org/10.1148/radiol.2403050818).
  51. Minordi LM, Vecchioli A, Guidi L, Mirk P, Fiorentini L, Bonomo L. Multidetector CT enteroclysis versus barium enteroclysis with methylcellulose in patients with suspected small bowel disease. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1527–36. doi: [10.1007/s00330-006-0185-6](https://doi.org/10.1007/s00330-006-0185-6).
  52. 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):954–64. doi: [10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x).





53. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1795–806. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.013.
54. Arumugam R, Rakesh S, editors. *Crohn's Disease*. Current Concepts. Cham: Springer; 2015. 178 p. doi: 10.1007/978-3-319-01913-0.
55. Хомутова ЕЮ, Игнатъев ЮТ, Скрипкин ДА, Филиппова ЮГ. Виртуальная колоноскопия: методика проведения. *Радиология – практика*. 2009;(2):21–7.
56. Biancone L, Fiori R, Tosti C, Marinetti A, Catarinacci M, De Nigris F, Simonetti G, Pallone F. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(6):343–50.
57. Sinha R, Rawat S. MRI enterography with divided dose oral preparation: Effect on bowel distension and diagnostic quality. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(1):86–91. doi: 10.4103/0971-3026.113623.
58. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Völk M, Herfarth H. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(6):491–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00168-5.
59. Ajaj W, Goehde SC, Schneemann H, Ruehm SG, Debatin JF, Lauenstein TC. Oral contrast agents for small bowel MRI: comparison of different additives to optimize bowel distension. *Eur Radiol*. 2004;14(3):458–64. doi: 10.1007/s00330-003-2177-0.
60. Sinha R, Rajiah P, Ramachandran I, Sanders S, Murphy PD. Diffusion-weighted MR imaging of the gastrointestinal tract: technique, indications, and imaging findings. *Radiographics*. 2013;33(3):655–76. doi: 10.1148/rg.333125042.
61. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacomo MC, Cocco A, Montesani C, Caprilli R, Marini M. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2-versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral super paramagnetic contrast agent. *Radiology*. 2006;238(2):517–30. doi: 10.1148/radiol.2381040244.
62. Florie J, Horsthuis K, Hommes DW, Nio CY, Reitsma JB, van Deventer SJ, Stoker J. Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1221–8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00853-0.
63. Maccioni F, Colaiacomo MC, Parlanti S. Ulcerative colitis: value of MR imaging. *Abdom Imaging*. 2005;30(5):584–92. doi: 10.1007/s00261-004-0284-2.
64. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63(1):88–95. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984.
65. Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, Seitz J, Rogler G, Herfarth H. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(2):97–104. doi: 10.1007/s00384-005-0755-0.
66. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology*. 2000;215(3):717–25. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn12717.
67. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, Healy JC. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(6):1325–32. doi: 10.2214/ajr.177.6.1771325.
68. Low RN, Francis IR, Politoske D, Bennett M. Crohn's disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. *J Magn Reson Imaging*. 2000;11(2):127–35. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(200002)11:2<127::AID-JMRI8>3.0.CO;2-G.
69. Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hooere A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):332–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x.
70. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, Goehde SC. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut*. 2005;54(2):257–63. doi: 10.1136/gut.2003.037085.
71. Langhorst J, Kühle CA, Ajaj W, Nüfer M, Barkhausen J, Michalsen A, Dobos GJ, Lauenstein TC. MR colonography without bowel purgation for the assessment of inflammatory bowel diseases: diagnostic accuracy and patient acceptance. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(8):1001–8. doi: 10.1002/ibd.20140.
72. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völk M, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Seitz J, Herfarth H. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut*. 2005;54(2):250–6. doi: 10.1136/gut.2003.037390.
73. Schreyer AG, Gölder S, Scheibl K, Völk M, Lenhart M, Timmer A, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H, Seitz J. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with Crohn's disease: first clinical experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(4):388–94.
74. Narin B, Ajaj W, Göhde S, Langhorst J, Akgöz H, Gerken G, Rühm SG, Lauenstein TC. Combined small and large bowel MR imaging in patients with Crohn's disease: a feasibility study. *Eur Radiol*. 2004;14(9):1535–42. doi: 10.1007/s00330-004-2364-7.
75. Van Weyenberg SJ, Bouman K, Jacobs MA, Halloran BP, Van der Peet DL, Mulder CJ, Van Kuijk C, Van Waesberghe JH. Comparison of MR enteroclysis with video capsule endoscopy in the investigation of small-intestinal disease. *Abdom Imaging*. 2013;38(1):42–51. doi: 10.1007/s00261-012-9892-4.
76. Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):67–72.
77. Халиф ИЛ. Болезнь Крона. Что нужно знать клиницисту. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2008;(2):46–9.

## References

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
2. Ivashkin VT, Lapina TL, editors. *Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Gastroenterology. National guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 754 p. (in Russian).
3. Rumyantsev VG. *Yazvennyy kolit. Rukovodstvo dlya vrachey [Ulcerative colitis: a manual for physicians]*. Moscow: MIA; 2009. 424 p. (in Russian).
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowery Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
5. Dubrova SE, Stashuk GA, Gorbacheva YuV. *Bolezni Krona tonkoy kishki [Crohn's disease of the small bowel: clinical case]*. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014;104(4):60–2 (in Russian).





6. Belousova EA. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona [Guidelines on diagnostics and treatment of Crohn's disease]. Farmateka [Pharmateca]. 2009;(13):38–44 (in Russian).
7. Belousova EA, Morozova NA, Tsodikova OM, Stashuk GA, Gaganov LE. Otdalennye rezul'taty lecheniya bolezni Krona infliksimabom [Long-term results of treatment of Crohn's disease with infliximab]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015;117(5):76 (in Russian).
8. Vorob'ev GI, Khalif IL. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika [Non-specific inflammatory bowel disease]. Moscow: Miklosh; 2008. 422 p. (in Russian).
9. Nicholson BD, Hyland R, Rembacken BJ, Denyer M, Hull MA, Tolan DJ. Colonoscopy for colonic wall thickening at computed tomography: a worthwhile pursuit? Surg Endosc. 2011;25(8):2586–91. doi: 10.1007/s00464-011-1591-7.
10. Stashuk GA, Dubrova SE, Petukhova NYu. Luchevaya diagnostika bolezni Krona. Protokol zasedaniya sektsii abdominal'noy radiologii Moskovskogo obshchestva meditsinskikh radiologov ot 17 marta 2010 g. [Radiological diagnosis of Crohn's disease. The minutes of the meeting of the Section of Abdominal Radiology, Moscow Association of medical radiologists, March 17, 2010]. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2010;(3):129–32 (in Russian).
11. Panes J, Bounnik 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, Macconi 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):556–85. doi: 10.1016/j.crohns.2013.02.020.
12. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55 Suppl 1:i1–15. doi: 10.1136/gut.2005.081950a.
13. Hommes DW, van Deventer SJ. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2004;126(6):1561–73. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.023.
14. Kundrotas LW, Clement DJ, Kubik CM, Robinson AB, Wolfe PA. A prospective evaluation of successful terminal ileum intubation during routine colonoscopy. Gastrointest Endosc. 1994;40(5):544–6.
15. Marshall JB, Barthel JS. The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s. Gastrointest Endosc. 1993;39(4):518–20.
16. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, Tajiri H, Yoshida S, Rembacken B. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? Endoscopy. 2001;33(4):306–10. doi: 10.1055/s-2001-13700.
17. Maunoury V, Mordon S, Klein O, Colombel JF. Fluorescence endoscopic imaging study of anastomotic recurrence of Crohn's disease. Gastrointest Endosc. 1996;43(6):603–4.
18. Maccioni F. Introduction to the feature section on "Crohn's disease activity: MRI assessment and clinical implications". Abdom Imaging. 2012;37(6):917–20. doi: 10.1007/s00261-012-9874-6.
19. Cipriano LE, Levesque BG, Zaric GS, Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Cost-effectiveness of imaging strategies to reduce radiation-induced cancer risk in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(7):1240–8. doi: 10.1002/ibd.21862.
20. Jensen MD, Kjeldsen J, Rafaelsen SR, Nathan T. Diagnostic accuracies of MR enterography and CT enterography in symptomatic Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2011;46(12):1449–57. doi: 10.3109/00365521.2011.613947.
21. Pallotta N, Tomei E, Viscido A, Calabrese E, Marcheggiano A, Caprilli R, Corazziari E. Small intestine contrast ultrasonography: an alternative to radiology in the assessment of small bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(2):146–53.
22. Parente F, Greco S, Molteni M, Anderloni A, Sampietro GM, Danelli PG, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Oral contrast enhanced bowel ultrasonography in the assessment of small intestine Crohn's disease. A prospective comparison with conventional ultrasound, x ray studies, and ileocolonoscopy. Gut. 2004;53(11):1652–7. doi: 10.1136/gut.2004.041038.
23. Miao YM, Koh DM, Amin Z, Healy JC, Chinn RJ, Zeegen R, Westaby D. Ultrasound and magnetic resonance imaging assessment of active bowel segments in Crohn's disease. Clin Radiol. 2002;57(10):913–8. doi: http://dx.doi.org/10.1053/crad.2002.1059.
24. 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):376–82.
25. Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantero C. Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1998;93(7):1117–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00340.x.
26. De Franco A, Di Veronica A, Armuzzi A, Roberto I, Marzo M, De Pascalis B, De Vitis I, Papa A, Bock E, Danza FM, Bonomo L, Guidi L. Ileal Crohn disease: mural microvasculature quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. Radiology. 2012;262(2):680–8. doi: 10.1148/radiol.11110440.
27. Schreyer AG, Finkenzeller T, Gössmann H, Daneschnejad M, Müller-Wille R, Schacherer D, Zuber-Jerger I, Strauch U, Feuerbach S, Jung EM. Microcirculation and perfusion with contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: first results with linear contrast harmonic imaging (CHI). Clin Hemorheol Microcirc. 2008;40(2):143–55. doi: 10.3233/CH-2008-1125.
28. Quaià E, De Paoli L, Stocca T, Cabibbo B, Casagrande F, Cova MA. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease. Ultrasound Med Biol. 2012;38(8):1324–32. doi: 10.1016/j.ultras-medbio.2012.04.008.
29. Pallotta N, Vincoli G, Montesani C, Chirletti P, Pronio A, Caronna R, Ciccantelli B, Romeo E, Marcheggiano A, Corazziari E. Small intestine contrast ultrasonography (SICUS) for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: a prospective comparative study versus intraoperative findings. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(1):74–84. doi: 10.1002/ibd.21678.
30. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Macconi 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):1009–16. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01796.x.
31. Calabrese E, La Seta F, Buccellato A, Virdone R, Pallotta N, Corazziari E, Cottone M. Crohn's disease: a comparative prospective study of transabdominal ultrasonography, small intestine contrast ultrasonography, and small bowel enema. Inflamm Bowel Dis. 2005;11(2):139–45.
32. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. Ultrasound Q. 2010;26(1):3–15. doi: 10.1097/RUQ.0b013e3181ce0929.
33. Antonelli E, Giuliano V, Casella G, Villanacci V, Baldini V, Baldoni M, Morelli O, Bassotti G. Ultrasonographic assessment of colonic wall in moderate-severe ulcerative colitis: comparison with endoscopic findings. Dig Liver Dis. 2011;43(9):703–6. doi: 10.1016/j.dld.2011.02.019.
34. Martínez MJ, Ripollés T, Paredes JM, Blanc E, Martí-Bonmatí L. Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. Abdom Imaging. 2009;34(2):141–8. doi: 10.1007/s00261-008-9365-y.



35. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, Pompili G, Russo A, Cristaldi M, Arborio G, Ardizzone S, Matacena G, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1545–55. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07521.x.
36. Parente F, Maconi G, Bollani S, Anderloni A, Sampietro G, Cristaldi M, Franceschelli N, Bianco R, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Bowel ultrasound in assessment of Crohn's disease and detection of related small bowel strictures: a prospective comparative study versus x ray and intraoperative findings. *Gut.* 2002;50(4):490–5. doi: 10.1136/gut.50.4.490.
37. Arienti V, Campieri M, Boriani L, Gionchetti P, Califano C, Giancane S, Furno A, Gasbarrini G. Management of severe ulcerative colitis with the help of high resolution ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2163–9.
38. Siğirci A, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, Saraç K, Harputluoğlu H. Doppler sonography of the inferior and superior mesenteric arteries in ulcerative colitis. *J Clin Ultrasound.* 2001;29(3):130–9.
39. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, Dubinsky M, Seidman EG. Doppler US in patients with Crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology.* 2000;217(3):787–91. doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc19787.
40. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule endoscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(7):595–604. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02625.x.
41. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG, Booya F, Young BM, Fidler JL, Johnson CD, Barlow JM, Earnest F 4<sup>th</sup>. CT enterography as a diagnostic tool in evaluating small bowel disorders: review of clinical experience with over 700 cases. *Radiographics.* 2006;26(3):641–57. doi: 10.1148/rg.26305162.
42. Macari M, Megibow AJ, Balthazar EJ. A pattern approach to the abnormal small bowel: observations at MDCT and CT enterography. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(5):1344–55. doi: 10.2214/AJR.06.0712.
43. Mazzeo S, Caramella D, Battolla L, Melai L, Masolino P, Bertoni M, Giusti P, Cappelli C, Bartolozzi C. Crohn disease of the small bowel: spiral CT evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25(4):612–6.
44. Lalitha P, Reddy MCh, Reddy KJ, Kumari MV. Computed tomography enteroclysis: a review. *Jpn J Radiol.* 2011;29(10):673–81. doi: 10.1007/s11604-011-0621-7.
45. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy – feasibility study. *Radiology.* 2003;229(1):275–81. doi: 10.1148/radiol.2291020877.
46. Beister M, Kolditz D, Kalender WA. Iterative reconstruction methods in X-ray CT. *Phys Med.* 2012;28(2):94–108. doi: 10.1016/j.ejmp.2012.01.003.
47. Del Gaizo AJ, Fletcher JG, Yu L, Paden RG, Spencer GC, Leng S, Silva AM, Fidler JL, Silva AC, Hara AK. Reducing radiation dose in CT enterography. *Radiographics.* 2013;33(4):1109–24. doi: 10.1148/rg.334125074.
48. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, Bruesewitz MR, McCollough CH, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Crownhart BS. Crohn Disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT Enterography – correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology.* 2006;238(2):505–16. doi: 10.1148/radiol.2382041159.
49. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, Solem CA, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology.* 2006;241(3):787–95. doi: 10.1148/radiol.2413051444.
50. Thoeni RF, Cello JP. CT imaging of colitis. *Radiology.* 2006;240(3):623–38. doi: 10.1148/radiol.2403050818.
51. Minordi LM, Vecchioli A, Guidi L, Mirk P, Fiorentini L, Bonomo L. Multidetector CT enteroclysis versus barium enteroclysis with methylcellulose in patients with suspected small bowel disease. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1527–36. doi: 10.1007/s00330-006-0185-6.
52. 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):954–64. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00506.x.
53. Fletcher JG, Fidler JL, Bruining DH, Huprich JE. New concepts in intestinal imaging for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1795–806. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.013.
54. Arumugam R, Rakesh S, editors. *Crohn's Disease. Current Concepts.* Cham: Springer; 2015. 178 p. doi: 10.1007/978-3-319-01913-0.
55. Khomutova EYu, Ignat'ev YuT, Skripkin DA, Fillipova YuG. Virtual'naya kolonoskopiya: metodika provedeniya [Virtual colonoscopy: technical description]. *Radiologiya – praktika.* 2009;(2):21–7 (in Russian).
56. Biancone L, Fiori R, Tosti C, Marinetti A, Catarinacci M, De Nigris F, Simonetti G, Pallone F. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy for stricturing postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9(6):343–50.
57. Sinha R, Rawat S. MRI enterography with divided dose oral preparation: Effect on bowel distension and diagnostic quality. *Indian J Radiol Imaging.* 2013;23(1):86–91. doi: 10.4103/0971-3026.113623.
58. Schreyer AG, Geissler A, Albrich H, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Völk M, Herfarth H. Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(6):491–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00168-5.
59. Ajaj W, Goehde SC, Schneemann H, Ruehm SG, Debatin JF, Lauenstein TC. Oral contrast agents for small bowel MRI: comparison of different additives to optimize bowel distension. *Eur Radiol.* 2004;14(3):458–64. doi: 10.1007/s00330-003-2177-0.
60. Sinha R, Rajiah P, Ramachandran I, Sanders S, Murphy PD. Diffusion-weighted MR imaging of the gastrointestinal tract: technique, indications, and imaging findings. *Radiographics.* 2013;33(3):655–76. doi: 10.1148/rg.333125042.
61. Maccioni F, Bruni A, Viscido A, Colaiacono MC, Cocco A, Montesani C, Caprilli R, Marini M. MR imaging in patients with Crohn disease: value of T2- versus T1-weighted gadolinium-enhanced MR sequences with use of an oral super paramagnetic contrast agent. *Radiology.* 2006;238(2):517–30. doi: 10.1148/radiol.2381040244.
62. Florie J, Horsthuis K, Hommes DW, Nio CY, Reitsma JB, van Deventer SJ, Stoker J. Magnetic resonance imaging compared with ileocolonoscopy in evaluating disease severity in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1221–8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(05)00853-0.
63. Maccioni F, Colaiacono MC, Parlanti S. Ulcerative colitis: value of MR imaging. *Abdom Imaging.* 2005;30(5):584–92. doi: 10.1007/s00261-004-0284-2.
64. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut.* 2014;63(1):88–95. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984.
65. Gölder SK, Schreyer AG, Endlicher E, Feuerbach S, Schölmerich J, Kullmann F, Seitz J, Rogler G, Herfarth H. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21(2):97–104. doi: 10.1007/s00384-005-0755-0.
66. Umschaden HW, Szolar D, Gasser J, Umschaden M, Haselbach H. Small-bowel disease: comparison of MR enteroclysis images with conventional enteroclysis and surgical findings. *Radiology.* 2000;215(3):717–25. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn12717.



67. Koh DM, Miao Y, Chinn RJ, Amin Z, Zeegen R, Westaby D, Healy JC. MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177(6):1325–32. doi: 10.2214/ajr.177.6.1771325.
68. Low RN, Francis IR, Politoske D, Bennett M. Crohn's disease evaluation: comparison of contrast-enhanced MR imaging and single-phase helical CT scanning. *J Magn Reson Imaging.* 2000;11(2):127–35. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(200002)11:2<127::AID-JM-R18>3.0.CO;2-G.
69. Van Assche G, Vanbeckvoort D, Bielen D, Coremans G, Aerden I, Noman M, D'Hoo-re A, Penninckx F, Marchal G, Cornillie F, Rutgeerts P. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):332–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07241.x.
70. Ajaj WM, Lauenstein TC, Pelster G, Gerken G, Ruehm SG, Debatin JF, Goehde SC. Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity. *Gut.* 2005;54(2):257–63. doi: 10.1136/gut.2003.037085.
71. Langhorst J, Kühle CA, Ajaj W, Nüfer M, Barkhausen J, Michalsen A, Dobos GJ, Lauenstein TC. MR colonography without bowel purgation for the assessment of inflammatory bowel diseases: diagnostic accuracy and patient acceptance. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(8):1001–8. doi: 10.1002/ibd.20140.
72. Schreyer AG, Rath HC, Kikinis R, Völk M, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Seitz J, Herfarth H. Comparison of magnetic resonance imaging colonography with conventional colonoscopy for the assessment of intestinal inflammation in patients with inflammatory bowel disease: a feasibility study. *Gut.* 2005;54(2):250–6. doi: 10.1136/gut.2003.037390.
73. Schreyer AG, Gölder S, Scheibl K, Völk M, Lenhart M, Timmer A, Schölmerich J, Feuerbach S, Rogler G, Herfarth H, Seitz J. Dark lumen magnetic resonance enteroclysis in combination with MRI colonography for whole bowel assessment in patients with Crohn's disease: first clinical experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):388–94.
74. Narin B, Ajaj W, Göhde S, Langhorst J, Akgöz H, Gerken G, Rühm SG, Lauenstein TC. Combined small and large bowel MR imaging in patients with Crohn's disease: a feasibility study. *Eur Radiol.* 2004;14(9):1535–42. doi: 10.1007/s00330-004-2364-7.
75. Van Weyenberg SJ, Bouman K, Jacobs MA, Halloran BP, Van der Peet DL, Mulder CJ, Van Kuijk C, Van Waesberghe JH. Comparison of MR enteroclysis with video capsule endoscopy in the investigation of small-intestinal disease. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):42–51. doi: 10.1007/s00261-012-9892-4.
76. Darbari A, Sena L, Argani P, Oliva-Hemker JM, Thompson R, Cuffari C. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(2):67–72.
77. Khalif IL. Bolezn' Krona. Chto nuzhno znat' klinitsistu [Crohn's disease. What a clinician should know?]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2008;(2):46–9 (in Russian).

## The potential of radiologic procedures in the diagnosis of inflammatory bowel disease

Dubrova S.E.<sup>1</sup> • Stashuk G.A.<sup>1</sup>

At present, there is no "golden standard" of diagnosis of inflammatory bowel disease. Each and every individual case requires a thorough analysis of clinical symptoms in their association with endoscopic, histological, radiological and laboratory data. This review paper analyzes both conventional and novel methods of radiological investigations. Some of them have changed their significance from the "golden standard" to rare and limited application and from promising, then frequent and currently sporadic use of small bowel enema. Traditional ileocolonoscopy maintains its diagnostic potential, especially as a tool for follow up of patients with colonic and ileac disorders. The state-of-the-art non-invasive (ultrasound examination) and limitedly non-invasive (computerized tomography and magnetic resonance imaging) procedures are considered to be the most accurate methods for assessment of inflammatory bowel disorders in patient with already confirmed diagnosis and those with suspected cases of Crohn's disease and ulcerative colitis. The paper describes preparation of patient for each method, assessment technique, advantages and limitations for use, diagnostic

criteria for intestinal wall thickness, accuracy of methods and discusses the perspectives of their use. The main sign of inflammatory bowel disease is thickening of intestinal wall. Usually its mean thickness in Crohn's disease (11 to 13 mm) is higher than that in ulcerative colitis (7 to 8 mm). This may provide a diagnostic key during differential diagnosis of an isolated colon disease. The amount of the contrast cumulated by the intestinal wall directly correlates with inflammation activity. Intensive contrast cumulation in the intestinal wall after intravenous contrast enhancement is a symptom of active inflammatory process. However, despite progression in the technologies, initial signs of inflammatory bowel diseases are quite superficial and remain hardly visible, being below the resolution ability of any diagnostic investigation.

**Key words:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, non-specific ulcerative colitis, diagnostics, ultrasound examination, computerized tomography, magnetic resonance imaging

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-757-769

**Dubrova Sofiya E.** – MD, PhD, Physician, Department of Roentgenology; Assistant, Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 66 42.  
E-mail: dubrovamoniki@rambler.ru

**Stashuk Galina A.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Roentgenology; Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

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



# Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта и его роль в формировании ожирения у детей

Бокова Т.А.<sup>1</sup> • Кошурникова А.С.<sup>1</sup>

Изучение качественного и количественного состава микрофлоры различных биотопов человеческого организма и определение их роли в развитии обменных нарушений вызывает большой интерес у исследователей всего мира. С обязательным участием микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) протекают процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма стероидных гормонов, липидов, желчных кислот. Инфекционные агенты и их биологически активные компоненты инициируют процессы атерогенеза. Нарушения липидного обмена сопровождаются изменением соотношения энтеротипов бактерий. Колонизация ЖКТ микрофлорой

начинается с рождения, а ее состав у новорожденного зависит от разнообразных факторов окружающей среды и питания, состояния здоровья матери, течения беременности и родов. Дети, рожденные путем кесарева сечения, чаще страдают ожирением, что связывают с задержкой колонизации ЖКТ бифидобактериями. Если в возрасте до 12 месяцев наблюдается снижение уровня бифидобактерий в кишечнике, у таких детей отмечается предрасположенность к ожирению в последующие годы жизни. Дети, рожденные от матерей с ожирением, имеют достоверно значимые различия в составе микрофлоры кишечника по сравнению с детьми, рожденными от матерей

с нормальной массой тела. В обзоре также представлены данные о связи между заболеваниями обменного характера – ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и персистенцией инфекции *Helicobacter pylori*. Продолжение углубленных исследований в данной области позволит повысить знания о механизмах развития гормонально-метаболических нарушений в детском возрасте и разработать алгоритмы эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** верхние отделы желудочно-кишечного тракта, микробиоценоз, ожирение, дети

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-770-774

**Б**ольшой интерес у исследователей всего мира вызывает изучение качественного и количественного состава микрофлоры различных биотопов человеческого организма и определение их роли в развитии обменных нарушений. С обязательным участием микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) протекают процессы синтеза, рециркуляции и метаболизма стероидных гормонов, липидов, желчных кислот [1–3]. Компоненты микробной клетки анаэробов способны индуцировать повышенный синтез холестерина в различных клетках организма человека, включая гепатоциты. Под воздействием бифидобактерий, бактериоидов, лактобацилл осуществляется метаболизм холестерина с образованием копростанона, копростанола, холестенона.

Установлено, что на поверхности грамотрицательных бактерий вырабатывается эндотоксин, а его избыточное поступление в кровь вызывает повышение синтеза эндогенного холестерина. В результате развивается эндотоксинопосредованная гиперхолестеринемия [4]. Бактериальные токсины, поступающие в систему воротной вены

**Бокова Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–5, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 25 98. E-mail: bta2304@mail.ru

**Кошурникова Анастасия Сергеевна** – врач-эндоскопист эндоскопического отделения, ассистент кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

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

в значительных количествах, могут быть триггером для опосредованной фактором некроза опухоли- $\alpha$  воспалительной реакции в печени – органе, непосредственно участвующем в регуляции углеводного и липидного обменов [5]. Показана повышенная экспрессия ведущих компонентов врожденного иммунитета (Toll-подобных рецепторов – TLRs) TLR4, взаимодействующих с грамотрицательной флорой, и TLR2, распознающих пептидогликан грамположительных бактерий [6]. Эти рецепторы имеются на мембране адипоцитов, и при ожирении их число увеличивается. TLRs активизируются жирными кислотами, а также липополисахаридами, основным источником которых служит микрофлора ЖКТ. Активация рецепторов ведет к повышению синтеза в жировых клетках провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , хемокинов), а также лептина, адипонектина, резистина.

Выдвинута гипотеза об иницировании процесса атерогенеза различными инфекционными агентами и их биологически активными компонентами [7, 8]. Так, в развитии атеросклероза как хронического воспалительного процесса





задействована активация макрофагов, локализованных в интиме сосудов. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают эфиры холестерина и превращаются в перенасыщенные холестерином пенистые клетки, формируя в дальнейшем атеросклеротические бляшки. Есть экспериментальные работы, доказывающие, что эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает повреждение эндотелия у лабораторных животных и индуцирует накопление липидов в макрофагах [3].

Поверхностный слой слизистой оболочки ЖКТ образует экосистему, сочетающую в себе эпителий, иммунные клетки и различные виды микроорганизмов [9]. Микробиота состоит из главной (аутохтонной, индигенной, резидентной) микрофлоры (до 90%), добавочной (факультативной; до 9,5%) и транзитной (аллохтонной, остаточной; не более 0,5%). При этом независимо от локализации отношение анаэробов к аэробам в норме составляет 10:1. По данным Р. Eckburg и соавт., пристеночная и просветная флора включает 395 обособленных филогенетических групп микробов, из них 80% – новые таксономические группы, относящиеся к микроорганизмам, не растущим на питательных средах при выращивании как в аэробных, так и в анаэробных условиях [10]. Согласно исследованиям М. Arumugam и соавт. [11], в европейской популяции доминируют три энтеротипа, характеризующиеся преобладанием *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3). При этом показано, что нарушения липидного обмена сопровождаются изменением соотношения энтеротипов бактерий: у людей с избыточным весом или ожирением отмечается снижение численности популяции *Bacteroides* на фоне увеличения *Firmicutes* [12]. Это объясняется, в том числе, способностью представителей типа *Firmicutes* извлекать калории из неперевариваемых полисахаридов с помощью ферментов (гликозид-гидролазы и др.), которые не закодированы в геноме человека, содействуя тем самым депонированию жировой ткани в организме.

Колонизация ЖКТ микрофлорой начинается с рождения, при этом состав микробиоты ребенка зависит от разнообразных факторов окружающей среды и питания, состояния здоровья матери, течения беременности и родов [13, 14]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, отмечается более высокая частота ожирения, что связывают с задержкой колонизации бифидобактериями при этом способе родоразрешения [15]. При снижении уровня бифидобактерий в кишечнике у детей в возрасте

до 12 месяцев имеется предрасположенность к ожирению в последующие годы жизни [16]. Кроме того, дети, рожденные от матерей, страдающих ожирением, имеют достоверно значимые различия в составе микрофлоры кишечника по сравнению с детьми, рожденными от матерей с нормальной массой тела [17, 18]. В колонизации кишечника новорожденного имеет значение микробный состав грудного молока – естественного симбиотика пищи [19, 20]. Исследование его состава у здоровых женщин позволило обнаружить штаммы *Lactobacillus gastricus* примерно в одной трети из 20 проб молока, а также *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, заселяющих ЖКТ ребенка [21].

В немногочисленных исследованиях показано, что основной объем микробиоты желудка здорового человека представлен десятью родами: *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Porphyromonas* и *Gemella*, относящимися к пяти типам бактерий: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria* [22, 23]. Обнаружены также штаммы лактобактерий, приспособившихся к существованию в резко кислой среде желудка: *Lactobacillus gastricus*, *Lactobacillus antri*, *Lactobacillus kalixensis*, *Lactobacillus ultunensis* [24]. Еще недавно считалось, что колонизация желудка происходит только при уровне pH > 4, поскольку соляная кислота, вырабатываемая в желудке, является мощным антимикробным барьером [25]. Однако это мнение было опровергнуто в 1984 г., когда Б. Маршалл (B.J. Marshall) и Д. Уоррен (J.R. Warren) обнаружили грамотрицательные бактерии в слизистой оболочке желудка человека [26], за что в 2005 г. удостоены Нобелевской премии.

В настоящее время *Helicobacter pylori* рассматривается как часть микробиоты человека. В зависимости от конкретных условий бактерия может выступать как в качестве комменсала, так и патогена. Доказано, что хеликобактерная инфекция ассоциирована с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и выступает фактором риска развития карциномы желудка [27, 28], а эрадикационная терапия не только у взрослых, но и у детей приводит к снижению активности воспаления слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ [29]. Тем не менее некоторые исследователи отмечают наличие отрицательных последствий эрадикации *Helicobacter pylori* для человека. Есть данные о распространении грибковой



микрофлоры из пищевода в желудок и кишечник после эрадикационной терапии, что связано со снижением кислотного барьера желудочного сока и отсутствием антагонизма к *Helicobacter pylori* [30]. Указывается на обратную корреляционную связь между риском развития пищевода Барретта и инфекцией *Helicobacter pylori* [31].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению роли *Helicobacter pylori* в развитии гормонально-метаболических нарушений. Высказывается гипотеза, согласно которой длительное персистирование бактерии в организме становится триггером, запускающим каскад патологических реакций, которые стимулируют воспалительные и пролиферативные изменения в стенке сосудов и усугубляют метаболические нарушения [32, 33]. Представлены данные о наличии достоверной связи между ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и персистированием инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых;

Нр-позитивные пациенты имеют значимо более высокий индекс инсулинорезистентности, чем Нр-негативные [34, 35]. При этом успешная эрадикация *Helicobacter pylori* достоверно снижает уровень тощачевого инсулина, общего холестерина, триглицеридов и С-реактивного белка [36]. Ряд исследователей указывает на увеличение массы тела пациентов после эрадикационной терапии [32].

Таким образом, качественный и количественный состав микробиоты верхних отделов ЖКТ и ее функциональная активность представляются важными факторами в развитии заболеваний обменного характера, включая ожирение. Продолжение углубленных исследований в данной области позволит не только повысить знания о механизмах развития гормонально-метаболических нарушений в детском возрасте, но и разработать алгоритмы эффективных лечебно-профилактических мероприятий. ☺

## Литература

1. Шендеров БА. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I. Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Грантъ; 1998. 288 с.
2. Парфенов АИ, Бондаренко ВМ. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры. Архив патологии. 2012;2:21–5.
3. Slocum C, Coats SR, Hua N, Kramer C, Papadopoulos G, Weinberg EO, Gudino CV, Hamilton JA, Darveau RP, Genco CA. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. PLoS Pathog. 2014;10(7):e1004215. doi: 10.1371/journal.ppat.1004215.
4. Бондаренко ВМ. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада; 2011. 88 с.
5. Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин и воспаление. В: Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. с. 99–110.
6. Бондаренко ВМ. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). 2013;(3). Доступно на: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf).
7. Лиходед ВГ, Бондаренко ВМ, Гинцбург АЛ. Рецепторная теория атеросклероза. Вестник Российской академии медицинских наук. 2010;(5):11–5.
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
9. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. Cell Microbiol. 2001;3(1):1–11. doi: 10.1046/j.1462-5822.2001.00090.x.
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. Science. 2005;308(5728):1635–8. doi: 10.1126/science.1110591.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariéz G, Dervyn R, Festerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guédon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rine C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
12. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460–9. doi: 10.4065/83.4.460.
13. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr Suppl. 2003;91(441):48–55.
14. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. Nat Rev Microbiol. 2011;9(4):279–90. doi: 10.1038/nrmicro2540.
15. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(1): 19–25.
16. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):534–8.
17. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. Nutrients. 2013;5(3): 829–51. doi: 10.3390/nu5030829.
18. Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. PLoS One. 2014;9(11):e113026. doi: 10.1371/journal.pone.0113026.
19. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotic therapy and other host and clinical factors. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347.
20. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from



- breast milk. *J Hum Lact.* 2005;21(1):8–17. doi: 10.1177/0890334404272393.
21. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact.* 2012;28(1):36–44. doi: 10.1177/0890334411424729.
22. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.* 2012;7(1):91–109. doi: 10.2217/fmb.11.142.
23. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyérén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One.* 2008;3(7):e2836. doi: 10.1371/journal.pone.0002836.
24. Roos S, Engstrand L, Jonsson H. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2005;55(Pt 1):77–82. doi: 10.1099/ijs.0.63083-0.
25. Hill M. Normal and pathological microbial flora of the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;111:1–6.
26. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
27. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496 с.
28. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut.* 2008;57(5):561–7. doi: 10.1136/gut.2007.133462.
29. Корниенко ЕА. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 272 с.
30. Khomeriki S. Standard therapeutic regimens in *H. pylori* infection leads to activation of transitory fungal flora in gastric mucus. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;(5):16–20.
31. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2012;17(3):163–75. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00931.x.
32. Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, Holtmann GJ. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity – an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):24–31. doi: 10.1111/apt.12790.
33. Rasmi Y, Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol J.* 2009;16(6):585–7.
34. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjideh Z. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:25. doi: 10.1186/1475-2840-5-25.
35. Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Gislason T, Jögi R, Janson C. Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(5):381–6. doi: 10.1080/00365540701708293.
36. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J.* 2010;103(3):190–6. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f.
1. Shenderov BA. Meditsinskaya mikrobnaia ekologiya i funktsional'noe pitanie. Tom I. Mikroflora cheloveka i zhivotnykh i ee funktsii [Medical microbial ecology and functional nutrition. Vol. I. The human microflora and its functions]. Moscow: Grant; 1998. 288 p. (in Russian).
2. Parfenov AI, Bondarenko VM. Chto nam dal vekovoy opyt poznaniya simbiotnoy kishhechnoy mikroflory [The secular experience with symbiotic gut microflora – so what?]. *Arkhiv patologii.* 2012;2:21–5 (in Russian).
3. Slocum C, Coats SR, Hua N, Kramer C, Papadopoulos G, Weinberg EO, Gudino CV, Hamilton JA, Darveau RP, Genco CA. Distinct lipid a moieties contribute to pathogen-induced site-specific vascular inflammation. *PLoS Pathog.* 2014;10(7):e1004215. doi: 10.1371/journal.ppat.1004215.
4. Bondarenko VM. Rol' uslovno-patogennykh bakteriy pri khronicheskikh vospalitel'nykh protsessakh razlichnoy lokalizatsii [The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various locations]. Tver: Triada; 2011. 88 p. (in Russian).
5. Yakovlev MYu. Kishhechnyy endotoksin i vospalenie [Intestinal endotoxin and inflammation]. In: *Dermatovenerologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Dermatovenerology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. p. 99–110 (in Russian).
6. Bondarenko VM. Mekhanizmy translokatsii bakterial'noy autoflory v razvitiy endogennoy infektsii [Mechanisms of a translocation of bacterial authorflora in development of endogenous infections]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN.* 2013;(3). Available from: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf) (in Russian).
7. Likhoded VG, Bondarenko VM, Gintsburg AL. Retseptornaya teoriya ateroskleroza [The receptor theory of atherosclerosis]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences].* 2010;(5):11–5 (in Russian).
8. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
9. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol.* 2001;3(1):1–11. doi: 10.1046/j.1462-5822.2001.00090.x.
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635–8. doi: 10.1126/science.1110591.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariac G, Dervyn R, Forstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérioux A, Melo Minardi R, M'irini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–80. doi: 10.1038/nature09944.
12. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460–9. doi: 10.4065/83.4.460.
13. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;91(441):48–55.
14. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):279–90. doi: 10.1038/nrmicro2540.
15. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(1):19–25.



16. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):534–8.
17. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(3): 829–51. doi: 10.3390/nu5030829.
18. Galley JD, Bailey M, Kamp Dush C, Schoppe-Sullivan S, Christian LM. Maternal obesity is associated with alterations in the gut microbiome in toddlers. *PLoS One.* 2014;9(11):e113026. doi: 10.1371/journal.pone.0113026.
19. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347.
20. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 Lactobacilli strains isolated from breast milk. *J Hum Lact.* 2005;21(1):8–17. doi: 10.1177/0890334404272393.
21. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, Rodríguez JM, Jiménez E. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *J Hum Lact.* 2012;28(1):36–44. doi: 10.1177/0890334411424729.
22. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol.* 2012;7(1):91–109. doi: 10.2217/fmb.11.142.
23. Andersson AF, Lindberg M, Jakobsson H, Bäckhed F, Nyrén P, Engstrand L. Comparative analysis of human gut microbiota by barcoded pyrosequencing. *PLoS One.* 2008;3(7):e2836. doi: 10.1371/journal.pone.0002836.
24. Roos S, Engstrand L, Jonsson H. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2005;55(Pt 1):77–82. doi: 10.1099/ij.s.0.63083-0.
25. Hill M. Normal and pathological microbial flora of the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1985;111:1–6.
26. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
27. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of gastric and intestinal diseases].* Moscow: Triada-X; 1998. 496 p. (in Russian).
28. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut.* 2008;57(5):561–7. doi: 10.1136/gut.2007.133462.
29. Kornienko EA. *Infektsiya Helicobacter pylori u detey [Helicobacter pylori infection in children].* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 272 p. (in Russian).
30. Khomeriki S. Standard therapeutic regimens in *H. pylori* infection leads to activation of transitory fungal flora in gastric mucus. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;5(5):16–20.
31. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter.* 2012;17(3):163–75. doi: 10.1111/j.1523-5378.2011.00931.x.
32. Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, Holtmann GJ. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity – an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(1):24–31. doi: 10.1111/apt.12790.
33. Rasmi Y, Raeisi S. Possible role of *Helicobacter pylori* infection via microvascular dysfunction in cardiac syndrome X. *Cardiol J.* 2009;16(6):585–7.
34. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:25. doi: 10.1186/1475-2840-5-25.
35. Thjodleifsson B, Olafsson I, Gislason D, Gislason T, Jögi R, Janson C. Infections and obesity: A multinational epidemiological study. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(5):381–6. doi: 10.1080/00365540701708293.
36. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J.* 2010;103(3):190–6. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181cf373f.

## The microbiota of upper parts of gastrointestinal tract and its role in the development of obesity in children

Bokova T.A.<sup>1</sup> • Koshurnikova A.S.<sup>1</sup>

Evaluation of qualitative and quantitative composition of microflora of different habitats of the human body and definition of their role in the development of metabolic disorders are of great interest for investigators worldwide. The gut microbiota is an obligatory contributor to the synthesis, recirculation and metabolism of steroid hormones, lipids, and bile acids. Infectious agents and their biologically active compounds initiate the atherogenesis. Disorders of lipid metabolism are associated with a change in bacterial enterotypes. Microbial colonization of gastrointestinal tract starts at birth. Its composition in a newborn depends on a variety of environmental and nutritional factors, maternal health, the course of pregnancy and delivery. Infants born by cesarean section have a higher incidence of obesity, which is thought to be associated with a delay of bifidobacterial colonization of gastrointestinal tract.

Reduction of bifidobacteria counts in the gut in infants below 12 months of age predisposes to obesity in later life. Children born to mothers with obesity have significant differences in the composition of the gut microflora, compared to children born to normal weight mothers. This review presents the data on the association between metabolic disorders, such as obesity and type 2 diabetes, and persistence of *Helicobacter pylori* infection. Further in-depth research in this area would increase the knowledge on the mechanisms of hormonal and metabolic disorders in childhood and may help to develop algorithms for effective treatment and preventive measures.

**Key words:** upper gastrointestinal tract, microbiota, obesity, children

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-770-774

**Bokova Tat'yana A.** – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–5 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 25 98.  
E-mail: bta2304@mail.ru

**Koshurnikova Anastasiya S.** – MD, Physician, Endoscopy Department; Assistant, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

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





# Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени

Малиновская Ю.О.<sup>1,2</sup> • Моисеев С.В.<sup>1</sup> • Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>

Цирротическая кардиомиопатия – синдром, характеризующийся наличием систолической дисфункции, диастолической дисфункции и электрофизиологических нарушений у пациентов с циррозом печени в отсутствие других сердечно-сосудистых заболеваний. В патогенезе этого состояния играют роль нарушение проведения сигнала β-адренорецепторов, трансмембранных ионных потоков, гиперпродукция вазодилаторов. Клинические проявления цирротической кардиомиопатии неспецифичны и скрыты

симптомами, характерными для цирроза печени. Несмотря на то что цирротическая кардиомиопатия часто регрессирует после трансплантации печени, дисфункция миокарда может привести к развитию кардиологических осложнений во время трансплантации и в послеоперационном периоде. Тяжелая дисфункция миокарда влияет на исходы трансплантации печени, увеличивая летальность в результате сердечно-сосудистых осложнений, поэтому своевременная диагностика цирротической кардиомиопатии важна на

этапе обследования кандидата на трансплантацию печени. Специфического лечения цирротической кардиомиопатии на данный момент не существует. Рекомендуемое лечение направлено на поддержание функции миокарда и профилактику декомпенсации.

**Ключевые слова:** цирроз печени, цирротическая кардиомиопатия, трансплантация печени

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-775-784

**Ц**ирротическая кардиомиопатия – синдром, характеризующийся наличием систолической дисфункции (неадекватный ответ на нагрузку), диастолической дисфункции (нарушение расслабления миокарда) и электрофизиологических нарушений (удлинение интервала QT) у пациентов с циррозом печени в отсутствие других сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Развитие цирротической кардиомиопатии связывают с высоким сердечным выбросом, увеличением толщины миокарда, расширением полости левого желудочка и нарушением систолического и диастолического резервов в условиях перегрузки объемом [1–4].

Понятие «кардиомиопатия» включает в себя неоднородную группу заболеваний миокарда, связанных с нарушением механической или электрической функций сердца, которые обычно, но не обязательно, сопровождаются патологической гипертрофией или дилатацией желудочков сердца и обусловлены различными причинами, многие из которых генетические [5]. Исторически к кардиомиопатиям относили любое нарушение работы миокарда неишемической и невоспалительной природы. Г.Ф. Ланг в статье «О поражениях сердечной мышцы и об электрокардиографических их проявлениях с биохимической точки

зрения» (1936) ввел термин «миокардиодистрофия», применявшийся в отечественной литературе и практике в течение десятков лет. В разное время Я.Л. Рапопорт (1969), М.С. Кушаковский (1977) и А.В. Сумароков (1984) предлагали разделять кардиомиопатии по патогенезу и этиологии. Группа экспертов Всемирной организации здравоохранения выделила идиопатические и вторичные кардиомиопатии. В последнем случае сердце становится одним из органов-мишеней, страдающих от патологических процессов, затрагивающих весь организм [6]. Руководствуясь этим классификационным принципом, цирротическую кардиомиопатию следует отнести к вторичным кардиомиопатиям.

Нарушение работы сердечно-сосудистой системы при циррозе печени в виде развития гипердинамической циркуляции было впервые описано в середине XX в. [7]. В ходе изучения этого синдрома были установлены причинно-следственные связи между развитием портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и нарушением работы миокарда, предложен термин «цирротическая кардиомиопатия», характеризующий не столько структурные нарушения миокарда, но патофизиологическую связь с циррозом печени.

Цирротическая кардиомиопатия влияет на исходы трансплантации печени, увеличивая летальность в результате сердечно-сосудистых осложнений [4, 8]. Во время трансплантации и в послеоперационном периоде дисфункция миокарда может привести к развитию кардиологических осложнений [9–11]. Резкое увеличение преднагрузки при реперфузии печени представляет собой большой гемодинамический стресс. В условиях предсуществующей кардиомиопатии, легочной гипертензии и низкого среднего артериального давления увеличение преднагрузки может вызвать развитие реперфузионного синдрома и привести к сердечно-сосудистым осложнениям, в том числе к остановке сердечной деятельности (47,9% смертей от сердечно-сосудистых осложнений), инсульту (12,5%), острой сердечной недостаточности (12,3%) [12, 13]. При этом цирротическая кардиомиопатия часто регрессирует после трансплантации печени: исчезает диастолическая дисфункция, нормализуется систолический ответ на нагрузку [14].

## Механизмы развития цирротической кардиомиопатии

Заблевание проявляется синдромом гипердинамической циркуляции – увеличенным сердечным индексом и минутным объемом кровообращения. В основе синдрома гипердинамической циркуляции сосудов лежит артериальная вазодилатация, в первую очередь системы спланхических сосудов (рис. 1). Расширение сосудов органов брюшной полости приводит к снижению преднагрузки. Перераспределение объема циркулирующей крови становится причиной децентрализации кровотока и центральной, или «эффективной», гиповолемии. Снижение эффективного объема циркулирующей крови (центрального и артериального объема) в сочетании с артериальной гипотензией вызывает активацию волюмо- и барорецепторов вазоконстрикторных систем (симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой), форсирование гипердинамической циркуляции и, как следствие, увеличение пред- и постнагрузки. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к задержке натрия и воды, что само по себе влияет на систолическую и диастолическую функцию миокарда, увеличивая минутный объем кровообращения и усугубляя ригидность миокарда. В результате постоянной патологической активации волюмо- и барорецепторов происходит снижение их ответа на вазоконстрикторы [1, 3, 4]. Кроме того, нарушается симпатическая и парасимпатическая регуляция [15].

**Малиновская Юлия Олеговна** – аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>1</sup>; врач отделения гепатологии<sup>2</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 493 36 08. E-mail: yumalinovskaya@gmail.com

**Моисеев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины<sup>1</sup>

**Мойсюк Ян Геннадиевич** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения абдоминальной хирургии<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

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

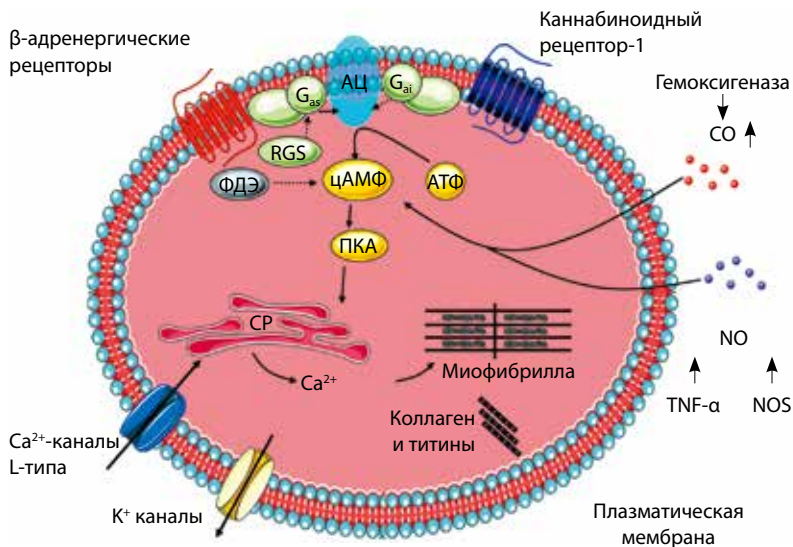


Рис. 1. Патогенез цирротической кардиомиопатии

На многочисленных экспериментальных моделях были изучены механизмы развития вазодилатации и нарушения сократимости кардиомиоцитов при циррозе. Развитию вазодилатации способствуют гиперпродукция оксида азота (NO) [16] и эндоканнабиноидов, а также активация внутриклеточных путей проведения сигнала через каннабиноидные рецепторы [17]. Различные патофизиологические и биохимические изменения нарушают систолическую функцию миокарда, влияя на контроль частоты сердечного ритма, сократимость кардиомиоцитов, проводимость и реполяризацию миокарда. В числе этих механизмов – снижение чувствительности бета-адренергических рецепторов, снижение содержания G-белков, активация каннабиноидных рецепторов-1, увеличение ингибирующих эффектов гемоксигеназы, оксида углерода, NO, фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Множество пострецепторных сигналов регулируется изменением активности аденилатциклазы [18] (рис. 2).

## Систолическая дисфункция

Цирротическая кардиомиопатия характеризуется нарушением систолической функции несмотря на нормальную фракцию выброса и увеличение



**Рис. 2.** Механизмы нарушения сократительной функции кардиомиоцита при цирротической кардиомиопатии; АЦ – аденилатциклаза, RGS (regulator of G-protein signalling) – регулятор проведения сигнала через G-белки, АТФ – аденозинтрифосфат, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, ФДЭ – фосфодиэстераза, PKA – протеинкиназа А, CP – саркоплазматический ретикулум, TNF- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли- $\alpha$ , NOS (NO synthase) – NO-синтаза (объяснение в тексте. Рисунок адаптирован из [1])

сердечного выброса в единицу времени. Это проявляется только при стрессе: в ответ на физическую нагрузку, фармакологическое воздействие или изменение объема циркулирующей крови и преднагрузки. В норме, в отсутствие заболевания сердца, увеличение нагрузки вызывает пропорциональное увеличение сердечного выброса. У больных циррозом печени, особенно в случае его декомпенсации, не происходит повышения сердечного выброса при проведении проб с нагрузкой [19, 20]. Однако через 6–12 месяцев после ортотопической трансплантации печени нормальная диастолическая функция миокарда и систолический ответ на стресс восстанавливаются самостоятельно [14].

### Диастолическая дисфункция

Наряду с систолической дисфункцией для цирротической кардиомиопатии характерно развитие диастолической дисфункции [1, 21, 22]. Патофизиологической основой этого процесса выступает увеличение ригидности миокарда из-за сочетания разных факторов: гипертрофии миокарда, фиброза, субэндотелиального отека, изменения структуры коллагена миокарда [23]. Задержка натрия не только способствует отеку, но и увеличивает преднагрузку, ведя к гипертрофии миокарда [1].

Диастолическая дисфункция отражает замедление наполнения левого желудочка. Эхокардиография позволяет выявить изменение трансмитрального потока крови, что регистрируется в виде снижения соотношения E/A, задержки фазы раннего наполнения желудочков, увеличения времени расслабления желудочков после наполнения в диастолу. Особенно выражена диастолическая дисфункция при развитии асцита [14, 24].

Установлено, что тяжесть диастолической дисфункции коррелирует с классом цирроза печени по шкале Чайльда – Пью и показателем шкалы оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD (Model for end-stage liver disease), а также с частотой развития гепаторенального синдрома. Соответственно, выживаемость пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию, ниже, чем других больных циррозом [22, 25].

### Электрофизиологические нарушения

Примерно у половины больных циррозом печени отмечаются электрофизиологические нарушения, в частности удлинение интервала QT [1]. Причиной нарушения реполяризации может быть изменение трансмембранных потоков ионов калия и кальция, нарушение проведения сигнала через бета-адренорецепторы, трансмембранных ионных потоков, электромеханического сопряжения, увеличение количества циркулирующих вазоактивных веществ [12, 26]. Наличие портосистемных шунтов способствует удлинению QT, по-видимому, по причине отсутствия метаболизма вазоактивных веществ в печени [27]. Установлена зависимость между длительностью интервала QT и классом цирроза печени по шкале Чайльда – Пью, а также концентрацией норадреналина в плазме.

После трансплантации печени у многих пациентов длительность скорректированного интервала QT (corrected QT – QTc) нормализуется, но у некоторых может удлиняться еще больше [28]. По данным M. Bernardi и соавт., выживаемость пациентов с удлинением QTc более 440 мс была хуже, чем у больных с нормальной длительностью QT [29], однако другие авторы не подтвердили эти результаты [30].

### Динамическая обструкция выносящего тракта

Одним из редких осложнений цирротической кардиомиопатии может быть динамическая обструкция выносящего тракта левого желудочка вследствие гиперкинезии базальных и средних



отделов миокарда левого желудочка. Увеличение сократимости этих сегментов приводит к уменьшению площади поперечного сечения выносящего тракта левого желудочка, скорость кровотока в выносящем тракте увеличивается, снижая давление под створками митрального клапана, – их положение меняется, возникает полная обструкция. Обычно данное осложнение становится результатом исходной гипертрофии левого желудочка, но может возникать и без нее при резком снижении нагрузки на миокард после ортотопической трансплантации печени. Именно поэтому дооперационные тесты с нагрузкой здесь не приемлемы [31, 32].

Для предоперационной оценки состояния миокарда и диагностики обструкции выходного тракта левого желудочка используют чреспищеводную эхокардиографию. Фармакологическая проба с добутином позволяет обнаружить это осложнение с частотой до 40% [33]. Для мониторинга гемодинамики и своевременной диагностики этого осложнения также возможно использование трансэзофагеальной эхокардиографии интраоперационно [31].

### Лечение цирротической кардиомиопатии

Рекомендаций по специфическому лечению цирротической кардиомиопатии на данный момент не существует. Подразумевается, что лечение должно быть направлено против усугубления дисфункции миокарда. При ведении пациентов с циррозом печени необходимо предотвращать развитие застойной сердечной недостаточности, для лечения отека легких использовать общепринятые методы, например, диуретики. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может ухудшить состояние пациента за счет усугубления существующей системной вазодилатации. Традиционно назначаемые при отечно-асцитическом синдроме ингибиторы альдостерона способствуют уменьшению дилатации гипертрофии миокарда левого желудочка, благоприятно воздействуя на диастолическую дисфункцию при цирротической кардиомиопатии. Могут быть полезны и бета-адреноблокаторы, поскольку они снижают давление в системе воротной вены, уменьшают гипердинамию и укорачивают интервал QT [1].

### Динамика цирротической кардиомиопатии после трансплантации печени

После трансплантации печени цирротическая кардиомиопатия и гипердинамический синдром,

как правило, регрессируют, но на практике нормализация гемодинамики происходит не всегда. Одни авторы сообщают о сохранении повышенного сердечного выброса до двух лет после ортотопической трансплантации печени, другие отмечают немедленное исчезновение гипердинамического синдрома [34], а также диастолической дисфункции [35]. М. Soresi и соавт. установили: изменения гемодинамики в системе воротной вены, возникающие при циррозе печени и приводящие к нарушению работы сердечно-сосудистой системы в целом, постепенно регрессируют в течение 12 месяцев после трансплантации [36]. М. Torregrosa и соавт. показали, что в течение 6–12 месяцев после трансплантации происходит уменьшение гипертрофии миокарда, регресс диастолической дисфункции, нормализация систолического ответа на нагрузку [14].

До трансплантации цирротическая кардиомиопатия может не проявляться клинически, однако при изменении гемодинамики возможно развитие острой декомпенсированной сердечной недостаточности [37]. За время длительно существующей артериальной вазодилатации и децентрализации кровотока сердечно-сосудистая система адаптируется к сниженной преднагрузке. Еще больше преднагрузка снижается интраоперационно, затем увеличивается очень резко на этапе реперфузии трансплантата печени. Этот гемодинамический стресс может привести к осложнениям – нарушению ритма, острой сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, особенно при наличии кардиомиопатии, исходного высокого давления заклинивания легочных капилляров и/или низкого среднего артериального давления [38].

Во время трансплантации печени для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений чрезвычайно важно адекватное анестезиологическое пособие: контроль баланса жидкости и мониторинг волемии (трансэзофагеальное эхокардиографическое исследование или катетеризация правых отделов) [39].

### Интраоперационные события и осложнения

Изменение преднагрузки

Операция трансплантации печени неизбежно сопряжена со значительными изменениями объема циркулирующей крови и преднагрузки. Интраоперационно сердечный выброс может снижаться при уменьшении преднагрузки или нарушении сократимости миокарда. Преднагрузка уменьшается за счет гиповолемии, которая может





быть вызвана кровопотерей, потерей жидкости в «третье пространство» и асцитической жидкости, а также снижением венозного возврата при пережатии нижней полой вены. При этом агрессивная инфузия жидкостей может привести к значительной перегрузке объемом [40].

#### Электролитный дисбаланс

При значительной кровопотере переливание большого количества компонентов крови и растворов может спровоцировать цитратную интоксикацию. Связывание кальция цитратом приводит к снижению ионизированного кальция в крови и преходящей дисфункции миокарда, что у больных циррозом проявляется снижением сердечного индекса [40]. Гипомагниемия в сочетании с гипокалиемией и гипокальциемией также способствует развитию аритмий [41]. Кроме того, поступление большого количества калия, содержащегося в консервирующем растворе, в момент реперфузии трансплантата может быть причиной развития гиперкалиемии и связанных с ней осложнений.

#### Реперфузионный синдром

Развитие реперфузионного синдрома связано с увеличением частоты периоперационных осложнений, нарушения функции почек и снижением выживаемости [42]. Реперфузионный синдром характеризуется уменьшением среднего артериального давления на 30% как минимум на 1 минуту в течение 5 минут после реперфузии. При этом наблюдается снижение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, снижение периферического сосудистого сопротивления, повышение давления заклинивания легочных капилляров, давления в легочной артерии и центрального венозного давления [43]. Реперфузионный синдром развивается у 12–30% пациентов и проявляется брадикардией и другими нарушениями ритма, что может привести к остановке сердца. Механизм, лежащий в основе этого состояния, многокомпонентный и комплексный, включает в себя ацидоз, гиперкалиемию, гипотермию, гипокальциемию. При пережатии нижней полой вены в асцитическую фазу в тканях конечностей и брюшной полости накапливаются продукты ишемии (лактат, гидроксид-ионы, углекислый газ). В момент реперфузии эти молекулы поступают в системный кровоток, вызывая ацидоз. Попадание значительного количества холодного перфузата, имеющего низкий pH, в брюшную полость и кровоток, резко понижает температуру и усугубляет

имеющийся метаболический ацидоз. Кроме того, перфузат содержит большое количество ионов калия, то есть приводит к гиперкалиемии, которая вызывает брадикардию и остановку сердечной деятельности. Нарушение функции почек, предшествующее или развивающееся интраоперационно, усугубляет ацидоз и гиперкалиемию. Высвобождение провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли) из ишемизированных клеток трансплантата при реперфузии способствует развитию гипотензии. Таким образом, тяжелая брадикардия, гипотензия, снижение сердечного выброса заканчиваются остановкой эффективного кровообращения [38]. Частота остановки сердца при реперфузии варьирует от 1 до 5,5% [44, 45].

Снижение периферического сосудистого сопротивления, проявляющееся гипотензией, также может характеризоваться вазоплегией, то есть отсутствием ответа сосудов на катехоламины. Использование вазопрессина позволяет бороться с рефрактерной к катехоламинам гипотензией [46]. Ряд авторов предлагает использовать раствор метиленового синего при вазоплегии, резистентной к катехоламинам и вазопрессину. Метиленовый синий повышает сосудистый тонус, подавляя индуцибельную NO-синтазу и снижая уровень NO [47].

К проявлениям реперфузионного синдрома также относят патологическое снижение сердечного выброса при повышении давления заклинивания легочных капилляров. Такое патологическое сочетание может наблюдаться у 22% пациентов и, по мнению С. Ripoll и соавт., связано с развитием цирротической кардиомиопатии [48]. Как показали в своем исследовании Z.D. Xu и соавт., независимым фактором риска реперфузионного синдрома является один из компонентов синдрома цирротической кардиомиопатии – диастолическая дисфункция [49].

#### **Сердечно-сосудистые осложнения в раннем послеоперационном периоде**

До недавнего времени основной причиной смерти в раннем послеоперационном периоде (до 90-го послеоперационного дня) считались инфекционные осложнения [50, 51]. В 2014 г. были опубликованы результаты исследования причин смерти на основании анализа данных о 54697 трансплантациях печени [13]. Оказалось, что несмотря на исключение противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы при обследовании в листе ожидания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность



и т.д.) серьезные сердечно-сосудистые осложнения (аритмии, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, остановка сердечной деятельности, тромбоэмболия и/или нарушение мозгового кровообращения) в 40,2% случаев стали причиной смерти до 30-го послеоперационного дня. Затем следовали инфекции (27,9%) и дисфункция трансплантата (12,2%). Авторы объясняют такую высокую долю сердечно-сосудистой смертности увеличением возраста больных в листе ожидания, увеличением количества больных в тяжелом состоянии, с декомпенсацией цирроза печени и высоким показателем MELD. Факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний до 30-го послеоперационного дня были старший возраст, высокий MELD, факт госпитализации, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и необходимость искусственной вентиляции легких до операции. Кроме того, в группе умерших реципиентов были больше индекс массы тела донора и время холодовой ишемии [13].

Мультифакторный анализ показал значимую связь между сердечно-сосудистой смертностью после трансплантации и высоким MELD, а также фактом развития острой почечной недостаточности [52].

Частота отека легких после ортотопической трансплантации печени может достигать 47% [53]. В развитии этого осложнения играют роль перегрузка объемом, повышение постнагрузки, повышение проницаемости капилляров под действием провоспалительных цитокинов. В профилактике отека легких после ортотопической трансплантации печени критическим моментом признан аккуратный мониторинг водного баланса и количества вводимых кристаллоидов [54].

Сердечная недостаточность после трансплантации печени может развиваться с частотой до 10% случаев. Чаще (7%) диагностируют систолическую (фракция выброса < 50%) сердечную недостаточность, чем диастолическую или сочетанную. На данный момент нет общепринятого метода обследования для определения риска развития этих осложнений. G. Therapondos и соавт. обнаружили связь между уровнем мозгового натрийуретического пептида и частотой развития сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [55]. T.F. Dowsley и соавт. показали, что независимым прогностическим фактором развития данного осложнения после ортотопической трансплантации печени выступает диастолическая дисфункция (установленная по признаку повышения  $E/e'$  больше 10).

Сердечную недостаточность в этом исследовании диагностировали при наличии рентгенологической картины отека легких и снижении фракции выброса левого желудочка менее 50% при эхокардиографии [56].

Проведенный W. Qureshi и соавт. анализ факторов риска позволил установить, что диастолическая дисфункция III стадии, удлинение интервала QT > 450 мс, повышение мозгового натрийуретического пептида, систолическое артериальное давление ниже 65 мм рт. ст., давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст., среднее давление заклинивания капилляров 15 мм рт. ст. и выше, гемодиализ, сахарный диабет, артериальная гипертония являются предикторами развития систолической сердечной недостаточности после ортотопической трансплантации печени [8].

Таким образом, цирротическая кардиомиопатия, тяжесть которой нарастает по мере прогрессирования цирроза печени, считается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличения смертности после трансплантации печени [22].

## Заключение

Цирротическая кардиомиопатия – синдром, характеризующийся дисфункцией миокарда (систолической и диастолической), клинически не проявляющейся в покое и выявляющейся только при стрессе – в условиях физической нагрузки или изменения параметров гемодинамики (пре- и/или постнагрузки), например, при трансплантации печени.

Цирротическая кардиомиопатия влияет на прогноз больных в листе ожидания и после трансплантации печени. Поскольку диастолическая дисфункция усугубляется с прогрессированием цирроза печени, пациенты с тяжелой диастолической дисфункцией имеют худший прогноз в листе ожидания, у них выше риск развития осложнений и ниже выживаемость. Более того, частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность в раннем послеоперационном периоде у таких больных выше.

Для диагностики цирротической кардиомиопатии могут использоваться как традиционные методы (электрокардиография, эхокардиография), так и более современные, например, тканевая доплерометрия, магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография в режиме синхронизации с электрокардиографией. Специфического лечения цирротической кардиомиопатии на данный



момент не существует, терапия должна быть направлена на поддержание функции миокарда и профилактику декомпенсации. Своевременная диагностика цирротической кардиомиопатии на

этапе обследования кандидата на трансплантацию печени позволяет определить прогноз в до- и послеоперационном периоде и скорректировать тактику ведения больного. ☺

## Литература

- Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010;53(1):179–90. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.023.
- Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):59–69. doi: 10.1055/s-2008-1040321.
- Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakis J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1141–51. doi: 10.1007/s10620-014-3432-8.
- Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol.* 2016;67(2):125–30. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.016.
- Моисеев ВС, Киякбаев ГК. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 350 с.
- Амосова ЕН. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс; 1999. 213 с.
- Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest.* 1953;32(10):1025–33. doi: 10.1172/JCI102813.
- Qureshi W, Mittal C, Ahmad U, Alirhayim Z, Hassan S, Qureshi S, Khalid F. Clinical predictors of post-liver transplant new-onset heart failure. *Liver Transpl.* 2013;19(7):701–10. doi: 10.1002/lt.23654.
- Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut.* 1999;44(5):743–8.
- Kovács A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):290–6. doi: 10.1007/s00270-009-9696-2.
- Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):142–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05438.x.
- Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, Fix OK, Kay N, Abecassis MI, Gheorghide M, Flaherty JD. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):223–31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.026.
- VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, Lloyd-Jones DM. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(11):1306–16. doi: 10.1002/lt.23950.
- Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68–74. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.
- Dümcke CW, Møller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(6):437–47. doi: 10.1080/00365510701813096.
- Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut.* 2008;57(9):1300–14. doi: 10.1136/gut.2007.144584.
- Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and liver disease. V. endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(4):G649–53. doi: 10.1152/ajpgi.90352.2008.
- Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol.* 2005;146(3):315–23. doi: 10.1038/sj.bjp.0706331.
- Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49(2):268–75.
- Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:61. doi: 10.1186/s12968-015-0157-6.
- Коньшева АА, Сагинова ЕА, Моисеев СВ, Краснова ТН, Абдурахманов ДТ, Минакова ЕГ. Ранняя диагностика кардиомиопатии у больных вирусными гепатитом и циррозом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012;21(3):58–62.
- Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology.* 2013;58(5):1732–41. doi: 10.1002/hep.26509.
- Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996;24(2):451–9. doi: 10.1002/hep.510240226.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancía G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26(5):1131–7. doi: 10.1002/hep.510260507.
- Karagiannakis DS, Vlachogiannakis J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2014;8(4):588–94. doi: 10.1007/s12072-014-9544-6.
- Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 1):G537–44.
- Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol.* 2003;38(4):461–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00057-6.
- Carey EJ, Douglas DD. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):320–3. doi: 10.1007/s10620-005-1603-3.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contini M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28–34. doi: 10.1002/hep.510270106.
- Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int.* 2003;23(4):243–8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x.
- Cywinski JB, Argalious M, Marks TN, Parker BM. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in an orthotopic liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2005;11(6):692–5. doi: 10.1002/lt.20440.
- Lee AR, Kim YR, Ham JS, Lee SM, Kim GS. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in living donor liver transplantation recipients. A report of two cases. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59 Suppl:S128–32. doi: 10.4097/kjae.2010.59.S.128.
- Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, Contreras R, Rerkpattanapipat P, Malik TA, Manzarbeitia C, Munoz S, Rothstein K, Kotler MN. Inducible



- left ventricular outflow tract gradient during dobutamine stress echocardiography: an association with intraoperative hypotension but not a contraindication to liver transplantation. *Echocardiography*. 2004;21(8):681–5. doi: 10.1111/j.0742-2822.2004.03068.x.
34. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi L. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology*. 1999;30(1):58–64. doi: 10.1002/hep.510300112.
35. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, Nishida S, Vigoda MM, Pretto EA Jr. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl*. 2009;15(11):1417–9. doi: 10.1002/lt.21861.
36. Soresi M, Bascone F, Magliarisi C, Campagna P, Di Giovanni G, Riili A, Carroccio A, Montalto G. Hemodynamic changes in splanchnic circulation after orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis. *Abdom Imaging*. 2002;27(5):541–5. doi: 10.1007/s00261-001-0101-0.
37. Stewart KS, Rhim CH, Bahrain ML, Ashkezari ZD, Ozdemirli M, Fishbein TM, Johnson LB, Lu AD, Plotkin JS. Nonischemic cardiomyopathy after orthotopic liver transplantation: a report of three cases and a review of the literature. *Liver Transpl*. 2005;11(5):573–8. doi: 10.1002/lt.20410.
38. Shi XY, Xu ZD, Xu HT, Jiang JJ, Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(2):185–9.
39. Soong W, Sherwani SS, Ault ML, Baudo AM, Herborn JC, De Wolf AM. United States practice patterns in the use of transesophageal echocardiography during adult liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):635–9. doi: 10.1053/j.jvca.2013.10.011.
40. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10(12):1441–53. doi: 10.1002/lt.20298.
41. Ranasinghe DN, Mallett SV. Hypomagnesemia, cardiac arrhythmias and orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia*. 1994;49(5):403–5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03472.x.
42. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of post-reperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant*. 2011;16(2):26–30.
43. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, Belghiti J, Mantz J. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl*. 2009;15(5):522–9. doi: 10.1002/lt.21730.
44. Aufhauser DD Jr, Rose T, Levine M, Barnett R, Ochroch EA, Aukburg S, Greenblatt E, Olthoff K, Shaked A, Abt P. Cardiac arrest associated with reperfusion of the liver during transplantation: incidence and proposal for a management algorithm. *Clin Transplant*. 2013;27(2):185–92. doi: 10.1111/ctr.12052.
45. Matsusaki T, Hilmi IA, Planinsic RM, Humar A, Sakai T. Cardiac arrest during adult liver transplantation: a single institution's experience with 1238 deceased donor transplants. *Liver Transpl*. 2013;19(11):1262–71. doi: 10.1002/lt.23723.
46. Valentine E, Gregoris M, Gutsche JT, Al-Ghofaily L, Augoustides JG. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):809–15. doi: 10.1053/j.jvca.2013.03.031.
47. Fischer GW, Bengtsson Y, Scarola S, Cohen E. Methylene blue for vasopressor-resistant vasoplegia syndrome during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(3):463–6. doi: 10.1053/j.jvca.2008.07.015.
48. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 2008;85(12):1766–72. doi: 10.1097/TP.0b013e318172c936.
49. Xu ZD, Xu HT, Yuan HB, Zhang H, Ji RH, Zou Z, Fu ZR, Shi XY. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(1):34–9. doi: 10.1016/S1499-3872(11)60123-9.
50. Jung B, Cisse M, Chanques G, Arsac E, Bismuth M, Panaro F, Perrigault PF, Souche B, Gallix B, Verzilli D, Delay JM, Navarro F, Pageaux GP, Jaber S. Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty-years single centre experience. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30(12):899–904. doi: 10.1016/j.annfar.2011.06.014.
51. Xu L, Xu MQ, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland China. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):481–4. doi: 10.5754/hge11419.
52. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, Girgrah N, Sekar K, Nossaman B. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl*. 2015;21(1):13–21. doi: 10.1002/lt.23997.
53. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(4):466–70. doi: 10.1053/jlts.2000.7580.
54. Wang B, He HK, Cheng B, Wei K, Min S. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surg Today*. 2013;43(7):777–81. doi: 10.1007/s00595-012-0419-y.
55. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl*. 2002;8(8):690–700. doi: 10.1053/jlts.2002.34381.
56. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, Raichlin E. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6):646–51. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f0f97.

## References

1. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53(1):179–90. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.023.
2. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):59–69. doi: 10.1055/s-2008-1040321.
3. Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1141–51. doi: 10.1007/s10620-014-3432-8.
4. Zardi EM, Zardi DM, Chin D, Sonnino C, Dobrina A, Abbate A. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase. *J Cardiol*. 2016;67(2):125–30. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.04.016.
5. Moiseev VS, Kiyakbaev GK. Kardiomiopatii i miokardity [Cardiomyopathy and myocarditis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 350 p. (in Russian).
6. Amosova EN. Kardiomiopatii [Cardiomyopathies]. Kiev: Kniga plyus; 1999. 213 p. (in Russian).
7. Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953;32(10):1025–33. doi: 10.1172/JCI102813.
8. Qureshi W, Mittal C, Ahmad U, Alirhayim Z, Hassan S, Qureshi S, Khalid F. Clinical predictors of post-liver transplant new-onset heart





- failure. *Liver Transpl.* 2013;19(7):701–10. doi: 10.1002/lt.23654.
9. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut.* 1999;44(5):743–8.
  10. Kovács A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(2):290–6. doi: 10.1007/s00270-009-9696-2.
  11. Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):142–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05438.x.
  12. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, Erdogan A, DeWolf AM, Shah SJ, Fix OK, Kay N, Abecassis MI, Gheorghide M, Flaherty JD. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):223–31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.026.
  13. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, Lloyd-Jones DM. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(11):1306–16. doi: 10.1002/lt.23950.
  14. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A, Castell J, Margarit C, Esteban R, Guardia J, Genescà J. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;42(1):68–74. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.008.
  15. Dümcke CW, Møller S. Autonomic dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(6):437–47. doi: 10.1080/00365510701813096.
  16. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut.* 2008;57(9):1300–14. doi: 10.1136/gut.2007.144584.
  17. Moezi L, Gaskari SA, Lee SS. Endocannabinoids and liver disease. V. endocannabinoids as mediators of vascular and cardiac abnormalities in cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(4):G649–53. doi: 10.1152/ajpgi.90352.2008.
  18. Gaskari SA, Liu H, Moezi L, Li Y, Baik SK, Lee SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol.* 2005;146(3):315–23. doi: 10.1038/sj.bjp.0706331.
  19. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001;49(2):268–75.
  20. Sampaio F, Lamata P, Bettencourt N, Alt SC, Ferreira N, Kowallick JT, Pimenta J, Kutty S, Fraga J, Steinmetz M, Bettencourt P, Gama V, Schuster A. Assessment of cardiovascular physiology using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance reveals impaired contractile reserve in patients with cirrhotic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:61. doi: 10.1186/s12968-015-0157-6.
  21. Konysheva AA, Saginova EA, Moiseev SV, Krasnova TN, Abdurakhmanov DT, Minakova EG. Rannaya diagnostika kardiomiopatii u bol'nykh virusnymi gepatitom i tsirrozmom [Early diagnosis of cardiomyopathy in patients with viral hepatitis and cirrhosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapeutics].* 2012;21(3):58–62 (in Russian).
  22. Ruiz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, Natcher JJ. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology.* 2013;58(5):1732–41. doi: 10.1002/hep.26509.
  23. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996;24(2):451–9. doi: 10.1002/hep.510240226.
  24. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggolini S, Bolla GB, Roffi L, Failla M, Grassi G, Giannattasio C, Mancina G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997;26(5):1131–7. doi: 10.1002/hep.510260507.
  25. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2014;8(4):588–94. doi: 10.1007/s12072-014-9544-6.
  26. Ward CA, Ma Z, Lee SS, Giles WR. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 1):G537–44.
  27. Trevisani F, Merli M, Savelli F, Valeriano V, Zambruni A, Riggio O, Caraceni P, Domenicali M, Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *J Hepatol.* 2003;38(4):461–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00057-6.
  28. Carey EJ, Douglas DD. Effects of orthotopic liver transplantation on the corrected QT interval in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):320–3. doi: 10.1007/s10620-005-1603-3.
  29. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology.* 1998;27(1):28–34. doi: 10.1002/hep.510270106.
  30. Bal JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int.* 2003;23(4):243–8. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.00833.x.
  31. Cywinski JB, Argalious M, Marks TN, Parker BM. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in an orthotopic liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2005;11(6):692–5. doi: 10.1002/lt.20440.
  32. Lee AR, Kim YR, Ham JS, Lee SM, Kim GS. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in living donor liver transplantation recipients. A report of two cases. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59 Suppl:S128–32. doi: 10.4097/kjae.2010.59.S.128.
  33. Maraj S, Jacobs LE, Maraj R, Contreras R, Rerkpattanapipat P, Malik TA, Manzarbeitia C, Munoz S, Rothstein K, Kotler MN. Inducible left ventricular outflow tract gradient during dobutamine stress echocardiography: an association with intraoperative hypotension but not a contraindication to liver transplantation. *Echocardiography.* 2004;21(8):681–5. doi: 10.1111/j.0742-2822.2004.03068.x.
  34. Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi L. Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study. *Hepatology.* 1999;30(1):58–64. doi: 10.1002/hep.510300112.
  35. Fukazawa K, Gologorsky E, Manmohansingh V, Nishida S, Vigoda MM, Pretto EA Jr. Is the immediate reversal of diastolic dysfunction of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation a sign of the metabolic etiology? *Liver Transpl.* 2009;15(11):1417–9. doi: 10.1002/lt.21861.
  36. Soresi M, Bascone F, Magliarisi C, Campagna P, Di Giovanni G, Riili A, Carroccio A, Montalto G. Hemodynamic changes in splanchnic circulation after orthotopic liver transplantation in patients with liver cirrhosis. *Abdom Imaging.* 2002;27(5):541–5. doi: 10.1007/s00261-001-0101-0.
  37. Stewart KS, Rhim CH, Bahrain ML, Ashkezari ZD, Ozdemirli M, Fishbein TM, Johnson LB, Lu AD, Plotkin JS. Nonischemic cardiomyopathy after orthotopic liver transplantation: a report of three cases and a review of the literature. *Liver Transpl.* 2005;11(5):573–8. doi: 10.1002/lt.20410.
  38. Shi XY, Xu ZD, Xu HT, Jiang JJ, Liu G. Cardiac arrest after graft reperfusion during liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(2):185–9.
  39. Soong W, Sherwani SS, Ault ML, Baudo AM, Herborn JC, De Wolf AM. United States practice patterns in the use of transesophageal echocardiography during adult liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):635–9. doi: 10.1053/j.jvca.2013.10.011.
  40. Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver*



- Transpl. 2004;10(12):1441–53. doi: 10.1002/lt.20298.
41. Ranasinghe DN, Mallett SV. Hypomagnesaemia, cardiac arrhythmias and orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia*. 1994;49(5):403–5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03472.x.
  42. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of post-reperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant*. 2011;16(2):26–30.
  43. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, Belghiti J, Mantz J. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl*. 2009;15(5):522–9. doi: 10.1002/lt.21730.
  44. Aufhauser DD Jr, Rose T, Levine M, Barnett R, Ochroch EA, Aukburg S, Greenblatt E, Olthoff K, Shaked A, Abt P. Cardiac arrest associated with reperfusion of the liver during transplantation: incidence and proposal for a management algorithm. *Clin Transplant*. 2013;27(2):185–92. doi: 10.1111/ctr.12052.
  45. Matsusaki T, Hilmi IA, Planinsic RM, Humar A, Sakai T. Cardiac arrest during adult liver transplantation: a single institution's experience with 1238 deceased donor transplants. *Liver Transpl*. 2013;19(11):1262–71. doi: 10.1002/lt.23723.
  46. Valentine E, Gregorits M, Gutsche JT, Al-Ghofaily L, Augoustides JG. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):809–15. doi: 10.1053/j.jvca.2013.03.031.
  47. Fischer GW, Bengtsson Y, Scarola S, Cohen E. Methylene blue for vasopressor-resistant vasoplegia syndrome during liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(3):463–6. doi: 10.1053/j.jvca.2008.07.015.
  48. Ripoll C, Catalina MV, Yotti R, Olmedilla L, Pérez-Peña J, Lo Iacono O, Rincón D, García-Fernández MA, Bermejo J, Bañares R. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors. *Transplantation*. 2008;85(12):1766–72. doi: 10.1097/TP.0b013e318172c936.
  49. Xu ZD, Xu HT, Yuan HB, Zhang H, Ji RH, Zou Z, Fu ZR, Shi XY. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(1):34–9. doi: 10.1016/S1499-3872(11)60123-9.
  50. Jung B, Cisse M, Chanques G, Arsac E, Bismuth M, Panaro F, Perrigault PF, Souche B, Gallix B, Verzilli D, Delay JM, Navarro F, Pageaux GP, Jaber S. Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty-years single centre experience. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30(12):899–904. doi: 10.1016/j.annfar.2011.06.014.
  51. Xu L, Xu MQ, Yan LN, Li B, Wen TF, Wang WT. Causes of mortality after liver transplantation: a single center experience in mainland china. *Hepatogastroenterology*. 2012;59(114):481–4. doi: 10.5754/hge11419.
  52. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, Girgrah N, Sekar K, Nossaman B. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: a cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl*. 2015;21(1):13–21. doi: 10.1002/lt.23997.
  53. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(4):466–70. doi: 10.1053/jlts.2000.7580.
  54. Wang B, He HK, Cheng B, Wei K, Min S. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surg Today*. 2013;43(7):777–81. doi: 10.1007/s00595-012-0419-y.
  55. Therapondos G, Flapan AD, Dollinger MM, Garden OJ, Plevris JN, Hayes PC. Cardiac function after orthotopic liver transplantation and the effects of immunosuppression: a prospective randomized trial comparing cyclosporin (Neoral) and tacrolimus. *Liver Transpl*. 2002;8(8):690–700. doi: 10.1053/jlts.2002.34381.
  56. Dowsley TF, Bayne DB, Langnas AN, Dumitru I, Windle JR, Porter TR, Raichlin E. Diastolic dysfunction in patients with end-stage liver disease is associated with development of heart failure early after liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(6):646–51. doi: 10.1097/TP.0b013e31825f0f97.

## Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation

Malinovskaya Yu.O.<sup>1,2</sup> • Moiseev S.V.<sup>1</sup> • Moysyuk Ya.G.<sup>2</sup>

Cirrhotic cardiomyopathy is a syndrome, which includes systolic and diastolic dysfunction and electrophysiological abnormalities in patients with liver cirrhosis in the absence of any cardiac disease. Several mechanisms seem to be involved in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy, such as impaired signaling of beta-receptors, altered trans-membrane ion currents and excess production of vasodilators. Clinical manifestation of cirrhotic cardiomyopathy is non-specific and is usually masked by the symptoms of cirrhosis. Despite frequent regression of cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation, myocardial dysfunction may lead to cardiac complications

during transplantation surgery and post-operatively. Severe myocardial dysfunction may affect liver transplantation outcomes with an increase in cardiovascular mortality. Therefore, timely identification of cirrhotic cardiomyopathy is crucial for assessment of candidate patients for liver transplantation. At present, there is no specific therapy for cirrhotic cardiomyopathy. Recommended treatment should be aimed at support of myocardial function and prevention of decompensation.

**Key words:** liver cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, liver transplantation

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-775-784

**Malinovskaya Yuliya O.** – Postgraduate Student, Chair of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine<sup>1</sup>; Physician, Department of Hepatology<sup>2</sup>  
 ✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 493 36 08.  
 E-mail: yumalinovskaya@gmail.com

**Moiseev Sergey V.** – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine<sup>1</sup>

**Moysyuk Yan G.** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Abdominal Surgery<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

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



# Комплексная эндоскопическая диагностика и лечение патологии желудка перед планированием хирургической коррекции заболеваний сердечно-сосудистой системы: безоар, случай из практики

Мечёва Л.В.<sup>1</sup> • Терещенко С.Г.<sup>1</sup> • Григорьев Н.С.<sup>1</sup> • Калужский А.А.<sup>1</sup>

Безоары больших размеров представляют собой редкие инородные тела желудка. В литературе проблема безоаров отражена в основном в виде единичных клинических случаев. В данной статье описан опыт эндоскопического удаления крупного безоара, диагностики и лечения сопутствующих эрозивно-язвенных поражений, а также выявления злокачественного новообразования желудка (тубулярной аденомы с фокусами тяжелой дисплазии). Активная эндоскопическая тактика позволила своевременно подготовить пациента к проведению реконструктивной операции на сосудах нижней конечности. Статья может представлять интерес для терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, мотивируя проводить динамическое наблюдение за состоянием верхних отделов пищеварительного тракта у пациентов после оперативных вмешательств на желудке, двенадцатиперстной кишке. Для врачей-эндоскопистов данное клиническое наблюдение является ярким примером успешной диагностики и лечения редкой сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** фитобезоар, эндоскопическое удаление, сердечно-сосудистые заболевания, язвы желудка, аденома желудка

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-785-789

**Б**езоары – инородные тела, формирующиеся в желудочно-кишечном тракте из проглоченных непереваренных частиц. Различают фитобезоары, трихобезоары, пиксобезоары, себобезоары, шеллакобезоары, фармакобезоары, полибезоары [1–3].

Среди факторов, предрасполагающих к образованию фитобезоаров в желудке, выделяют операции на желудке (пилоропластика, резекция желудка, гастрэктомия, ваготомия, гастроэнтеростомия), питание с высоким содержанием клетчатки, снижение желудочной секреции, невропатии у больных сахарным диабетом, гипотиреозом, миотонической дистрофией [1, 4–6]. Фитобезоары в оперированных желудках возникают в 5–12% случаев [7].

Клинические проявления безоаров, как правило, неспецифичны: боли в верхних отделах живота, ощущение тяжести, тошнота, рвота, потеря веса. Безоары обнаруживаются при помощи таких методов обследования, как эндоскопия, полипозиционное рентгенологическое исследование

желудка, в том числе с двойным контрастированием, ультразвуковая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография. Эндоскопическое исследование в 100% случаев подтверждает наличие безоара желудка. Гастроскопия позволяет не только поставить правильный диагноз, но и установить природу безоара, а также оценить состояние слизистой оболочки [4, 6]. Наиболее частые осложнения безоара желудка – гастрит, эрозивно-язвенное поражение стенки полого органа, перфорация, кишечная непроходимость [4, 7, 8].

Консервативное лечение включает пероральный прием раствора соды и ферментных препаратов, массаж живота, лечебную гимнастику, прием слабительных средств [8]. Эндоскопическое лечение подразумевает измельчение и удаление фрагментов безоара. Если безоар не слишком большой, он может быть извлечен с помощью корзины или прямой аспирации. Крупный безоар может быть фрагментирован петлей для полипэктомии, корзиной Dormia, литотриптором, электрохирургическим ножом, эндоскопическим лазером [9]. Хирургический метод лечения предполагает лапаротомию, гастротомию, удаление безоара. Имеются сообщения об успешном применении лапароскопической техники при удалении крупного трихобезоара желудка [2, 10].

Представляем описание клинического наблюдения, в котором наличие крупного безоара и сопутствующих эрозивно-язвенных изменений желудка препятствовало проведению хирургической коррекции сосудистой патологии. Прогрессирование ишемических изменений нижней конечности не оставляло времени для проведения консервативного лечения. Тяжелое состояние пациента и наличие кардиологических заболеваний обуславливало отказ от оперативно-го извлечения безоара. Методом выбора в данном случае стало эндоскопическое лечение.



### Клиническое наблюдение

Больной Т. 75 лет поступил в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского для обследования и выбора метода лечения. Отмечены жалобы на боли в левой нижней конечности при ходьбе на минимальную дистанцию, наличие длительно незаживающих язв на левой стопе. По данным обследования, проведенного в отделении, установлен диагноз «атеросклероз, окклюзия подколенной артерии, передней большеберцовой артерии слева, состояние после бедренно-подколенного шунтирования справа, тромбоз шунта, хроническая ишемия нижних конечностей II В степени». Запланировано проведение реконструктивной операции на сосудах правой нижней конечности.

Из анамнеза известно, что в 1990 г. пациент был оперирован по поводу язвенной болезни, осложнившейся декомпенсированным пилоро-бульбарным стенозом, выполнена гастроэнтеростомия. В 1995 г. оперирован по поводу спаечной тонкокишечной непроходимости. После этого в течение длительного времени больной у врачей не наблюдался, обследование по поводу патологии органов брюшной полости не проводилось. В анамнезе у пациента был также длительный прием антиагрегантов – препаратов салициловой кислоты.

На этапе подготовки к реконструктивной операции в отделении сосудистой хирургии выполнена эзофагогастродуоденоскопия с целью диагностики сопутствующей эрозивно-язвенной патологии верхних отделов пищеварительного тракта. При осмотре: в просвете желудка большое количество мутной жидкости и пенистой желчи, фрагменты пищи. По большой кривизне в теле желудка определяется инородное тело (безоар) плотной консистенции темного цвета, размером 8×6 см. В средней трети тела желудка по задней стенке визуализируется гастроэнтероанастомоз, из которого обильно поступает пенистая желчь. Видимая слизистая оболочка желудка ярко неравномерно гиперемирована, отечная. В антральном отделе наблюдаются множественные плоские эрозии округлой и неправильной формы, до 0,2–0,5 см, с наложениями фибрина и включениями гематина. Рекомендовано рентгенологическое исследование желудка с контрастированием, консультация абдоминального хирурга.

В связи с необходимостью назначения высоких доз антикоагулянтов в интра- и послеоперационном периоде из-за риска кровотечения из эрозивных дефектов желудка реконструктивная операция на артериях нижней конечности отсрочена. Пациент был переведен в отделение абдоминальной хирургии для определения дальнейшей тактики лечения.

Было проведено полипозиционное рентгенологическое исследование желудка по традиционной методике и с двойным контрастированием. По данным исследования: оперированный желудок обычно

**Мечёва Людмила**

**Валерьевна** – мл. науч. сотр. эндоскопического отделения<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–13, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 631 05 55. E-mail: l.v.mecheva@gmail.com

**Терещенко Сергей**

**Григорьевич** – д-р мед. наук, руководитель эндоскопического отделения<sup>1</sup>

**Григорьев Никита**

**Сергеевич** – мл. науч. сотр. отделения абдоминальной хирургии<sup>1</sup>

**Калужский Анатолий**

**Алексеевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

расположен, стенки его эластичные, достоверно не утолщены, перистальтика замедленная. Эвакуация через гастроэнтероанастомоз, расположенный в средней трети тела на задней стенке желудка, не нарушена. Небольшая часть контраста эвакуируется через двенадцатиперстную кишку. В просвете желудка в средней его трети определяется тень дополнительного образования размерами около 6–8 см округло-овальной формы с достаточно четкими ровными контурами. Его местоположение при полипозиционном исследовании стабильное. Рентгенограммы пациента с безоаром оперированного желудка представлены на рис. 1–4.

В отделении абдоминальной хирургии пациента подготовили к эндоскопическому извлечению безоара, проводили противоязвенную терапию. Выбор лапаротомии у данного пациента был связан с высоким анестезиологическим риском.

Эндоскопическое удаление безоара выполняли в операционной, под наркозом. Операция проводилась в положении пациента на спине, так как при попытках укладки на левый бок отмечалась синусовая тахикардия. Продолжительность эндоскопической операции составила 3 часа 40 минут.

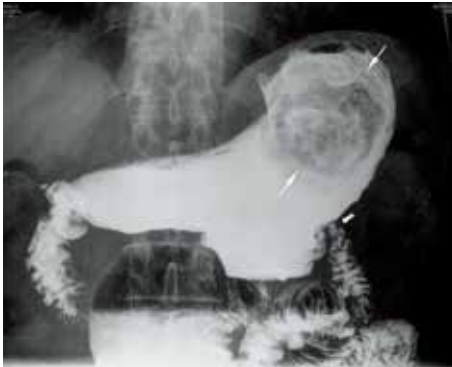
Безоар темного цвета размером 8×6 см располагался в области верхней трети тела желудка и был там фиксирован. Мобилизован с помощью эндоскопического трехзубого захвата, фрагментирован с помощью щипцов типа «крокодил», трехзубого захвата, эндопетли. При инструментальной пальпации выявлено, что поверхность безоара умеренно плотной консистенции. При извлечении эндоскопическими инструментами фрагменты безоара распадались на более мелкие – диаметром до 0,5–1 см – части, консистенция внутренней части безоара мягкая, по типу «замаски», визуализировались фрагменты пищевых масс (кожица фруктов и овощей). Корзинкой Dormia было извлечено два крупных фрагмента 2×3 см и 2,5×3,5 см (рис. 5), 12 плотных фрагментов диаметром от 1 до 2 см. Множественные мелкие фрагменты размером от 0,7 до 1 см извлечены трехзубым захватом.

Проведено отмывание мелких множественных оставшихся фрагментов (до 0,5–0,7 см) через толстый желудочный зонд с использованием 500 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, 1 л очищенной воды. После удаления инородного тела и отмывания желудка в антральном отделе было выявлено стелющееся полиповидное образование бледно-розового цвета до 1 см в диаметре, в центре – вдавление, выполнена биопсия для гистологического исследования (рис. 6).

Извлечение безоара осложнялось наличием в желудке, особенно в месте прилегания безоара, множественных эрозий, мелких (до 0,3×0,7 см) язвенных дефектов, отмечалась повышенная контактная кровоточивость.

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

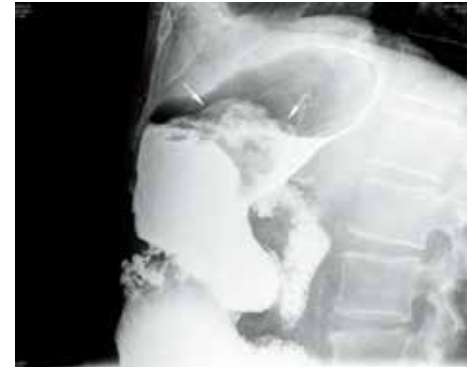




**Рис. 1.** Тугое контрастирование желудка бариевой взвесью, прямая рентгенограмма желудка в полувертикальном положении. В верхней трети тела желудка имеется дефект наполнения с неровными и четкими контурами (тонкие стрелки); функционирующий гастроэнтероанастомоз (толстая стрелка)



**Рис. 2.** Двойное контрастирование желудка бариевой взвесью, положение – лежа на спине. Определяется нижний контур экзофитного образования тела желудка (стрелки)

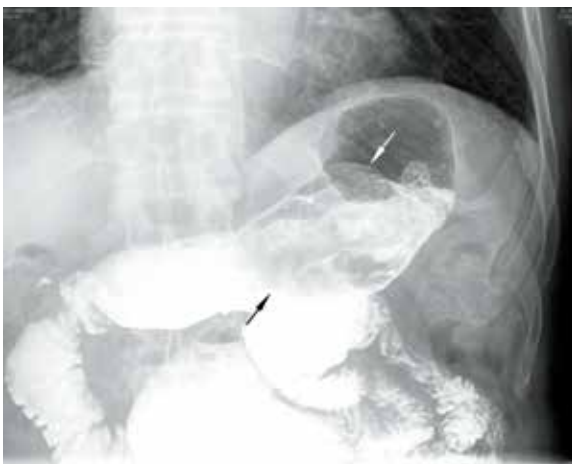


**Рис. 3.** Двойное контрастирование желудка бариевой взвесью, вертикальное положение в боковой проекции. Стрелками указано экзофитное образование, фиксированное в верхней трети тела желудка

С целью остановки капиллярного кровотечения и ускорения репарации эрозивных и язвенных дефектов после удаления безоара было проведено эндоскопическое распыление гемостатического препарата Желпластан (рис. 7).

После удаления безоара на 2- и 7-е сутки был проведен эндоскопический контроль. Во время первого контрольного исследования отмечена положительная динамика – эпителизация эрозий, уменьшение размеров язвенных дефектов. На 7-е сутки достигнута полная ремиссия эрозивно-язвенных поражений желудка.

Пациент был переведен в отделение сосудистой хирургии, где успешно выполнена резекция с протезированием общей бедренной артерии справа. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная, противоязвенная, антикоагулянтная, дезагрегантная, вено-тоническая, сосудорасширяющая терапия. Отмечено восстановление пульсации на артериях правой стопы.



**Рис. 4.** Двойное контрастирование желудка бариевой взвесью, вертикальное положение. Стрелками обозначено экзофитное образование (безоар) тела желудка

Согласно данным гистологического исследования биоптатов, полученных из полиповидного образования желудка, биоматериал представлен фрагментами тубулярно-папиллярной аденомы желудка с дисплазией эпителия – умеренной и очагами тяжелой, развившейся, по-видимому, на базе предсуществующего гиперпластического полипа с кистозной трансформацией желез. Для дальнейшего лечения выявленной патологии пациент был направлен в специализированное учреждение, где произведено эндоскопическое удаление новообразования.

## Обсуждение

Безоары часто обнаруживаются в оперированных желудках [1, 4–7]. И у нашего пациента причиной образования безоара послужило нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки, развившееся после перенесенного оперативного вмешательства на этих органах. Как и во многих наблюдениях [6, 8], наличие безоара не сопровождалось выраженными клиническими проявлениями и стало случайной находкой. Эндоскопическое исследование в качестве метода выбора для диагностики безоаров [4, 6], дополненное рентгенологическим исследованием, позволило составить полноценную клиническую картину. Эрозивно-язвенные изменения, выявленные в желудке у пациента, были не только следствием длительного наличия безоара [4, 7, 8], но и побочным эффектом применения препаратов салициловой кислоты [11].

При выявлении безоаров в желудке тактика лечения определяется индивидуально [2, 4, 8, 9]. В описанном клиническом наблюдении прогрессирование ишемических изменений нижней



**Рис. 5.** Эндофото: извлечение крупного фрагмента безоара (желтая аморфная масса) корзинкой Dormia (видна часть эндоскопического инструмента)



**Рис. 6.** Эндофото: тубулярная аденома желудка с дисплазией. Видно полиповидное образование желудка бледно-розового цвета, с неровными краями, «депрессией» в центре (гистологически – тубулярно-папиллярная аденома желудка с очагами тяжелой дисплазии)



**Рис. 7.** Эндофото: эндоскопическое распыление порошкообразного гемостатического препарата на кровоточащие эрозивные дефекты слизистой оболочки желудка. Видны множественные эрозивные дефекты слизистой оболочки желудка с выраженной контактной кровоточивостью. Слева – эндоскопический катетер для распыления порошкообразного препарата. Визуализируются нанесенные гранулы препарата (белого цвета), фиксированные на слизистой оболочке

конечности не оставляло времени для попыток проведения консервативного лечения, а тяжелое состояние и кардиологическая патология не позволяли провести оперативное извлечение безоара. Несмотря на сложность и длительность вмешательства, нам удалось своевременно выполнить успешное эндоскопическое удаление безоара. Наличие безоара маскировало рост новообразования желудка, визуализация и эндоскопическое удаление тубулярной аденомы с тяжелой дисплазией стали возможными только после его извлечения.

## Заключение

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно перенесшие оперативные вмешательства по поводу язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки, нуждаются в диспансерном эндоскопическом наблюдении

## Литература

1. Соболев ДВ, Колмаков СА, Лиханов АА. Гигантский трихобезоар желудка. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010;94(3):119–20.
2. Старков ЮГ, Ветюгова ЛВ, Шишин КВ, Недолужко ИЮ. Удаление гигантского трихобезоара желудка с применением методики единого лапароскопического доступа у пациентки с синдромом Рапунцель. Эндоскопическая хирургия. 2012;18(6):15–7.
3. Джулай ГС. Безоары пищеварительного тракта: пугающие находки. Верхневолжский медицинский журнал. 2014;12(1):40–2.
4. Erzurumlu K, Malazgirt Z, Bektas A, Dervisoglu A, Polat C, Senyurek G, Yetim I, Ozkan K. Gastrointestinal bezoars: a retrospective analysis of 34 cases. World J Gastroenterol. 2005;11(12):1813–7. doi: 10.3748/WJG.v11.i12.1813.
5. Nasri B, Calin M, Shah A, Gilchrist B. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. Int J Surg Case Rep. 2016;19:144–6. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.12.039.
6. Айзенштат АИ. К вопросу о безоарах в оперированном желудке. В: Пономарев АА, Курыгин АА. Редкие неопухольевые хирургические заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Л.: Медицина; 1987. с. 144–9.
7. Acar T, Tuncal S, Aydin R. An unusual cause of gastrointestinal obstruction: bezoar. N Z Med J. 2003;116(1173):U422.



8. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, Yamamoto K. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(4):336–45. doi: 10.4253/wjge.v7.i4.336.  
 9. Брегель АИ, Пинский СБ, Мутин НА, Андреев ВВ. Диагностическая и лечебная

эзофагогастродуоденоскопия при инородных телах пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2000;20(1):73–6.  
 10. Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment

of gastric bezoar. *JLS.* 2010;14(2):263–7. doi: 10.4293/108680810X12785289144566.

11. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2080–6.

## References

- Sobotovitch DV, Kolmakov SA, Likhanov AA. Gigantskiy trikhobezoar zheludka [A gigantic trichobezoar of the stomach]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2010;94(3):119–20 (in Russian).
- Starkov YuG, Vetyugova LV, Shishin KV, Nedoluzhko IYu. Udaleniye gigantskogo trikhobezoara zheludka s primeneniye metodiki edinogo laparoskopicheskogo dostupa u patientki s sindromom Rapuntsel' [Removal of gigantic gastric trichobezoar with the use of single incision laparoscopic surgery in patient with Rapunzel syndrome]. *Endoskopicheskaya khirurgiya* [Endoscopic Surgery Journal]. 2012;18(6):15–7 (in Russian).
- Dzhulay GS. Bezoary pishchevaritel'nogo trakta: pugayushchie nakhodki [Bezoars of alimentary tract: the frightening finds]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal* [Upper Volga Medical Journal]. 2014;12(1):40–2 (in Russian).
- Erzurumlu K, Malazgirt Z, Bektas A, Dervisoglu A, Polat C, Senyurek G, Yetim I, Ozkan K. Gastrointestinal bezoars: a retrospective analysis of 34 cases. *World J Gastroenterol.* 2005;11(12):1813–7. doi: 10.3748/WJG.v11.i12.1813.
- Nasri B, Calin M, Shah A, Gilchrist B. A rare cause of small bowel obstruction due to bezoar in a virgin abdomen. *Int J Surg Case Rep.* 2016;19:144–6. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.12.039.
- Ayzenshtat AI. K voprosu o bezoarakh v operirovannom zheludke [On the issue of bezoars in the stomach which underwent a surgery]. In: Ponomarev AA, Kurygin AA. *Redkie neopukholevye khirurgicheskie zabolevaniya pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki* [Rare non-tumor surgical diseases of esophagus, stomach and duodenum]. *Leninograd: Meditsina*; 1987. c. 144–9 (in Russian).
- Acar T, Tuncal S, Aydin R. An unusual cause of gastrointestinal obstruction: bezoar. *N Z Med J.* 2003;116(1173):U422.
- Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, Yamamoto K. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(4):336–45. doi: 10.4253/wjge.v7.i4.336.
- Bregel' AI, Pinskiy SB, Mutin NA, Andreev VV. Diagnosticheskaya i lechnaya ezofagogastroduodenoskopiya pri inorodnykh telakh pishchevoda, zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Diagnostic and medical esophagogastroduodenoscopy at foreign bodies of an esophagus, stomach and duodenum]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2000;20(1):73–6 (in Russian).
- Sharma D, Srivastava M, Babu R, Anand R, Rohtagi A, Thomas S. Laparoscopic treatment of gastric bezoar. *JLS.* 2010;14(2):263–7. doi: 10.4293/108680810X12785289144566.
- Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and ulcers: where we stand. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(10):2080–6.

# Comprehensive diagnostic and medical endoscopy of gastric diseases prior to planning a surgical intervention for cardiovascular disorders: a case study of a bezoar

Mecheva L.V.<sup>1</sup> • Tereshchenko S.G.<sup>1</sup> • Grigor'ev N.S.<sup>1</sup> • Kaluzhskiy A.A.<sup>1</sup>

Big bezoars are rare foreign bodies of the stomach. In the literature, the problem of bezoars has been described mainly as isolated clinical cases. In this publication we present a case of endoscopic removal of a big bezoar, along with the diagnostics and treatment of concomitant erosive and ulcerative lesions, as well as detection of a gastric malignancy (tubular adenoma with severely dysplastic foci). The active endoscopic approach allowed for a timely preparation of the patient for a reconstructive surgery on the low extremity vasculature. The paper may be of interest for internists, gastroenterologists, surgeons,

providing them with a motivation to perform a regular follow up of upper gastrointestinal tract in patients after surgical interventions on the stomach and duodenum. This clinical observation is a good example for endoscopists of a successful diagnostics and treatment of a rare comorbid disorder.

**Key words:** phytobezoar, endoscopic surgical procedure, cardiovascular disease, gastric ulcer, gastric adenoma

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-785-789

**Mecheva Lyudmila V.** – Junior Research Fellow, Endoscopy Department<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–13 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 05 55.  
 E-mail: l.v.mecheva@gmail.com

**Tereshchenko Sergey G.** – MD, PhD, Head of Endoscopy Department<sup>1</sup>

**Grigor'ev Nikita S.** – Junior Research Fellow, Department of Abdominal Surgery<sup>1</sup>

**Kaluzhskiy Anatoliy A.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>

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



# Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с аутоиммунным гастритом

Москалец О.В.<sup>1</sup> • Яздовский В.В.<sup>1</sup> • Никитина Н.В.<sup>1</sup>

Селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) считается самым распространенным первичным иммунодефицитом. Конкретной генетической мутации, приводящей к этому заболеванию, до сих пор не выявлено. Истинная частота селективного дефицита IgA в популяции неизвестна, так как в большинстве случаев он протекает бессимптомно и является случайной лабораторной находкой. У некоторых больных он может манифестировать инфекциями респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. По

данным литературы, у больных с аутоиммунной патологией в случае наличия селективного дефицита IgA заболевание протекает более агрессивно и прогноз хуже. Рассматриваемый клинический пример сочетания селективного дефицита IgA с аутоиммунным гастритом демонстрирует, что больные с первичными иммунодефицитами, особенно взрослые, могут долго не знать о своем заболевании. Статья может представлять интерес для практикующих врачей разных специальностей, прежде всего гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, и предназначена

повысить настороженность в отношении выявления селективного дефицита IgA. Специфической терапии этого иммунодефицита не существует, но нужно помнить: таким больным противопоказаны гемотранфузии и иммуноглобулины для внутривенного введения с достаточно большим содержанием IgA из-за высокого риска анафилактических реакций.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, селективный дефицит IgA, аутоиммунный гастрит

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795

**С**елективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) считается самым распространенным первичным иммунодефицитом. Согласно международному консенсусу, этот диагноз устанавливают, если у человека старше 4 лет при нормальных уровнях IgG и IgM определяется уровень IgA в сыворотке крови менее 7 мг/дл и отсутствуют другие причины иммунодефицита [1]. Конкретная генетическая мутация, приводящая к этому заболеванию, не выявлена. Предположительно, основную роль в патогенезе играют дефекты В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>), контролирующих переключение синтеза иммуноглобулинов, что приводит к нарушению последнего этапа созревания и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические IgA-секретирующие клетки. Обсуждаются и другие механизмы: дисбаланс Т-хелперных субпопуляций с преобладанием Th1-лимфоцитов, избыточная активность регуляторных Т-клеток, низкий уровень ряда интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-21) [2, 3]. Описаны случаи сочетания селективного дефицита IgA с другими первичными иммунодефицитами

(дефицит продукции специфических антител к инфекционным агентам, субклассов IgG, С3- и С4-компонентов комплемента), а также трансформации в общую переменную иммунную недостаточность [4].

Согласно данным литературы, в европейских странах частота селективного дефицита IgA составляет 1 случай на 100–700 человек, в Азии это заболевание встречается значительно реже (например, в Японии с частотой 1:18500) [5]. Однако его истинная распространенность неизвестна, так как у 85–90% больных клинические проявления отсутствуют [2]. До сих пор остается загадкой, почему при таком существенном дефекте в иммунной защите большинство индивидов практически здоровы. У остальных пациентов селективный дефицит IgA сочетается с повторными инфекциями респираторного и желудочно-кишечного тракта, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями [2, 5].

Изучению взаимосвязи селективного дефицита IgA с аутоиммунной патологией было посвящено много исследований. Чаще всего первичный иммунодефицит выявляют при иммунной





тромбоцитопении (5,2%), ревматоидном артрите (4%), системной красной волчанке (3,8%), целиакии (2,6%) [6, 7]. Следует учитывать, что при гистологически подтвержденной целиакии в сыворотке крови присутствуют только IgG к тканевой трансглутаминазе и глиадину, а IgA не определяются [8]. В целом частота аутоиммунной патологии у больных с селективным дефицитом IgA в 10 раз выше, чем в общей популяции [4].

#### Клиническое наблюдение

Больной М. 37 лет обратился к врачу-иммунологу консультативно-диагностического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на частые острые респираторные инфекции (ОРИ), выпадение волос, эпизоды учащенного кашицеобразного стула (до 5 раз в сутки), слабость. До этого обследовался и лечился в разных лечебных учреждениях Москвы.

С детства наблюдается склонность к повышенному газообразованию, частые ОРИ. С 2002 г. стал замечать повышенное выпадение волос и эпизоды водянистого стула, которые нарастали по частоте (от 1 раза в 2–3 недели до 1 раза в неделю) и продолжительности (от 1 дня до 2 недель). Не обследовался, не лечился. В 2008–2013 гг. эпизодов жидкого стула не было. В 2010 г. выявлен хронический вирусный гепатит С (генотип 1a с высокой вирусной нагрузкой), по поводу которого получал комбинированную противовирусную терапию с устойчивым вирусологическим ответом. В 2013 г. вновь появились эпизоды жидкого стула без патологических примесей слизи и крови. Был назначен лоперамид с временным положительным эффектом. Через несколько месяцев эпизоды жидкого стула возобновились, самостоятельно в течение 5 месяцев принимал лоперамид без эффекта. При обследовании на кишечные инфекции патологии не выявлено. В связи с тем, что в сыворотке крови был обнаружен повышенный уровень IgG к *Helicobacter pylori*, пациент прошел курс эрадикационной терапии, после чего стул нормализовался.

В 2014 г. с целью уточнения диагноза был госпитализирован. При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Вес – 87 кг, рост – 180 см. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, влажные. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы не деформированы, движения в полном объеме. Частота сердечных сокращений 68 ударов в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот правильной формы, болезненный при пальпации в эпигастральной области. Печень и селезенка перкуторно не увеличены, не пальпируются. Стул ежедневный, оформленный.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ

Результаты иммунологического обследования пациента М.

Показатель	Пациент	Референсные значения
CD3 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты), %	77	55–80
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы), %	34	31–49
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксические лимфоциты), %	28	19–37
CD3-CD16/56 <sup>+</sup> (NK-клетки), %	7	6–20
CD19 <sup>+</sup> (В-лимфоциты), %	14	5–19
IgA, мг/дл	< 4,8	70–350
IgG, мг/дл	2080	900–1800
IgM, мг/дл	210	50–250

**Москалец Оксана Владимировна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии и тканевого типирования<sup>1</sup>  
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (495) 681 60 00.  
 E-mail: 6816000@mail.ru

**Яздовский Виктор Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунологии и тканевого типирования<sup>1</sup>

**Никитина Наталья Васильевна** – канд. мед. наук, и.о. вед. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии<sup>1</sup>

крови – без изменений. Результаты иммунологического обследования представлены в таблице. Выявлено снижение уровня IgA более чем в 10 раз, что свидетельствует о наличии у пациента селективного дефицита IgA. Обращает на себя внимание незначительное повышение уровня IgG в сыворотке крови. Однако этот факт не имеет отношения к селективному дефициту IgA. Следует учесть, что последний эпизод ОРИ был за 2 недели до обследования, поэтому обнаруженное повышение IgG можно расценить как адекватный иммунный ответ. При повторном обследовании через 6 месяцев этот показатель был в пределах нормальных значений.

Выполнена эзофагогастроуденоскопия, обнаружены признаки антрального гастрита с очаговой атрофией (рис. 1), дуоденита, выраженный дуоденогастральный рефлюкс. Постбульбарные отделы двенадцатиперстной кишки без патологии.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявило признаки хронического антрального гастрита с фокусами активности и очаговыми скоплениями межэпителиальных лимфоцитов; хронического атрофического гастрита тела желудка с очагами кишечной метаплазии; очаговые скопления межэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Заключение: морфологические изменения крайне подозрительны в отношении аутоиммунного гастрита (рис. 2).

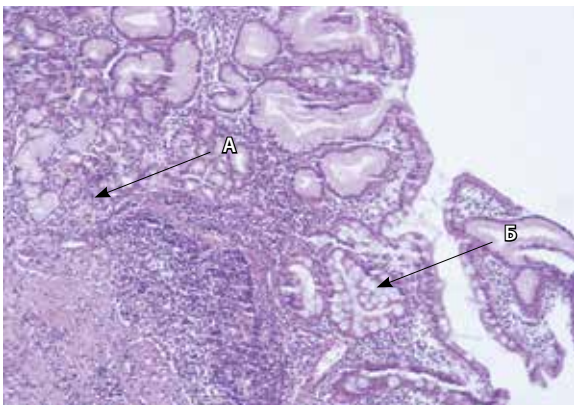
При серологическом исследовании обнаружен высокий уровень антител к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка – 517 МЕ/мл (норма 0–10). При рН-метрии выявлено гипоацидное состояние.

Фиброколоноскопия (аппарат проведен в подздошную кишку на 30 см) показала: просвет

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



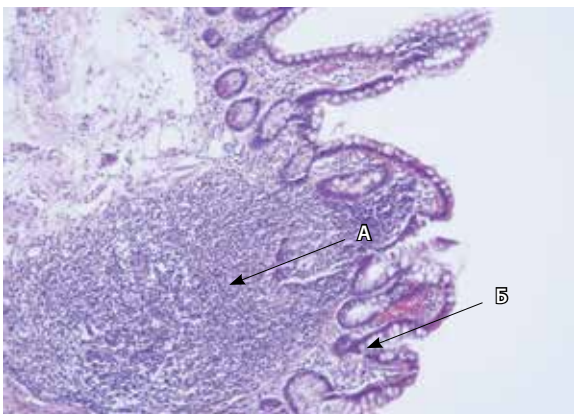
**Рис. 1.** Фиброгастродуоденоскопия больного М.: атрофический антральный гастрит



**Рис. 2.** Морфологическая картина биоптата тела желудка больного М. Хронический атрофический гастрит (А), кишечная метаплазия (Б). Окраска гематоксилином-эозином;  $\times 100$



**Рис. 3.** Лимфоидная гиперплазия слизистой оболочки подвздошной кишки больного М.



**Рис. 4.** Морфологическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки больного М. Гиперплазия лимфоидной ткани подвздошной кишки (А) и скопления межэпителиальных лимфоцитов (Б). Окраска гематоксилином-эозином;  $\times 100$

незначительно сужен, стенка уплотнена, слизистая отечная, рыхлая, с точечными геморрагиями, увеличенными лимфатическими фолликулами бледно-розового цвета (рис. 3). Купол слепой кишки не деформирован. Баугинева заслонка губовидной формы, эластичная, ориентирована в просвет, функция илеоцекального клапана сохранена. Устье червеобразного отростка конусовидной формы, слизистая его идентична окружающей. Тонус стенок сохранен. Сигмовидная кишка удлинена, формирует петлю. Архитектоника просвета во всех отделах классическая. В просвете – следы кишечного содержимого с примесью желчи. Слизистая – бледно-розовая гладкая блестящая, сосудистый рисунок несколько усилен за счет венозной сети в дистальных отделах прямой кишки. Выполнена биопсия подвздошной, восходящей ободочной, поперечной и сигмовидной кишки. Заключение: болезнь Крона в форме терминального илеита, обострение.

Заключение гистологического исследования: очаговый активный илеит. Очаговые скопления межэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки толстой кишки. Гиперплазия лимфоидной ткани толстой и подвздошной кишки (рис. 4).

Для уточнения диагноза болезни Крона было проведено исследование кала на кальпротектин, уровень которого оказался значительно повышенным – 1010 мкг/г (норма менее 50).

Хотя у больного отмечались интермиттирующая диарея и высокий уровень кальпротектина, лечащий врач усомнился в диагнозе болезни Крона, так как эндоскопическая и морфологическая картина не были убедительны. Дальнейшие исследования для подтверждения болезни Крона не проводились.

Для выявления целиакии, сопутствующей селективному дефициту IgA, выполнены следующие серологические исследования: антитела к глиадину – IgG 2,1 ЕД/мл (норма 0–12), антитела к тканевой трансглутаминазе IgG – 1,4 ЕД/мл (норма 0–10), специфический IgE глютен/глиадин – результат отрицательный. Таким образом, поскольку морфологических признаков целиакии в тонкой (двенадцатиперстной) кишке при эндоскопическом исследовании и серологических маркеров глютенной энтеропатии выявлено не было, диагноз целиакии был исключен. Аутоиммунного тиреоидита, сопутствующего селективному дефициту IgA, также выявлено не было (уровни тиреотропного гормона и антител к тиреоидной пероксидазе нормальные).

Установлен диагноз «хронический аутоиммунный активный гастрит с признаками атрофии и кишечной метаплазии. Хронический гепатит С, стойкая вирусологическая ремиссия. Первичный иммунодефицит: селективный дефицит IgA».



## Обсуждение

При клинически выраженном селективном дефиците IgA основные проявления касаются восприимчивости к инфекциям (прежде всего респираторным и кишечным) и связи с различными аутоиммунными заболеваниями [9]. Аутоиммунные нарушения у пациентов с селективным дефицитом IgA встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции. Среди них наиболее значимыми признаны целиакия и сахарный диабет 1-го типа, распространенность которых выше в 35 и 10 раз соответственно. Статистически значимо чаще встречаются также воспалительные заболевания кишечника (при этом распространенность болезни Крона несколько выше, чем язвенного колита), ревматоидный артрит, заболевания щитовидной железы, системная красная волчанка, аутоиммунный гастрит и др. [10].

Описанный нами клинический случай интересен тем, что у пациента с длительным рецидивированием респираторных инфекций выявлен селективный иммунодефицит IgA в сочетании с аутоиммунным гастритом. Мишенью аутоиммунного повреждения стала слизистая оболочка желудка. Диагноз аутоиммунного гастрита был подтвержден наличием атрофических изменений в сочетании с кишечной метаплазией слизистой оболочки желудка и высоким титром антител к париетальным клеткам. При аутоиммунном гастрите обычно резко снижается доля IgA плазмочитов (с 80 до 25%) и вырастает относительное и абсолютное количество IgG плазматических клеток. Морфологически заболевание характеризуется выраженной атрофией фундальных желез с кишечной метаплазией. При этом *H. pylori* встречается очень редко [11].

Обнаруженные у нашего пациента изменения слизистой оболочки тонкой (подвздошной) кишки неспецифичны. Лимфоидная гиперплазия, представленная солитарными фолликулами подслизистого слоя и собственной пластинки, выступающими в просвет кишки, в большинстве случаев имеет преходящий характер и может исчезать самостоятельно. Установлено также, что гиперплазия лимфоидных фолликулов может быть следствием реакции лимфоидной ткани на различные раздражители (в том числе на инфекции) и может обнаруживаться при ряде заболеваний кишечника, в том числе при болезни Крона, язвенном колите и целиакии [12, 13]. Следует учесть: хотя диагноз болезни Крона у пациента не был подтвержден достаточным набором клинико-лабораторно-инструментальных признаков, полностью его исключить пока не представляется возможным, тем более что больной не был обследован в динамике. Установленная связь болезни Крона с селективным дефицитом IgA

и лимфоидной гиперплазией подвздошной кишки еще сильнее повышает риск развития болезни Крона. В ряде исследований показано, что у больных с селективным дефицитом IgA при уже существующих аутоиммунных заболеваниях в будущем может присоединиться другая аутоиммунная патология, характерная для селективного дефицита IgA [4]. Учитывая все вышесказанное, нашему пациенту следует проводить динамическое обследование для исключения болезни Крона.

Еще одна сторона обсуждения касается перспектив нашего пациента с точки зрения развития неоплазий. Известно, что у людей с аутоиммунными заболеваниями повышен риск развития злокачественных новообразований. Так, у больных с аутоиммунным гастритом, особенно при наличии пернициозной анемии, риск возникновения рака желудка в 3–10 раз выше, чем в общей популяции [14]. Маркером высокого риска малигнизации аутоиммунного гастрита выступает неполная кишечная метаплазия [11, 15].

При воспалительных заболеваниях кишечника риск развития опухолей кишечника повышен по сравнению с общей популяцией и составляет 2,75 при язвенном колите и 2,64 при болезни Крона. Помимо этого у пациентов с болезнью Крона, так же как и у больных с целиакией, увеличен риск развития лимфомы [16].

Сведений о частоте онкологической патологии у больных с селективным дефицитом IgA немного. При обследовании 330 детей с селективным дефицитом IgA опухоли были диагностированы в 1,5% случаев [17]. В крупномасштабном когортном исследовании в Швеции (2320 пациентов с селективным дефицитом IgA, период наблюдения – 30 лет) выявлен повышенный риск онкологических заболеваний (относительный риск 1,31), в первую очередь злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (относительный риск 1,64). У 9% обследованных больных обнаружены лимфопролиферативные заболевания [18]. В то же время есть данные, что у больных с лимфопролиферативными заболеваниями и злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта селективный дефицит IgA встречается значительно чаще, чем у практически здоровых людей [19].

Этиотропной терапии селективного дефицита IgA не существует. При наличии сопутствующей патологии лечение проводят в соответствии со стандартами. Больным с селективным дефицитом IgA противопоказаны гемотрансфузии (за исключением эритроцитарной массы, отмытой физиологическим раствором) из-за высокого риска





анафилактических реакций. По этой же причине им следует с осторожностью, только по жизненным показаниям, применять иммуноглобулины для внутривенного введения и использовать препараты, содержащие минимальное количество IgA. В идеале пациентов с селективным дефицитом IgA нужно обследовать на антитела к IgA, так как их наличие является абсолютным противопоказанием для гемотрансфузий.

## Заключение

В подавляющем большинстве случаев селективный дефицит IgA протекает бессимптомно, но, как показывают проспективные исследования, у части

пациентов в будущем происходит клиническая манифестация, а при уже имеющихся клинических проявлениях через какое-то время может присоединиться патология, характерная для селективного дефицита IgA (например, развитие злокачественных опухолей), или происходит трансформация в другие более тяжелые формы первичных иммунодефицитов. Именно поэтому больные с селективным дефицитом IgA должны находиться под постоянным наблюдением. Применительно к нашему пациенту следует иметь в виду вероятность развития рака желудка, а в случае присоединения болезни Крона – еще и риск лимфомы или рака кишечника. ©

## Литература

1. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93(3):190–7. doi: 10.1006/clim.1999.4799.
2. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10–6. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.
3. Litzman J, Vlková M, Pikulová Z, Stikarovská D, Lokaj J. T and B lymphocyte subpopulations and activation/differentiation markers in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(2):249–54. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03274.x.
4. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, Arandi N, Torabi-Sagvand B, Khazaei HA, Mohammadi J, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112–9.
5. Смирнов ВС, Фрейдлин ИС, ред. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант; 2000. 568 с.
6. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2003;2(6):364–9. doi: 10.1016/S1568-9972(03)00052-1.
7. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, Rantapää-Dahlqvist S, Elvin K, Truedsson L, Andersson BA, Dahle C, Ortvist E, Gregersen PK, Behrens TW, Hammarström L. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11–12):1383–96. doi: 10.2119/molmed.2011.00195.
8. Захарова ИН, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Дмитриева ЮА, Касаткина ЕН, Курьянинова ВА, Дзедисова ФС. Целиакия: клинические особенности. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;(3):62–7.
9. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 2):131–9. doi: 10.1258/000456307780117993.
10. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444–51. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4.
11. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х; 1998. 496 с.
12. Joo M, Shim SH, Chang SH, Kim H, Chi JG, Kim NH. Nodular lymphoid hyperplasia and histologic changes mimicking celiac disease, collagenous sprue, and lymphocytic colitis in a patient with selective IgA deficiency. *Pathol Res Pract.* 2009;205(12):876–80. doi: 10.1016/j.prp.2009.02.005.
13. Nagasako K. *Differential diagnosis of colorectal disease.* Tokyo – New York: IGAKU-SHOIN; 1983. 200 p.
14. Sipponen P. Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann Med.* 1989;21(4):287–90.
15. Imatani A, Sasano H, Yabuki N, Kato K, Ohara S, Asaki S, Toyota T, Nagura H. In situ analysis of tissue dynamics and p53 expression in human gastric mucosa. *J Pathol.* 1996;179(1):39–42. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199605)179:1<39::AID-PATH543>3.0.CO;2-E.
16. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 2001;91(4):854–62.
17. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(5):261–7. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.11.006.
18. Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2015;35(2):182–8. doi: 10.1007/s10875-014-0124-2.
19. Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang.* 1980;38(2):61–7. doi: 10.1111/j.1423-0410.1980.tb02332.x.

## References

1. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93(3):190–7. doi: 10.1006/clim.1999.4799.
2. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10–6. doi: 10.1007/s10875-009-9357-x.
3. Litzman J, Vlková M, Pikulová Z, Stikarovská D, Lokaj J. T and B lymphocyte subpopulations and activation/differentiation markers in patients with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2007;147(2):249–54. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03274.x.
4. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, Masoom SN, Havaei A, Mirminachi B, Arandi N, Torabi-Sagvand B, Khazaei HA, Mohammadi J, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):112–9.





- J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(2): 112–9.
5. Smirnov VS, Freydlin IS, editors. Immunodefitsitnye sostoyaniya [Immunodeficient conditions]. Saint Petersburg: Foliant; 2000. 568 p. (in Russian).
  6. Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2003;2(6):364–9. doi: 10.1016/S1568-9972(03)00052-1.
  7. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, Rantapää-Dahlqvist S, Elvin K, Truedsson L, Andersson BA, Dahle C, Orqvist E, Gregersen PK, Behrens TW, Hammarström L. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11–12):1383–96. doi: 10.2119/molmed.2011.00195.
  8. Zakharova IN, Borovik TE, Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Kasatkina EN, Kur'yaninova VA, Dzebisova FS. Tseliakiya: klinicheskie osobennosti [Celiac disease: clinical characteristics]. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum [Pediatrics. Supplement to Journal Consilium Medicum].* 2014;(3):62–7 (in Russian).
  9. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 2):131–9. doi: 10.1258/000456307780117993.
  10. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444–51. doi: 10.1007/s10875-014-0009-4.
  11. Aruin LI, Kapuller LL, Isakov VA. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moscow: Triada-X; 1998. 496 p. (in Russian).
  12. Joo M, Shim SH, Chang SH, Kim H, Chi JG, Kim NH. Nodular lymphoid hyperplasia and histologic changes mimicking celiac disease, collagenous sprue, and lymphocytic colitis in a patient with selective IgA deficiency. *Pathol Res Pract.* 2009;205(12):876–80. doi: 10.1016/j.prp.2009.02.005.
  13. Nagasako K. Differential diagnosis of colorectal disease. Tokyo – New York: IGAKU-SHOIN; 1983. 200 p.
  14. Sipponen P. Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann Med.* 1989;21(4):287–90.
  15. Imatani A, Sasano H, Yabuki N, Kato K, Ohara S, Asaki S, Toyota T, Nagura H. In situ analysis of tissue dynamics and p53 expression in human gastric mucosa. *J Pathol.* 1996;179(1):39–42. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199605)179:1<39::AID-PATH543>3.0.CO;2-E.
  16. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 2001;91(4):854–62.
  17. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(5):261–7. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.11.006.
  18. Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2015;35(2):182–8. doi: 10.1007/s10875-014-0124-2.
  19. Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D, Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang.* 1980;38(2):61–7. doi: 10.1111/j.1423-0410.1980.tb02332.x.

**Moskalets Oksana V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Immunology and Tissue Typing<sup>1</sup>

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 60 00.

E-mail: 6816000@mail.ru

**Yazdovskiy Viktor V.** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology and Tissue Typing<sup>1</sup>

**Nikitina Natalia V.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology<sup>1</sup>

## A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with autoimmune gastritis

Moskalets O.V.<sup>1</sup> • Yazdovskiy V.V.<sup>1</sup> • Nikitina N.V.<sup>1</sup>

Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency is considered to be the most common primary immune deficiency. Up to now, no specific genetic mutation causing this disorder has been found. True prevalence of selective IgA deficiency in the population is unknown, because in most cases it is asymptomatic and occurs as an incidental laboratory finding. In some patients, it can manifest by respiratory and gastrointestinal infections, as well as allergic and autoimmune disorders. According to the literature, autoimmune disorders in patients with selective IgA deficiency have a more aggressive course and a worse prognosis. This clinical case of a combination of selective IgA deficiency and autoimmune gastritis demonstrates that patients with primary immunodeficiency,

especially adults, may not know about their disease for a long time. The paper may be of interest for practicing doctors of various specialties, first of all, for gastroenterologists, internists, general practitioners, and is intended to increase awareness about diagnosis of selective IgA deficiency. There is no specific treatment for this immunodeficiency, but one should bear in mind that blood transfusions and intravenous immunoglobulin preparations with high IgA content are contraindicated in these patients due to a high risk of anaphylactic reactions.

**Key words:** primary immunodeficiency, selective IgA deficiency, autoimmune gastritis

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-790-795

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



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

# XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

**Москва**  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

[www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

