

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

45 (5) • Июль-август 2017

ISSN 2072-0505

Функциональная недостаточность
поджелудочной железы после
хирургического лечения в свете
последних международных
рекомендаций

Прогнозирование скорости
развития фиброза печени у больных
хроническим гепатитом С на основе
комбинации генетических и средовых
факторов

Молекулярно-генетическая диагностика
воспалительных заболеваний кишечника

Кожный зуд при хронических
холестатических заболеваниях печени

Клинический случай наследственной
тромбофилии у больной язвенным
колитом

Исследование моторики желудка
у больных с синдромом перекреста
гастроэзофагеальной рефлюксной
болезни и функциональной диспепсии

Влияние холецистэктомии в молодом
возрасте на течение метаболического
синдрома у женщин

Гематологические манифестации
болезни Крона

ТЕМА НОМЕРА:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru


Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Новый глюкометр OneTouch Select® Plus

Просто понять.
Легко пользоваться.

- Трехцветный индикатор диапазона
- Новые тест-полоски OneTouch Select® Plus обеспечивают точный результат
- Соответствует ISO 15197:2013*

Для Ваших пациентов доступна полезная информация на сайте и регистрация в Программе лояльности OneTouch®⁰¹

svami.onetouch.ru
8 800 200 83 53

ONETOUCH
навстречу жизни с каждым прикосновением®

ColourSure®
TECHNOLOGY



Новые
тест-
полоски

Реклама. Для медицинских специалистов. Товар сертифицирован. Plus — Плюс. Technology — Технология. *ISO 15197:2013 «Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета». 1.Срок действия Программы лояльности: 02.11.2015–31.05.2020. Информацию о подарках, правилах участия в акции и Программе лояльности можно получить на сайте svami.onetouch.ru/loyalty или по телефону Горячей линии OneTouch® 8 800 200 83 53. Рег. уд. № РЗН 2017/6190 от 04.09.2017, Рег. уд. № РЗН 2017/6149 от 23.08.2017. © Лайфскан Россия, подразделение ООО «Джонсон & Джонсон», 2017. 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2. EMCO/OSP/1017/0176

**ФОРСИГА® — самый назначаемый
иНГЛТ2, доказавший свою
эффективность и безопасность
в реальной клинической практике¹⁻³**

**3 года¹ и 60 000³
пациентов в России**



**Значимое
снижение HbA_{1c}¹**



**Снижение
массы тела¹**



**Снижение
артериального
давления¹**

ФОРСИГА®

**ПРОСТОЕ
ДОСТИЖЕНИЕ УСПЕХА**

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Forsiga®). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. Активное вещество:** дапаглифлозин

пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчете на дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат; **оболочка таблетки:** Опалдрай® II желтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, краситель оксид железа желтый). **ОПИСАНИЕ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.** Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). **Код АТХ:** А10ВХ09. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия.** Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Термизация почечной перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (до начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, например, вследствие хронической сердечной недостаточности, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформином:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Краткий обзор профиля безопасности. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сопоставима (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии. Ничего не представляло нежелательных реакций, отмечавшихся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/100, < 1/10), часто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неизвестной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях. Инфекции и инвазии.** Частоты: ульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей. **Нечасто:** ульвовагинит, баланит и подобные инфекции мочевыводящих путей. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** **Нечасто:** повышение потовыделения. **Нарушения со стороны желудочно-кишечной системы и пищеварения.** **Нечасто:** диарея, тошнота, диспепсия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была сопоставима с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была незначительной, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеры функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследования по влиянию дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 перфорированных блистеров в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены двумя защитными прозрачными бесцветными стикерами; на среднюю часть каждого стикера, ограниченную линиями отрыва, нанесены рисунки в виде желтой звезды. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ВЫПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту. Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. (СЫЛКИ: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1.2. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014. 2. Форсига: открывающая новые горизонты в лечении сахарного диабета 2 типа. Пресс-релиз / Информационный интернет-портал компании «АстраЗенка» Россия для российских специалистов в сфере здравоохранения. www.az-most.ru. [Электронный ресурс]. 16 ноября 2016. URL: <https://www.az-most.ru/news/forziga-new-horizon.html>. 3. Приверженность пациентов терапии растет при участии их в программе «Карта здоровья». [Электронный ресурс]. 18.08.2017. URL: https://www.az-most.ru/support/publications/priverzhenost_k_t.html

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 45 • № 5 • Июль-август 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

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

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравоохранения России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦСХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе, и.о. директора ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Научный редактор выпуска

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

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ПОИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастер (Гамильтон, Канада)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Руководства и рекомендации

*Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Винокурова Л.В.,
Колбасников С.В., Никольская К.А., Банифатов П.В.*

**Функциональная недостаточность поджелудочной
железы после хирургического лечения в свете
последних международных рекомендаций 358**

Обзор

*Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А.,
Хайменова Т.Ю., Орлова Е.А., Полухина А.В.,
Гендриксон Л.Н.*

**Кожный зуд при хронических холестатических
заболеваниях печени 366**

Оригинальные статьи

Пасечников В.Д., Голубь И.В.

**Исследование моторики желудка
у больных с синдромом перекреста
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
и функциональной диспепсии 377**

*Лебедева О.В., Буеверов А.О., Буеворова Е.Л.,
Никитина Л.О.*

**Влияние холецистэктомии в молодом возрасте
на течение метаболического синдрома
у женщин 384**

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

**Прогнозирование скорости развития фиброза
печени у больных хроническим гепатитом С
на основе комбинации генетических
и средовых факторов 392**

*Кузнецова Д.А., Разумов А.С., Мерзляков М.В.,
Вавин Г.В., Репникова Р.В.*

**Молекулярно-генетическая диагностика
воспалительных заболеваний кишечника 408**

*Панкратов А.А., Израилов Р.Е., Чудных С.М.,
Хатьков И.Е.*

**Консервативное ведение закрытой травмы живота:
положительные прогностические критерии 416**

Клинические наблюдения

*Фадеева Н.А., Донченко И.А., Князев О.В.,
Лищинская А.А., Дудина Г.А., Ручкина И.Н.,
Субботин В.В., Носкова К.К., Рогозина В.А.,
Парфенов А.И.*

**Клинический случай наследственной тромбофилии
у больной язвенным колитом 423**

*Таратина О.В., Ломакина Е.Ю., Белоусова Е.А.,
Сташук Г.А.*

**Гематологические манифестации болезни Крона:
описание двух клинических наблюдений 429**

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

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

© 2017 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г.
входит в перечень журналов Высшей аттеста-
ционной комиссии (Перечень ведущих российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

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

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

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 45 • Number 5 • July-August 2017

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Director of MONIKI (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

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

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los
Angeles, USA)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD
(Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Director of Research Institute of
Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of
Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, First Deputy Director
on Science and Clinical Work, Acting Director of NMRC (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social
Protection (Saint Petersburg, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical
Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS
(Nizhny Novgorod, Russia)

Science Editor

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

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof.,
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital
Erlangen (Erlangen, Germany)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

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

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,
Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
(Perm, Russia)

Walter W. Reinisch, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
MacMaster University (Hamilton, Canada)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Content

Guidelines and recommendations

Bordin D.S., Dubtsova E.A., Vinokurova L.V.,

Kolbasnikov S.V., Nikolskaya K.A., Banifatov P.V.

Functional pancreatic insufficiency after surgical treatment in the light of the latest international recommendations 358

Review

Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Keyan V.A.,

Khaymenova T.Yu., Orlova E.A., Polukhina A.V.,

Gendrikson L.N.

Pruritus in chronic cholestatic liver diseases 366

Articles

Pasechnikov V.D., Golub I.V.

Investigation of gastric motility in patients with the overlap syndrome of the gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia 377

Lebedeva O.V., Bueverov A.O., Bueverova E.L.,

Nikitina L.O.

The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women 384

Taratina O.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A.

Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors 392

Kuznetsova D.A., Razumov A.S., Merzlyakov M.V., Vavin G.V., Repnikova R.V.

Molecular and genetic diagnostics of inflammatory bowel diseases 408

Pankratov A.A., Izrailov R.E., Chudnykh S.M., Khat'kov I.E.

Non-operative management of blunt abdominal trauma: positive predictors 416

Clinical cases

Fadeeva N.A., Donchenko I.A., Knyazev O.V.,

Lishchinskaya A.A., Dudina G.A., Ruchkina I.N.,

Subbotin V.V., Noskova K.K., Rogozina V.A., Parfenov A.I.

A clinical case of hereditary thrombophilia in a patient with ulcerative colitis 423

Taratina O.V., Lomakina E.Yu., Belousova E.A.,

Stashuk G.A.

Hematologic manifestations of Crohn's disease: two clinical cases 429

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2017 MONIKI
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
www.almclinmed.ru

Дорогие читатели!



Очередной тематический выпуск журнала «Альманах клинической медицины» посвящен вопросам гастроэнтерологии. Как обычно, мы стараемся представить мировые тенденции в этой области, публикуя статью, отражающую последние международные рекомендации по функциональным нарушениям поджелудочной железы после хирургического лечения.

В течение десятилетий одной из трудных проблем гастроэнтерологии остается кожный зуд, обусловленный печеночным холестазом. Предлагаем вашему вниманию обзорную статью, в которой рассматриваются современные взгляды на механизмы развития кожного зуда в разных клинических ситуациях, а также методы его лечения – традиционные и новые, перспективные подходы.

Блок оригинальных статей включает работы по разным разделам гастроэнтерологии. В частности, изучены новые патофизиологические механизмы развития перекрестного синдрома при функциональных гастроэзофагеальных расстройствах. Группой авторов исследовано влияние холецистэктомии на развитие и течение метаболического синдрома. Большой интерес представляет тема использования генетических маркеров для прогнозирования течения гастроэнтерологических заболеваний. Авторы рассматривают возможность прогнозирования скорости развития фиброза и, соответственно, цирроза печени при гепатите С. В другой публикации исследованы популяционные особенности частоты встречаемости, клинико-диагностическая и прогностическая значимость нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Завершает номер рубрика, содержащая редкие, трудные для диагностики и лечения клинические наблюдения. Сюда мы включили весьма любопытные случаи внекишечных гематологических проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

Я благодарю авторов и редакторов журнала за работу над этим номером. Надеюсь, что коллегам будет полезно и интересно ознакомиться с его содержанием.

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

Ф.Н. Палеев



Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций

Бордин Д.С.^{1,2} • Дубцова Е.А.¹ • Винокурова Л.В.¹ • Колбасников С.В.² • Никольская К.А.¹ • Банифатов П.В.¹

Экзокринная и эндокринная недостаточность – частое осложнение хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы. Наличие и степень их выраженности зависят от исходного заболевания и состояния поджелудочной железы, типа операции, объема резекции и характера анатомических реконструкций. Увеличение хирургической активности определяет актуальность основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций по ведению больных, оперированных на поджелудочной железе. В статье представлен обзор международных Рекомендаций по

лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургических вмешательств (2016) и соответствующих положений Панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU, 2017).

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, эндокринная недостаточность поджелудочной железы, хирургическое лечение заболеваний поджелудочной железы, рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины

Для цитирования: Бордин ДС, Дубцова ЕА, Винокурова ЛВ, Колбасников СВ, Никольская КА, Банифатов ПВ. Функциональная недостаточность поджелудочной железы после хирургического лечения в свете последних международных рекомендаций. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):358–65. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-358-365.

Поступила 16.07.2017;

принята к публикации 01.08.2017

Частыми осложнениями хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы становятся экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточность. Их наличие и степень выраженности определяются заболеванием и исходным состоянием поджелудочной железы, типом операции, объемом резекции, а также характером анатомических реконструкций. Увеличение количества операций на этом органе определяет актуальность основанных на принципах доказательной медицины рекомендаций по диагностике и лечению экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы. В 2016 г. опубликованы международные Рекомендации по лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы после хирургических вмешательств [1]. В 2017 г. вышли Панъевропейские клинические рекомендации

по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU), в ряде положений этого документа отражены вопросы недостаточности поджелудочной железы после хирургического лечения [2, 3]. Настоящая статья посвящена обзору этих рекомендаций.

Одним из наиболее распространенных заболеваний органов верхнего отдела пищеварительного тракта является хронический панкреатит. Частое развитие осложнений и неэффективность их консервативной терапии определяют показания к хирургическому лечению этого заболевания. Разнообразие патологических изменений обуславливает широкий спектр оперативных вмешательств, необходимых для их устранения [4]. Несмотря на большое количество работ на тему послеоперационных осложнений, выявлению и адекватному лечению панкреатической недостаточности уделяется мало внимания.



Поджелудочная железа – ключевой орган пищеварения, обеспечивающий синтез и секрецию всех значимых ферментов, которые участвуют в гидролизе нутриентов в проксимальной части тонкой кишки. К основным механизмам панкреатической секреции относят холинергические рефлекторные (преимущественно гастродуоденопанкреатические) и гормональные (в частности, определяемые мотилином, концентрация которого в крови изменяется синхронно с периодической секрецией поджелудочной железы), а также интрапанкреатическую регуляцию периодической секреции органа [5].

Резекция поджелудочной железы, хирургическое изменение анатомии желудка и проксимальных отделов тонкой кишки влечет за собой ряд патофизиологических процессов. Из-за исчезновения антрофундального и дуоденофундального рефлексов происходит нарушение фундальной релаксации и, как следствие, – стимуляции панкреатической секреции. Изменение анатомии и физиологии двенадцатиперстной кишки приводит к снижению холецистокининовой стимуляции секреции поджелудочной железы. После резекции поджелудочной железы и вследствие ее основного заболевания уменьшается объем ацинарной и островковой ткани. В результате снижается секреция поджелудочной железы, что усугубляется нарушениями регуляции, вызванными изменениями взаимоотношения поджелудочной железы с желудком и двенадцатиперстной кишкой [6].

Как известно, между экзо- и эндокринной функциями поджелудочной железы существует тесная взаимосвязь. Показано, что трипсин играет роль в синтезе инсулина и глюкагона. На внешнюю секрецию оказывает влияние уровень глюкозы крови, определяющий секрецию инсулина, который, в свою очередь, регулирует поступление аминокислот и глюкозы в ацинусы. Инсулин усиливает высвобождение ферментов, особенно амилазы, в ответ на воздействие холецистокинина, секретина, ацетилхолина в экспериментальных условиях [7].

В европейских странах сахарный диабет, обусловленный патологией поджелудочной железы, составляет 5–10% от всех типов сахарного диабета. Он развивается у 50% больных хроническим панкреатитом, у 80% – раком поджелудочной железы, у 70% пациентов, перенесших

субтотальную резекцию поджелудочной железы, у 7% с гемохроматозом [8].

Экзокринная недостаточность после хирургического вмешательства на поджелудочной железе – состояние, когда количество выделяемых ферментов недостаточно для обеспечения нормального пищеварения. Это следствие изменения гастроинтестинальной анатомии, функциональных изменений, обусловленных заболеванием и резекцией ткани поджелудочной железы, снижения постпрандиальной стимуляции и асинхронности между опорожнением желудка и секрецией энзимов [3, 9].

Степень экзокринной панкреатической недостаточности определяет нозология и вид оперативного вмешательства. Частота ее развития у больных острым панкреатитом после некрсеквестрэктомии различается и зависит от исследуемой популяции и критериев обследования. У большинства больных функция поджелудочной железы со временем восстанавливается, однако у четверти внешнесекреторная недостаточность сохраняется [10, 11].

При анализе исходов разных по объему операций у больных хроническим панкреатитом было показано, что после операции Партигтона – Рошель стеаторея и другие симптомы экзокринной панкреатической недостаточности встречались у 0–32% больных, изменения функциональных тестов регистрировали у 80%; после дистальной резекции – у 27,5 и 63% оперированных соответственно. После панкреатодуоденальной резекции стеаторея отмечена у 26–34% больных, функциональные тесты изменились более чем у 80%. После дистальной резекции, соответственно, у 27,5 и 63% оперированных. После панкреатэктомии стеаторея была выявлена у 35–100% больных (в среднем более чем у 60%) [12–14]. Таким образом, независимо от вида операции у большинства больных хроническим панкреатитом выявляется внешнесекреторная недостаточность. Очевидно, этот факт объясняется не только объемом операции, но и функциональным состоянием поджелудочной железы до операции, поскольку сам по себе хронический панкреатит с течением времени осложняется развитием панкреатической недостаточности [15]. Так, по данным И.А. Козлова и соавт. [4], у 546 больных, оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период с 2005 по

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры², ученый секретарь Российского панкреатологического клуба
 ☐ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 304 95 51.
 E-mail: d.bordin@mknk.ru

Дубцова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

Винокурова Людмила Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

Колбасников Сергей Васильевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры²

Никольская Карина Аксельевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения патологии поджелудочной железы и желчных путей¹

Банифатов Петр Валентинович – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики¹

¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет МЗ России; 170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Российская Федерация

2014 г., на предоперационном этапе экзокринная недостаточность поджелудочной железы, сопровождающаяся прогрессирующим похуданием, была выявлена в 67%, панкреатогенный сахарный диабет – в 43%.

Частота развития экзокринной панкреатической недостаточности после операций по поводу опухоли поджелудочной железы определяется главным образом объемом резекции. После панкреатодуоденальной резекции она достигает 64–100%, после дистальной резекции составляет от 0 до 42%, после центральной (срединной) панкреатэктомии – 10% [16, 17].

Клинически экзокринная панкреатическая недостаточность проявляется стеатореей, метеоризмом, диспептическими симптомами, потерей массы тела, дефицитом жирорастворимых витаминов, однако эти симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными. Важно подчеркнуть, что отсутствие выраженных клинических симптомов не исключает наличия экзокринной панкреатической недостаточности [18].

Клиническая ценность функциональных тестов для диагностики экзокринной панкреатической недостаточности ограничена. «Золотым стандартом» диагностики стеатореи признан коэффициент абсорбции жира. Он характеризует тяжесть внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. В настоящее время это единственный тест, утвержденный Федеральным агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) для назначения заместительной ферментной терапии и динамического контроля ее эффективности в клинических исследованиях. Однако данный тест методологически сложен, поскольку требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день в течение 5 дней, и сбора общего количества фекалий в течение последних 3 дней из этого пятидневного периода. Коэффициент абсорбции жира менее 93% считается патологическим [19]. Помимо того, что этот анализ выявляет только тяжелую экзокринную панкреатическую недостаточность, у него есть и другие ограничения – специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатическом нарушении абсорбции жира), доступности, удобства его проведения пациентами, а также ограничения, связанные с транспортировкой образцов фекалий и обращением с ними в лаборатории. Именно поэтому

в некоторых европейских странах он не используется.

В качестве неинвазивного и доступного функционального теста в большинстве стран применяют определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1). Это очень простой анализ для косвенной и неинвазивной оценки секреции поджелудочной железы. Он широко доступен и требует небольшого образца кала для исследования. ФЭ-1 обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Широко признано, что чем ниже концентрация ФЭ-1, тем выше вероятность экзокринной панкреатической недостаточности. Однако анализ на ФЭ-1 не позволяет исключить легкую и умеренную ее выраженность [20]. Кроме того, отсутствует согласованная позиция относительно пороговых показателей для экзокринной панкреатической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом: предлагались цифры менее 15, 50, 100 и 200 мкг/г [21], но чаще всего используют пороговое значение 200 мкг/г в соответствии с инструкцией по применению тест-набора [20]. Очень низкие значения ФЭ-1 с наибольшей вероятностью связаны с экзокринной панкреатической недостаточностью, тогда как высокие значения (> 500 мкг/г) позволяют врачу исключить данное осложнение. Наряду с этим следует учитывать вероятность ложноположительных результатов из-за разжижения кала у пациентов с диареей [22]. Наконец, наиболее приемлем для использования в клинической практике моноклональный тест на ФЭ-1, более специфичный, чем поликлональный [23].

Альтернативным функциональным тестом признан дыхательный тест с применением ¹³C-смешанных триглицеридов. Он рекомендован как для диагностики экзокринной панкреатической недостаточности, так и для оценки эффективности заместительной ферментной терапии [24]. Новые модификации теста могут выявлять легкие и умеренные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы [25]. Однако и у этого теста есть ограничения специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатическом нарушении абсорбции жира), к тому же он не доступен в России и применяется лишь в некоторых европейских странах.

Сразу после выявления экзокринной панкреатической недостаточности следует начинать ее лечение. Заместительная ферментная терапия проводится по общепринятым принципам [15]. Больным с тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы назначается пожизненная заместительная терапия панкреатином



в форме микросфер или микротаблеток, размер которых не превышает 2 мм, в дозе, достигающей 72 000–75 000 Ед во время основных приемов пищи и 36 000–50 000 Ед в перекусы [26]. Критерием эффективности заместительной ферментной терапии считается нормализация показателей нутритивного статуса [27].

Сахарный диабет, обусловленный заболеванием поджелудочной железы, имеет особенности клинической картины и лечения. Он классифицируется как панкреатогенный сахарный диабет, или, согласно последнему документу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA), как сахарный диабет типа 3с [28]. Заболевания поджелудочной железы, лежащие в основе сахарного диабета типа 3с, включают доброкачественные и злокачественные состояния, например, острый, рецидивирующий панкреатит и хронический панкреатит любой этиологии, гемохроматоз, муковисцидоз, травмы поджелудочной железы, панкреатэктомию и рак поджелудочной железы. В рамках сахарного диабета типа 3с могут наблюдаться разные подтипы, связанные с различной патофизиологией заболеваний поджелудочной железы, лежащих в основе этих вторичных форм диабета. Сахарный диабет типа 3с характеризуется лабильным течением, быстрым переходом из состояния гипергликемии в состояние гипогликемии и низкой частотой кетоацидоза и гиперосмолярности.

Сахарный диабет типа 3с может быть неправильно классифицирован, обычно как диабет 2-го типа. Вместе с тем большинство исследований, изучавших риск развития диабета при хроническом панкреатите, не конкретизируют его тип [29]. Более того, факторы риска развития диабета 2-го типа (например, семейный анамнез и избыточный индекс массы тела) могут оказать влияние на возникновение сахарного диабета типа 3с на фоне хронического панкреатита, поэтому диабет 2-го и 3с типов могут протекать параллельно [30].

Обследование оперированного пациента должно включать анализы на глюкозу в плазме крови натощак и гликированный гемоглобин (HbA1c). Критериями для постановки диагноза сахарного диабета типа 3с являются глюкоза в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или HbA1c $\geq 6,5\%$. Известно, что HbA1c имеет ограничения у пациентов с хроническим панкреатитом, страдающих множественными заболеваниями, поэтому отрицательный результат теста (HbA1c $< 6,5\%$) не исключает диабета в этой

популяции пациентов и всегда должен быть подтвержден анализом на глюкозу в плазме крови натощак [31]. Эти анализы должны проводиться ежегодно, даже в отсутствие типичных клинических симптомов сахарного диабета [2].

До настоящего времени не опубликовано ни одного доказательного исследования относительно практики лечения сахарного диабета типа 3с, а все крупные клинические исследования по диабету, наоборот, целенаправленно исключали пациентов с этим типом заболевания. При нем обычно назначаются те же препараты, что и при диабете 2-го типа. Недостаточное усвоение углеводов при экзокринной панкреатической недостаточности, сопутствующие употребление алкоголя и заболевания печени, неполное соблюдение предписанного режима питания и/или медикаментозной терапии и усиленный кишечный транзит препятствуют адекватной терапии диабета у этих пациентов.

Лечение должно включать изменения в образе жизни (минимизация потребления продуктов с высоким гликемическим индексом, здоровое питание, физическая активность, воздержание от алкоголя и отказ от курения и т.д.), которые могут улучшить гликемический контроль и минимизировать риск гипогликемии. Некоторые авторы предлагают пробно назначать пероральные антидиабетические средства, а затем, при необходимости, переходить к инсулинотерапии [2].

У пациентов с тяжелым истощением обычно в качестве терапии первой линии выбирают инсулинотерапию ввиду анаболических эффектов инсулина, что немаловажно в этой особой подгруппе пациентов. Если гипергликемия легкая и одновременно с ней диагностируется или подозревается сопутствующая резистентность к инсулину, препаратом выбора в отсутствие противопоказаний может быть метформин. Однако лечение метформином может плохо переноситься, поскольку его основные побочные эффекты включают тошноту, дискомфорт в животе, диарею и снижение веса. Следует избегать назначения метформина больным, продолжающим злоупотреблять алкоголем, из-за риска лактатацидоза [32].

Обсуждается возможность назначения других пероральных средств для лечения диабета. Однако было показано, что производные сульфонилмочевины повышают риск тяжелой и продолжительной гипогликемии. Меглитиниды также ассоциируются с повышенным риском гипогликемии. Тиазолидиндионы не следует назначать из-за выраженных побочных эффектов



(переломы костей, задержка жидкости, застойная сердечная недостаточность). Ингибиторы альфа-гликозидазы могут усугублять существующую экзокринную недостаточность. Препараты на основе инкретина имеют высокую частоту выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, кроме того, обсуждается их связь с повышенным риском развития панкреатита [33, 34].

Инсулинотерапия проводится в соответствии с общими рекомендациями по дозировкам инсулина, установленным для сахарного диабета 1-го типа. Возможно использование инсулиновых помп у пациентов, страдающих лабильной формой диабета [2].

При сахарном диабете типа 3с крайне важна адекватная заместительная ферментная терапия, поскольку экзокринная панкреатическая недостаточность ведет к недостаточности питания, истощению и метаболическим осложнениям. Нутритивная недостаточность может влиять на контроль уровня глюкозы, так как приводит к повышенной восприимчивости пациентов к колебаниям ее уровня [35]. Показано, что

улучшение переваривания и всасывания нутриентов под влиянием заместительной ферментной терапии способствует повышению синтеза инкретиннов в слизистой оболочке тонкой кишки, стимулирующих секрецию инсулина [36]. Вместе с тем улучшение усвоения нутриентов, в том числе глюкозы, может способствовать повышению гликемии [37].

В заключение отметим: развитие или усугубление эндо- и экзокринной панкреатической недостаточности – частое следствие хирургических операций на поджелудочной железе. Выраженность этих нарушений связана с исходным состоянием поджелудочной железы, объемом резекции, типом операции и анатомической реконструкции. Они не всегда распознаются вовремя, но имеют грозные клинические последствия, оказывающие влияние на прогноз течения заболевания и качество жизни больного. Опубликованные недавно международные согласительные документы привлекают внимание к данной проблеме, предлагают рекомендации по использованию оптимальных диагностических тестов и определяют принципы лечения. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, Fernández-Cruz L, Frulloni L, González-Sánchez V, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Lluís F, Morera-Ocón F, Martín-Pérez E, Marra-López C, Moya-Herraiz Á, Neoptolemos JP, Pascual I, Pérez-Aisa Á, Pezzilli R, Ramia JM, Sánchez B, Molero X, Ruiz-Montesinos I, Vaquero EC, de-Madaria E. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(6):949–58. doi: 10.1097/SLA.0000000000001732.
2. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/JEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Бордин ДС, Кучерявый ЮА. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога. *Русский медицинский журнал.* 2017;(10):730–7.
4. Козлов ИА, Вишневский ВА, Чжао АВ. Хирургическое лечение осложненного хронического панкреатита. *Высокотехнологическая медицина.* 2017;4(1):43–55.
5. Коротко ГФ. Постпрandiaльная секреция поджелудочной железы. Краснодар; 2017. 132 с.
6. Губергриц НБ, Беляева НВ. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной ассоциации панкреатологов и Корейской панкреатобилиарной ассоциации, Южная Корея, Сеул, 4–7 сентября 2013 г.). *Вестник клуба панкреатологов.* 2014;(1):4–10.
7. Губергриц НБ, Казюлин АН. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь; 2011. 460 с.
8. Tiengo A, Vigili de Kreutzenberg S, Del Prato S. Diabetes in pancreatitis, pancreatectomy and other pancreatic diseases. In: Ghigo E, Porta M, editors. *Diabetes secondary to endocrine and pancreatic disorders.* Front Diabetes. Vol. 22. Basel: Karger; 2014. p. 119–43. doi: 10.1159/000357252.
9. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas.* 2012;41(6):928–33. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823d837d.
10. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, Artigues E, Oviedo M, Trullenque R, Lledó S. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas.* 2004;28(1):65–8.
11. Reddy MS, Singh S, Singh R, Singh K, Singh G. Morphological and functional outcome after pancreatic necrosectomy and lesser sac lavage for necrotizing pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(5):217–20.
12. Hildebrand P, Dudertadt S, Czymek R, Bader FG, Roblick UJ, Bruch HP, Jungbluth T. Different surgical strategies for chronic pancreatitis significantly improve long-term outcome: a comparative single center study. *Eur J Med Res.* 2010;15(8):351–6. doi: 10.1186/2047-783X-15-8-351.
13. Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, Bockhorn M, Izbicki JR. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2013;258(5):815–20. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a655a8.
14. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, Hopt UT. Short-



- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery*. 2012;152(3 Suppl 1):S95–S102. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.016.
15. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Абдулхаков СР, Алексеев СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневич ВБ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Захарова НВ, Загайнов ВЕ, Ивашкин ВТ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Кучерявый ЮА, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ, Бордин ДС. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив*. 2017;(2):105–13. doi: 10.17116/terarkh2017892105-13.
 16. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatology*. 2011;11(6): 535–45. doi: 10.1159/000333308.
 17. Bock EA, Hurtuk MG, Shoup M, Aranha GV. Late complications after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(5):914–9. doi: 10.1007/s11605-011-1805-2.
 18. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIC) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7930–46. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930.
 19. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288(16):813–5. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
 20. Lohr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(2): 79–83. doi: 10.1177/2050640613476500.
 21. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, Magro A, Gabbriellini A, Cabrini G, Moser L, Massella A, Vantini I, Frulloni L. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatology*. 2013;13(1):38–42. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.307.
 22. Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(7):771–4. doi: http://dx.doi.org/10.1080/00365520119999.
 23. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Porsch-Ozcürümez M, Luley C, Sziegoleit A, Kloer HU. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol*. 2003;41(9):903–6. doi: 10.1055/s-2003-41832.
 24. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45(2):241–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000434.
 25. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(4): 288–94. doi: 10.1177/2050640614542496.
 26. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czákó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(7):691–702. doi: 10.1111/apt.12236.
 27. Хатьков ИЕ, Маев ИВ, Бордин ДС, Кучерявый ЮА, Абдулхаков СР, Алексеев СА, Алиева ЭИ, Алиханов РБ, Бакулин ИГ, Барановский АЮ, Белобородова ЕВ, Белоусова ЕА, Буриев ИМ, Быстровская ЕВ, Вертянкин СВ, Винокурова ЛВ, Гальперин ЭИ, Горелов АВ, Гриневич ВБ, Данилов МВ, Дарвин ВВ, Дубцова ЕА, Дюжева ТГ, Егоров ВИ, Ефанов МГ, Захарова НВ, Загайнов ВЕ, Ивашкин ВТ, Израйлов РЕ, Корочанская НВ, Корниенко ЕА, Коробка ВЛ, Коханенко НЮ, Ливзан МА, Лоранская ИД, Никольская КА, Осипенко МФ, Охлобыстин АВ, Пасечников ВД, Плотникова ЕЮ, Полякова СИ, Саблин ОА, Симаненков ВИ, Урсова НИ, Цвиркун ВВ, Цуканов ВВ, Шабунин АВ. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания. *Фарматека*. 2016;(55-16):27–32.
 28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
 29. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
 30. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013;13(4):336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
 31. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S184–90. doi: 10.2337/dc11-s216.
 32. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, Cigolini M, Rigo L, Rossi F, Tasini E, Brunori MP, Di Francesco V, Frulloni L. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 1993;38(3):497–501. doi: https://doi.org/10.1007/BF01316505.
 33. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenson O, Scirica BM, Umez-Eronini A, Im K, Stahre C, Buskila A, Iqbal N, Greenberger N, Lerch MM. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2435–41. doi: 10.2337/dc13-2546.
 34. Lamont BJ, Andrikopoulos S. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology? *J Endocrinol*. 2014;221(1):T43–61. doi: 10.1530/JOE-13-0577.
 35. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wisheart JM, Jones KL, Greville H, Hetzel D, Chapman I, Horowitz M, Rayner CK. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis – effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E851–5. doi: 10.1210/jc.2010-2460.
 36. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311–5. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
 37. 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, Vaquero 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.



References

1. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Domínguez-Muñoz JE, Falconi M, Fernández-Cruz L, Frulloni L, González-Sánchez V, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Lluís F, Morera-Ocón F, Martín-Pérez E, Marra-López C, Moya-Herraiz Á, Neoptolemos JP, Pascual I, Pérez-Aisa Á, Pezzilli R, Ramia JM, Sánchez B, Molero X, Ruiz-Montesinos I, Vaquero EC, de-Madaria E. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(6): 949–58. doi: 10.1097/SLA.0000000000001732.
2. Löhr JM, Domínguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-García J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2): 153–99. doi: 10.1177/2050640616684695.
3. Bordin DS, Kucheryavy YuA. The key points of the pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of gastroenterologist. *Russian Medical Journal.* 2017;10(10):730–7. Russian.
4. Kozlov IA, Vishnevsky VA, Chzhao AV. Surgical treatment of complicated chronic pancreatitis. *Hi-technology medicine.* 2017;4(1):43–55. Russian.
5. Korot'ko GF. Postprandial pancreatic secretion. *Krasnodar;* 2017. 132 p. Russian.
6. Gubergrits NB, Belyaeva NV. The news of the world pancreatology (based on the materials of the joint meeting of the International Association of Pancreatology and the Korean Pancreatobiliary Association. South Korea, Seoul, September 4–7, 2013). *Herald of Pancreatic Club (Ukraine).* 2014;1(1):4–10. Russian.
7. Gubergrits NB, Kazyulin AN. *Metabolic pancreatology. Donetsk: Lebed';* 2011. 460 p. Russian.
8. Tiengo A, Vigili de Kreutzenberg S, Del Prato S. Diabetes in pancreatitis, pancreatotomy and other pancreatic diseases. In: Ghigo E, Porta M, editors. *Diabetes secondary to endocrine and pancreatic disorders.* Front Diabetes. Vol. 22. Basel: Karger; 2014. p. 119–43. doi: 10.1159/000357252.
9. Yuasa Y, Murakami Y, Nakamura H, Uemura K, Ohge H, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Hiyama E, Sueda T. Histological loss of pancreatic exocrine cells correlates with pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. *Pancreas.* 2012;41(6):928–33. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823d837d.
10. Sabater L, Pareja E, Aparisi L, Calvete J, Camps B, Sastre J, Artigues E, Oviedo M, Trullenque R, Lledó S. Pancreatic function after severe acute biliary pancreatitis: the role of necrosectomy. *Pancreas.* 2004;28(1):65–8.
11. Reddy MS, Singh S, Singh R, Singh K, Singh G. Morphological and functional outcome after pancreatic necrosectomy and lesser sac lavage for necrotizing pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(5):217–20.
12. Hildebrand P, Dudertadt S, Czymek R, Bader FG, Roblick UJ, Bruch HP, Jungbluth T. Different surgical strategies for chronic pancreatitis significantly improve long-term outcome: a comparative single center study. *Eur J Med Res.* 2010;15(8):351–6. doi: 10.1186/2047-783X-15-8-351.
13. Bachmann K, Tomkoetter L, Kutup A, Erbes J, Vashist Y, Mann O, Bockhorn M, Izbicki JR. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2013;258(5):815–20. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a655a8.
14. Keck T, Adam U, Makowiec F, Riediger H, Wellner U, Tittelbach-Helmrich D, Hopt UT. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis: a prospective, randomized study. *Surgery.* 2012;152(3 Suppl 1):S95–S102. doi: 10.1016/j.surg.2012.05.016.
15. Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Bakulin IG, Baranovsky AYU, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Byistrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zakharova NV, Zagainov VE, Ivashkin VT, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NYu, Kucheryavyi YuA, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenkova VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV, Bordin DS. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Terapevticheskij arkhiv.* 2017;89(2):105–13. Russian. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113.
16. Halloran CM, Cox TF, Chauhan S, Raraty MG, Sutton R, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Partial pancreatic resection for pancreatic malignancy is associated with sustained pancreatic exocrine failure and reduced quality of life: a prospective study. *Pancreatol.* 2011;11(6): 535–45. doi: 10.1159/000333308.
17. Bock EA, Hurtuk MG, Shoup M, Aranha GV. Late complications after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(5):914–9. doi: 10.1007/s11605-011-1805-2.
18. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, Balzano G, Cantore M, Delle Fave G, Falconi M; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7930–46. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7930.
19. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288(16):813–5. doi: 10.1056/NEJM197304192881603.
20. Löhr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(2): 79–83. doi: 10.1177/2050640613476500.
21. Benini L, Amodio A, Campagnola P, Agugiaro F, Cristofori C, Micciolo R, Magro A, Gabbriellini A, Cabrini G, Moser L, Massella A, Vantini I, Frulloni L. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatol.* 2013;13(1):38–42. doi: 10.1016/j.pan.2012.11.307.
22. Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(7):771–4. doi: http://dx.doi.org/10.1080/00365520119999.
23. Hardt PD, Hauenschield A, Nalop J, Marzeion AM, Porsch-Ozürümez M, Luley C, Sziegoleit A, Kloer HU. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Z Gastroenterol.* 2003;41(9):903–6. doi: 10.1055/s-2003-41832.
24. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2016;45(2):241–7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000434.
25. Keller J, Meier V, Wolfram KU, Rosien U, Layer P. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(4): 288–94. doi: 10.1177/2050640614542496.
26. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czákó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap A, Varga M, Friess H. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(7):691–702. doi: 10.1111/apt.12236.



27. Khatkov IE, Mayev IV, Bordin DS, Kucheryavy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, Bakulin IG, Baranovsky AYu, Beloborodova EV, Belousova EA, Buriev IM, Bystrovskaya EV, Vertyankin SV, Vinokurova LV, Galperin EI, Gorelov AV, Grinevich VB, Danilov MV, Darvin VV, Dubtsova EA, Dyuzheva TG, Egorov VI, Efanov MG, Zakharova NV, Zagaynov VE, Ivashkin VT, Izrailov RE, Korochanskaya NV, Kornienko EA, Korobka VL, Kokhanenko NYu, Livzan MA, Loranskaya ID, Nikolskaya KA, Osipenko MF, Okhlobystin AV, Pasechnikov VD, Plotnikova EYu, Polyakova SI, Sablin OA, Simanenko VI, Ursova NI, Tsvirkun VV, Tsukanov VV, Shabunin AV. "Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis": focus on nutritional status and problems of nutrition. *Pharmateca*. 2016;(55-16):27–32. Russian.
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.
29. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):338–42. doi: 10.1002/dmrr.2260.
30. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, Brand R, Frulloni L, Anderson MA, Whitcomb DC; PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336–42. doi: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
31. Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S184–90. doi: 10.2337/dc11-s216.
32. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, Cigolini M, Rigo L, Rossi F, Tasini E, Brunori MP, Di Francesco V, Frulloni L. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 1993;38(3):497–501. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01316505>.
33. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez-Eronini A, Im K, Stahre C, Buskila A, Iqbal N, Greenberger N, Lerch MM. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2435–41. doi: 10.2337/dc13-2546.
34. Lamont BJ, Andrikopoulos S. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology? *J Endocrinol*. 2014;221(1):T43–61. doi: 10.1530/JOE-13-0577.
35. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wisheart JM, Jones KL, Greville H, Hetzel D, Chapman I, Horowitz M, Rayner CK. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis – effects of pancreatic enzyme supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E851–5. doi: 10.1210/jc.2010.2460.
36. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:311–5. doi: 10.2147/DMSO.S99701.
37. 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, 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.

Functional pancreatic insufficiency after surgical treatment in the light of the latest international recommendations

Bordin D.S.^{1,2} • Dubtsova E.A.¹ • Vinokurova L.V.¹ • Kolbasnikov S.V.² • Nikolskaya K.A.¹ • Banifatov P.V.¹

Exocrine and endocrine insufficiencies are frequent complications of surgical treatment for pancreatic diseases. The presence and extent of the insufficiency depend on the underlying disorder, type of surgical procedure, extent of pancreatic resection, and anatomical reconstruction. Increased surgical activity determines the importance of the evidence-based guidelines for management of patients after pancreatic surgery. The article presents an overview of international Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency after Pancreatic Surgery (2016) and United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU, 2017).

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, pancreatic surgery, evidence-based guidelines

For citation: Bordin DS, Dubtsova EA, Vinokurova LV, Kolbasnikov SV, Nikolskaya KA, Banifatov PV. Functional pancreatic insufficiency after surgical treatment in the light of the latest international recommendations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):358–65. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-358-365.

Received 16 July 2017;
Accepted 1 August 2017

Bordin Dmitry S. – MD, PhD, Head of Division of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract¹, Professor of Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies², 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

Dubtsova Elena A. – MD, PhD, Head of Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹

Vinokurova Lyudmila V. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹

Kolbasnikov Sergey V. – MD, PhD, Professor, Head of Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²

Nikolskaya Karina A. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pancreatic and Biliary Tract Pathology¹

Banifatov Petr V. – MD, PhD, Doctor of Ultrasonic Diagnostics¹

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

² Tver State Medical University; 4 Sovetskaya ul., Tver, 170100, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени

Винницкая Е.В.¹ • Сандлер Ю.Г.¹ • Кейян В.А.¹ • Хайменова Т.Ю.¹ • Орлова Е.А.¹ • Полухина А.В.¹ • Гендриксон Л.Н.¹

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии¹
✉ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (909) 905 90 42.
E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Кейян Виталия Александровна – науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая отделением хронических заболеваний печени¹

Орлова Елизавета Андреевна – врач-ординатор, отделение хронических заболеваний печени¹

Полухина Анастасия Владимировна – науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Гендриксон Лариса Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., научно-исследовательский отдел гепатологии¹

Кожный зуд может быть доминирующим симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно при холестазах, и существенно влиять на качество жизни. Управление зудом при холестатических заболеваниях печени остается сложной медицинской проблемой. В обзорной статье рассматриваются звенья патогенеза кожного зуда при холестатических заболеваниях печени, в частности роль желчных кислот, эндогенных опиоидов, серотонина, гистамина. Есть новые данные о ключевых патофизиологических элементах: нейрону активной лизофосфатидной кислоте и ауготаксине, ферменте, образующем лизофосфатидную кислоту, активность которого в сыворотке коррелирует с интенсивностью зуда. Исходя из патогенеза, варианты лечения пациентов включают в себя анионообменную смолу холестирамин, урсодезоксихолевую кислоту, агонисты рифампицина, антагонисты опиоидов налтрексон и сертралин, ингибирующие обратный захват серотонина. Эти препараты рекомендуется использовать как поэтапный

терапевтический алгоритм. Пациенты, не отвечающие на данные схемы, могут быть кандидатами на такие варианты лечения, как диализ альбумина, плазмаферез, фототерапию ультрафиолетовыми лучами спектра Б, или нуждаться в применении других индивидуальных подходов. Возможно, новые знания о патогенезе зуда приведут к разработке новых препаратов при холестатическом зуде.

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, кожный зуд, холестирамин, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Винницкая ЕВ, Сандлер ЮГ, Кейян ВА, Хайменова ТЮ, Орлова ЕА, Полухина АВ, Гендриксон ЛН. Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):366–76. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-366-376.

Поступила 16.07.2017;
принята к публикации 01.08.2017

¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Кожный зуд – не частый, но тяжелый и крайне мучительный симптом, осложняющий течение холестатических заболеваний печени. Он отрицательно влияет на качество жизни, приводит к нарушению ночного сна, повышенной утомляемости в дневное время, а в тяжелых случаях даже к депрессии

и суициду [1]. Наиболее часто зуд локализуется на конечностях – ладонях и подошвах [2], подчиняется циркадному ритму, усиливается в вечерние и ночные часы, часто при согревании тела [3].

Хорошо известно, что кожный зуд не является патогномичным симптомом для холестатических заболеваний печени и может сопровождать



целый ряд системных заболеваний, например, почечную недостаточность, болезни крови, злокачественные новообразования и др. Неврологи выделяют пруритоцептивный, невропатический, нейрогенный, психогенный зуд (как вариант психотического расстройства) [4].

Поскольку холестатические болезни печени – первичный склерозирующий холангит или первичный билиарный холангит – в течение многих лет могут протекать бессимптомно, частота кожного зуда при этих состояниях изучена недостаточно.

В настоящее время не существует единственной теории, исчерпывающе объясняющей патогенез этого симптома. Условно выделяют периферические и центральные механизмы кожного зуда. Применительно к заболеваниям печени, сопровождающимся кожным зудом, предложено несколько основных гипотез, в том числе включающих избыточное накопление желчных кислот и увеличение возбуждения опиоидных рецепторов [5].

Кожный зуд передается преимущественно по безмиелиновым, медленно проводящим С-волокам в центральную нервную систему. Ноцицепторы – свободные нервные окончания безмиелиновых нервных волокон, располагающиеся на границе эпидермиса и дермы, возбуждаются либо непосредственно пруритогенами, либо опосредованно путем высвобождения различных медиаторов. При холестазах пруритогены – гистамин, желчные кислоты и их метаболиты, лизофосфатидная кислота и цитокины – воздействуют на рецепторы, а сигналы раздражения передаются С-волоками в кору головного мозга.

Гипотеза пруритогенного действия желчных кислот, согласно которой причиной кожного зуда считают отложение желчных кислот в эпидермисе при повышении их содержания в крови в условиях холестаза, была выдвинута еще в середине прошлого века. Она основывается на данных экспериментальных исследований, показавших, что введение желчных кислот под кожу приводит к появлению кожного зуда [6], а прием ионообменных смол, удаляющих желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции, – к его уменьшению. Клинические наблюдения также демонстрируют снижение интенсивности кожного зуда при уменьшении количества желчных кислот в поверхностных слоях кожи у пациентов с холестазом, но у некоторых авторов вызывает сомнение достоверность используемых для определения этого методов [7]. Ряд других

исследований подтверждает возможность индукции и усиления кожного зуда в результате приема желчных кислот [6, 8]. Однако с позиций этой гипотезы трудно объяснить следующие наблюдения:

- снижение интенсивности кожного зуда несмотря на продолжающийся холестаз и наличие высокого уровня желчных кислот в плазме [9];
- отсутствие зуда у многих пациентов с высоким холестазом [10];
- недостаточность корреляции между концентрацией желчных кислот в коже пациентов с хроническим холестазом и интенсивностью кожного зуда в большинстве исследований [11].

Тем не менее применение секвестрантов желчных кислот остается одним из наиболее широко распространенных методов терапии.

Недавние исследования показывают, что аутоаксин, фермент, который превращает лизофосфатидилхолин в лизофосфатидную кислоту, является потенциальным медиатором холестатического зуда [10]. Избыточное образование лизофосфатидной кислоты вблизи немиелинизированных нервных окончаний потенцирует проведение импульсов по нервным волокнам и коррелирует с зудом [12]. Активность аутоаксина в сыворотке особенно повышается у пациентов с холестатическим зудом и тесно коррелирует с эффективностью терапевтических вмешательств [13]. Это позволяет рассматривать аутоаксин в качестве потенциальной мишени при лечении зуда у пациентов с холестатическим заболеванием печени [10].

Центральная нервная система также вовлечена в патогенез кожного зуда. В связи с этим заслуживает интерес теория эндогенных опиоидов.

Опиоидная теория – патогенетическая концепция, опирающаяся на влияние опиоидэргической системы на кожный зуд.

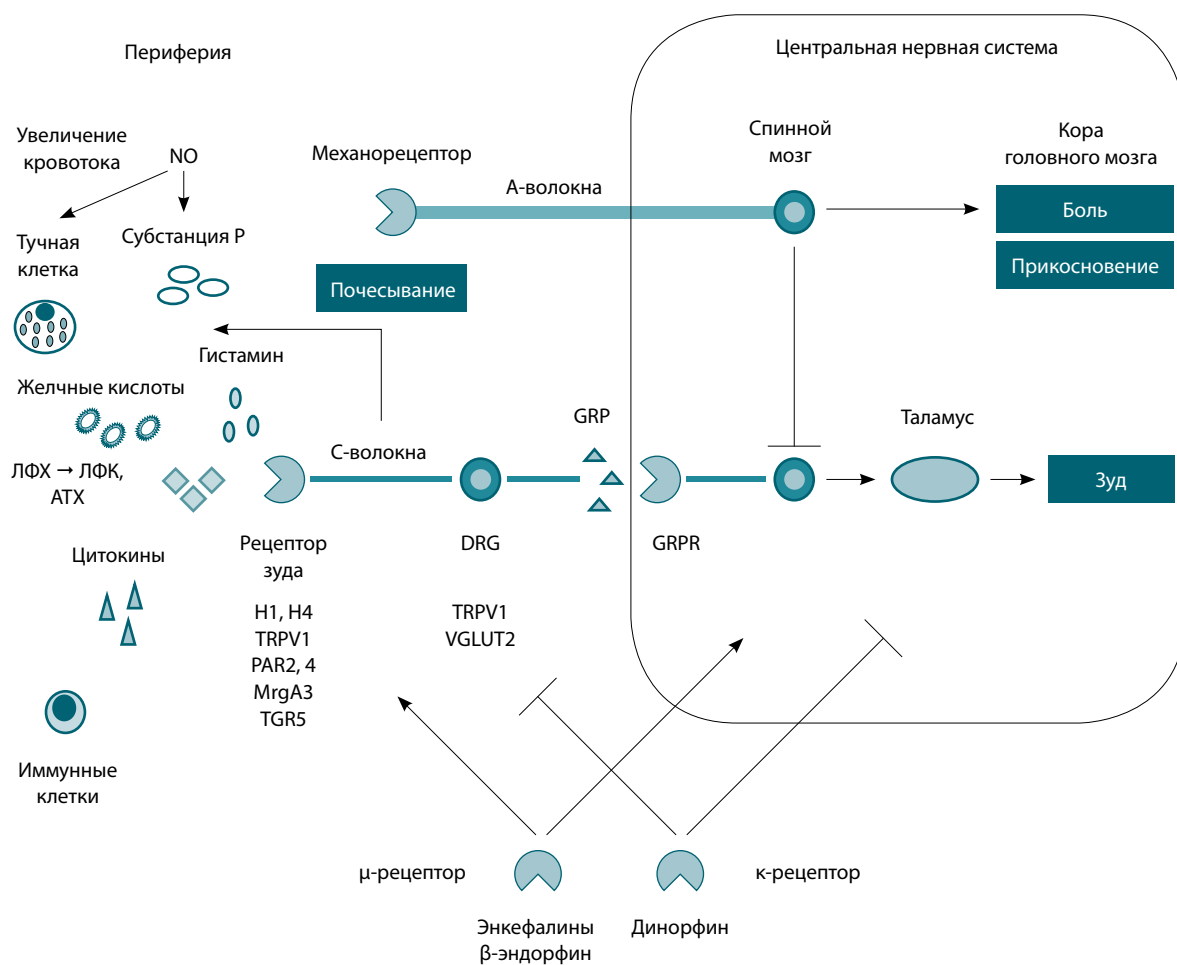
Доказано, что назначение опиатов с агонистической активностью к опиоидным μ -рецепторам, таких как морфин, может вызывать кожный зуд у здоровых людей, предположительно за счет центрального действия [14]. Получены данные, указывающие на повышение эндогенного уровня опиатов у пациентов с хроническими заболеваниями печени [15], и целый ряд исследований продемонстрировал уменьшение холестатического кожного зуда у пациентов, получающих лечение антагонистами опиоидных рецепторов [16]. Например, антагонист μ -опиоидных рецепторов налоксон тормозит морфин-индуцированный зуд [17] и подавляет зуд у пациентов с хроническим холестазом [18].

Печень играет важную роль в выведении из организма производных опиоидных пептидов [19]. Было показано, что плазменная концентрация агонистов μ -опиоидных рецепторов метионин-энкефалина и β -эндорфина повышалась у пациентов с циррозом при нарастании асцита за счет уменьшения их выведения печенью [19, 20]. Эти данные свидетельствуют о важной роли μ -опиоидных рецепторов в возбуждении ощущения зуда у больных с заболеваниями печени [21].

Схема путей передачи распространения, или трансмиссии, кожного зуда при холестазах изображена на рисунке [22].

Лечение кожного зуда при холестазах

В соответствии с документами, разработанными Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), в лечение больных первичным билиарным холангитом и первичным склерозирующим холангитом с кожным зудом следует включать применение увлажняющих и охлаждающих мазей, пациентам рекомендовать максимальное обрезание ногтей, для того чтобы избежать расчесывания кожных покровов в ночное время и вторичного инфицирования [23].



Механизм трансмиссии кожного зуда в условиях холестаза (Источник – [22]). Пруритогены, такие как гистамин, желчные кислоты и их метаболиты, лизофосфатидная кислота и цитокины, воздействуют на рецепторы зуда. Сигнал зуда передается по нервным волокнам типа С в кору головного мозга. В центральной нервной системе и в периферических нервных окончаниях экспрессируются μ -опиоидные рецепторы, проводящие кожный зуд, и κ -опиоидные рецепторы, блокирующие восприятие зуда. Сигналы, генерируемые механическими раздражителями, конкурируют с сигналами, передающими кожный зуд. При почесывании С-волокна начинают выделять субстанцию P, которая действует как пруритоген. NO – оксид азота; ЛФХ – лизофосфатидилхолин; АТХ – аутоаксин; ЛФК – лизофосфатидная кислота; GRP – гастрин-рилизинг пептид; GRPR – рецептор к гастрин-рилизинг пептиду; TRPV1 – ванилоидный (капсаициновый) рецептор 1; PAR – рецептор, активируемый протеазами; MrgA3 – Mrg подтип A3; TGR5 – G-белок-связанные мембранные рецепторы желчных кислот; VGLUT2 – везикулярный транспортер глутамата 2; DRG – задняя группа дыхательных нейронов продолговатого мозга



Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – признанный препарат для лечения первичного билиарного холангита и первичного склерозирующего холангита [24]. Применение УДХК, особенно у больных первичным билиарным холангитом, способствует клиническому и гистологическому улучшению. Однако в нескольких клинических исследованиях доказана ее неэффективность в купировании холестатического зуда при холестатических болезнях печени [25, 26]. Изучается действие новых препаратов, в частности 24-норурсодезоксихолевой кислоты, характеризующейся высоким профилем безопасности [27]. В настоящее время проходит II фаза рандомизированного плацебоконтролируемого исследования 24-норурсодезоксихолевой кислоты при первичном склерозирующем холангите, планируется международное исследование III фазы. Полученные на данный момент результаты не выявили влияния препарата на кожный зуд по сравнению с плацебо [28].

Лекарственная терапия холестатического кожного зуда включает следующие основные направления [29]:

- выведение пруритогенов с помощью холестирамина;
- воздействие на метаболизм пруритогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты;
- воздействие на опиоидные рецепторы;
- абсорбцию, плазмаферез и экстракорпоральный альбуминовый диализ для удаления потенциальных пруритогенов.

Анализ данных литературы указывает на отсутствие строгой доказательной базы для препаратов, используемых для купирования кожного зуда. При синдроме холестаза традиционно описывается применение холестирамина, рифампицина, налтрексона и сертралина. Из них только для холестирамина зарегистрировано показание к применению при кожном зуде при холестазе [30].

Выведение пруритогенов с применением холестирамина

Холестирамин – неабсорбируемая анионообменная смола – был первоначально одобрен для лечения гиперхолестеринемии. Идея применения ионообменных смол для лечения кожного зуда при холестазе основывается на их свойстве связывать желчные кислоты (возможно, и другие пруритогены), образуя невсасываемые в кишечнике комплексы и увеличивая их экскрецию с фекальными массами. Холестирамин применяется как

препарат 1-й линии для лечения холестатического кожного зуда уже на протяжении пяти десятилетий и рекомендуется как метод выбора [30]. Его эффективность изучалась в рандомизированных исследованиях с небольшим количеством пациентов [31]. Поскольку больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследований не проводилось, уровень доказательности составляет II-2/B [23].

Холестирамин применяется в дозе 4–16 г/сут по 4 г за 30 минут до и после завтрака, при увеличении дозы – по 4 г перед обедом и ужином. Поддерживающая доза обычно составляет 12 г в сутки. Несмотря на хорошую переносимость, холестирамин имеет несколько побочных эффектов, включая неприятный вкус, способность вызывать мальабсорбцию, запоры, анорексию и дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта [32]. Препарат также снижает усвоение витаминов А, D, Е, К.

В период лечения холестирамином рекомендуется увеличение объема потребляемой жидкости, контроль концентрации холестерина, тиреотропного гормона, протромбина, фолиевой кислоты. При гипопротромбинемии вводят витамин К, при снижении концентрации фолиевой кислоты – препарат фолиевой кислоты.

Важное значение имеет способность холестирамина нарушать всасывание из желудочно-кишечного тракта лекарственных препаратов: прямых антикоагулянтов, тиазидов, тироксина, дигоксина и других. Кроме того, холестирамин снижает концентрацию активного метаболита мофетила – микофенолата. Указанные лекарственные средства рекомендуется применять через 4–6 часов после приема холестирамина.

Воздействие на метаболизм пруритогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты
Механизм влияния рифампицина опосредованно связан с ядерным X-рецептором прегнана (PXR) – неотъемлемым компонентом защитного механизма при химическом повреждении организма [33]. Рифампицин активирует PXR, который, в свою очередь, инициирует экспрессию энзима CYP3A4, стимулирующего интенсивность метаболизма токсинов и медикаментов. CYP3A4 – преобладающий в печени человека P450-энзим. Он отвечает за окисление большинства субстратов, включая стероидный катаболизм и метаболизм инородных соединений. Желчные кислоты обладают высокой токсичностью, а активация CYP3A4 стимулирует ее снижение при холестазе [34]. Сегодня CYP3A4 считается наиболее

важным ферментом в детоксикации желчных кислот. Клинически важно снизить активность факторов, ингибирующих CYP3A4, и использовать активаторы CYP3A4 для максимизации его активности по уменьшению токсичности желчных кислот. Повышение уровня энзимов CYP3A4 позволяет гидролизировать их в менее токсичные формы, что облегчает их выведение из клеток печени. Метаанализ пяти проспективных рандомизированных контролируемых исследований показал, что рифампицин, PXR-агонист, обычно используемый для лечения микобактериальной инфекции, оказался эффективным при лечении хронического холестатического зуда [35].

Рифампицин считается безопасным препаратом при кратковременном, но не долговременном применении. При его использовании для лечения хронического зуда у 13% пациентов через несколько недель и даже месяцев после лечения были отмечены явления токсического поражения печени [36]. Побочные эффекты, которые могут привести к прекращению терапии, включают тошноту, потерю аппетита, гемолитическую анемию, почечную недостаточность и тромбоцитопению [35, 37]. Основной проблемой использования рифампицина в лечении холестаза остается гепатотоксичность, которую можно преодолеть лишь путем разработки новых производных, изменяя химическую структуру препарата, или с помощью поиска других индукторов, активирующих PXR.

Препарат назначают в дозе 150–300 мг внутрь в 2 приема. Необходим тщательный контроль картины крови и функциональных проб печени во время приема рифампицина при холестатическом зуде. Назначение в течение более 2 недель не рекомендуется [12].

Воздействие на опиоидные рецепторы *Эффективность антагонистов μ -опиоидных рецепторов*

Альтернативным вариантом лечения кожного зуда считается применение опиат-антагонистов: налоксона и налтрексона.

Проспективные плацебоконтролируемые исследования показали эффективность антагонистов μ -опиоидных рецепторов в лечении холестатического кожного зуда, в частности работы N.V. Vergasa и соавт. подтвердили влияние опиатного антагониста налоксона в режиме непрерывной инфузии на снижение интенсивности неукротимого кожного зуда (0,2 мкг/кг/мин) с предварительным болюсным введением 0,4 мг [18, 38]. Пациентам с резистентным неукротимым

кожным зудом показано парентеральное введение налоксона в условиях стационара с последующим переводом на пероральный прием. В случае далеко зашедших хронических заболеваний печени авторы рекомендуют введение опиоидных антагонистов в очень низких дозах (0,002 мкг/кг/мин) путем непрерывной инфузии, постепенно увеличивая дозу до 0,8 мкг/кг/мин в зависимости от ответа с последующим переходом на пероральный прием налтрексона в минимальной дозе [39, 40]. Метаболиты налтрексона кумулируются в печени, что требует снижения дозы. Окончательная пероральная доза препаратов подбирается индивидуально.

Противопоказаниями для назначения налтрексона считаются острое повреждение печени и тяжелая печеночная недостаточность. Опиоидные антагонисты противопоказаны пациентам с наркотической зависимостью и тем, кто уже принимает опиоидные препараты [41].

Возможности применения агонистов к-опиоидных рецепторов

Получены новые данные о применении в Японии агониста к-опиоидных рецепторов препарата нарфулафин. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало его эффективность в малых дозах (2,5 или 5 мкг/сут) для купирования рефрактерного кожного зуда при хронических заболеваниях печени [42]. Нарфулафин метаболизируется преимущественно изоферментами системы цитохрома P450 [43]. Не только препарат, но и его основные метаболиты не проявили признаков токсичности [44].

Ингибиторы обратного захвата серотонина Сертралин характеризуется антидепрессивным фармакологическим действием. Этот селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI) незначительно влияет на обратный захват норадреналина и дофамина, относится к препаратам 4-й линии при лечении холестатического кожного зуда.

При его «первом прохождении» через печень образует активный метаболит – N-десметилсертралин, который (как и сертралин) подвергается интенсивной биотрансформации при участии изофермента 3A4 цитохрома P450 (дезаминируется, гидроксيليруется) и конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Экскретируется в равной степени (40–45%) с мочой и калом, причем 12–14% в неизменном виде. В рандомизированном исследовании на небольшой группе пациентов сертралин продемонстрировал умеренный



Приоритетное применение препаратов при лечении холестатического кожного зуда (Источник [22])

Линия терапии	Препарат	Побочные эффекты	Дозы применения	Уровень доказательной базы
1-я линия	Холестирамин	Нарушение всасывания питательных веществ и витаминов	4–16 г/сут до и после завтрака	II–2/B
2-я линия	Рифампицин	Гепатотоксичность	150–300 мг/сут	I–2/A
3-я линия	Налтрексон	Гепатотоксичность	50 мг/сут	I–2/B
4-я линия	Сертралин	Гепатотоксичность, нефротоксичность	75–100 мг/сут	II–2/C
5-я линия	Индивидуальный подход, возможность эксперимента			

противозудный эффект и хорошую переносимость в дозе 75–100 мг/сут [45].

В связи с тем, что сертралин в значительной степени метаболизируется в печени, за пациентами с продвинутой стадией заболеваний печени требуется тщательное наблюдение с возможным снижением кратности приема или дозы препарата. Кроме того, при назначении лечения необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия [12].

Основные направления лечения кожного зуда, дозы препаратов и противопоказания отражены в таблице.

Индивидуальный подход, возможность эксперимента

EASL рекомендует в отсутствие эффекта от стандартной терапии практиковать индивидуальный подход [23].

В литературе описывается опыт применения плазмафереза [46], альбуминового диализа с использованием молекулярно-абсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) [47], плазменной сепарации и поглощения анионов [48], ультрафиолетовой фототерапии [49], назо-билиарного дренирования [50] и таких хирургических вмешательств, как частичное отведение желчи. Доказательной базы эффективности этих подходов нет, что свидетельствует о необходимости проведения исследований до стандартного использования данных методов.

Сложность патогенеза кожного зуда при хронических холестатических заболеваниях печени, обусловленная вовлечением центральных и периферических его патогенетических механизмов, определяет недостаточность современных методов лечения холестатического зуда, требует

разработки дополнительных, более эффективных медикаментозных средств.

Клинический пример

Пациентка К., 46 лет, обратилась с жалобами на выраженный кожный зуд, общую слабость, потерю массы тела, снижение аппетита.

Из анамнеза известно, что на протяжении двух лет ее беспокоит кожный зуд. При обследовании по месту жительства в анализах крови отмечался минимальный синдром цитолиза (уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) превышает референсные значения почти вдвое) и выраженный холестаз (уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) выше референсных значений в 5,5 раза, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) – в 15). Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены. Детально не обследовалась. Врачом поликлиники назначен препарат УДХК в дозировке 750 мг/сут, на фоне приема которого через 4 недели уровень ЩФ снижен до 4,2 нормы, АЛТ – до 5,2 нормы. Продолжал беспокоить выраженный кожный зуд. При госпитализации в отделение заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова сохранялся умеренный синдром цитолиза (АЛТ – 4,7 нормы, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) – 3,5 нормы), синдром холестаза (ГГТП – 18,4 нормы, ЩФ – 5,6 нормы, общий билирубин – 2,7 нормы, прямая фракция билирубина – 6,4 нормы, холестерин – 1,7 нормы), признаков гепатодепрессии не выявлено (альбумин, протромбин – без отклонений от нормы), отмечена умеренная гипергаммаглобулинемия (иммуноглобулины класса G – 1,4 нормы; иммуноглобулин G4 не повышен).

При исследовании аутоиммунных маркеров выявлены антинуклеарные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (SMA). Других аутоантител, в том числе антимитохондриальных (AMA-M2) и перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических

антител (pANCA), не обнаружено. По данным ультразвукового исследования холедох не расширен, до 4 мм, стенки не уплотнены, патологических включений не обнаружено.

От проведения пункционной биопсии печени пациентка категорически отказалась. На фоне проводимой терапии (УДХК 1250 мг/сут, адеметионин внутривенно 800 мг/сут) наблюдалась тенденция к снижению показателей цитолиза и холестаза (АЛТ до 2,8 и АСТ до 2 норм, ГГТП до 11,2 нормы, ЩФ – 5,2 нормы), однако выраженный зуд кожи сохранялся. К терапии добавлен холестирамин в дозе 16 г в сутки. С рекомендациями продолжить данную терапию пациентка выписана из стационара под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с диагнозом первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита.

Через 6 месяцев последовала повторная госпитализация в отделение заболеваний печени. Доминирующим симптомом в жалобах пациентки оставался выраженный кожный зуд. Отмечались множественные следы расчесов и гиперпигментация. Получено согласие на проведение пункционной биопсии печени. Однако при обследовании, по данным ультразвукового исследования, выявлены признаки билиарной гипертензии, что является противопоказанием для выполнения пункционной биопсии. Было заподозрено наличие у пациентки первичного склерозирующего холангита. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография показала: у больной в обеих долях справа и слева сегментарные, субсегментарные и терминальные внутрипеченочные желчные протоки умеренно расширены, контуры их четкие, ровные, диаметром от 1,5 до 3 мм. Долевые протоки визуализируются четко, стенки утолщены, деформированы, шириной до 4–5 мм справа и слева, контуры их неровные, местами прерывистые, сигнал от желчи в этой зоне неоднородный. Внутрипеченочные желчные протоки слева представляются более видоизмененными, структура их деформирована, контуры неровные, стенки утолщены. Общий печеночный проток и холедох не визуализируются. Заключение: магнитно-резонансная картина наиболее соответствует первичному склерозирующему холангиту.

По данным фиброэластометрии печени эластичность печени 11,6 кПа, что соответствует стадии фиброза F3 по шкале METAVIR. На основании проведенных обследований установлен клинический диагноз «синдром аутоиммунного перекреста: аутоиммунный гепатит 1-го типа/первичный склерозирующий холангит. Стадия фиброза F3 по шкале METAVIR».

Учитывая наличие выраженного фиброза, аутоиммунного гепатита, принято решение о назначении иммуносупрессивной терапии. Исходя из имеющихся

данных – впервые выявленного аутоиммунного гепатита, умеренной биохимической активности (АЛТ и АСТ 3,5 нормы, иммуноглобулин G – 1,4 нормы), отсутствия цирроза печени – пациентке назначено лечение с применением топического стероида будесонида в дозе 9 мг/сут и азатиоприна 50 мг/сут, с последующим увеличением до 100 мг/сут, на фоне продолжающегося приема УДХК 1250 мг/сут. Через 1 месяц от начала терапии кожный зуд полностью купирован. В следующие 6 месяцев пациентка получала данную схему терапии непрерывно.

При очередной госпитализации через 6 месяцев проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, показавшее эхо-признаки умеренной внутрипеченочной билиарной гипертензии, выраженных диффузных, очагово-неоднородных изменений печени. Выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография, по данным которой наблюдалась картина, характерная для первичного склерозирующего холангита без какой-либо динамики. На фоне проводимой терапии достигнут регресс кожного зуда, нормализация массы тела, купирование астенического синдрома, лабораторно отмечена нормализация маркеров цитолиза (АЛТ – 17,3 Ед/л; АСТ – 22,3 Ед/л), положительная динамика маркеров синдрома холестаза (общий билирубин – 9,1 мкмоль/л, ГГТП – 2 нормы, ЩФ – 1,5 нормы). По данным фиброэластометрии печени от 03.2017 эластичность печени – 6,6 кПа, что соответствует стадии фиброза F1 по шкале METAVIR.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что кожный зуд может быть наиболее тяжелым и порой доминирующим симптомом у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Отсутствие эффекта от применения классических методов купирования кожного зуда заставляет искать другие подходы к терапии.

Перспективы лечения кожного зуда при холестазе

Исходя из теории триггерного действия желчных кислот, большой интерес представляет открытие пептида, играющего ключевую роль в их энтеро-гепатической циркуляции. Это так называемый кишечный транспортер желчных кислот (*англ.* ileal bile acid transporter – IBAT), который также известен как «апикальный натрийзависимый желчный транспортер». Этот протеин, преимущественно локализующийся в терминальном отделе тонкой кишки, служит главным посредником захвата конъюгированных желчных кислот, обеспечивая их возврат в печень через воротную вену, тем самым осуществляя энтеро-гепатическую циркуляцию [51]. Открытие этого пептида



привело к появлению нового класса препаратов, ингибирующих его действие, что приводит к снижению концентрации желчных кислот в системной циркуляции и уменьшению кожного зуда [52]. В этом направлении проводятся клинические испытания.

Доказано, что безафибрат в качестве агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, обладает противовоспалительным, антихолестатическим [53, 54] и антифибротическим [55] свойствами. Существуют эмпирические данные, подтверждающие его противозудный эффект. Предполагается, что безопасность длительного применения безафibrата при

хорошей эффективности может в перспективе дать возможность применять его в ряду препаратов первой линии при холестатическом кожном зуде.

Заключение

Патофизиологические механизмы зуда многогранны, и применение препаратов в соответствии со ступенчатыми алгоритмами и рекомендациями не всегда приводит к регрессу кожного зуда. В таком случае решить проблему кожного зуда может клиническое суждение врача и индивидуальный или персонифицированный подход к пациенту. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Mells GF, Pellis G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE; UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology*. 2013;58(1):273–83. doi: 10.1002/hep.26365.
- Zein CO, Lindor KD. Latest and emerging therapies for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(1):13–22. doi: 10.1007/s11894-009-0079-2.
- Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(4):643–55. doi: 10.1053/bega.2000.0109.
- Штульман ДР, Левин ОС. Неврология: справочник практического врача. 6-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 1024 с.
- Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. *Hepatology*. 1990;11(5):884–7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
- Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. *Br Med J*. 1974;4(5946):693–5.
- Schoenfield LJ, Sjövall J, Perman E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. *Nature (Lond.)*. 1967;213:93–4.
- Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. *Arch Dermatol*. 1974;109(5):678–81. doi: 10.1001/archderm.1974.01630050024005.
- Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1972;13(3):201–6. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.13.3.201.
- Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*. 2010;139(3):1008–18, 1018.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.009.
- Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J Hepatol*. 2005;43(6):1078–88. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.004.
- Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(7):1150–8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07109.x.
- Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012;56(4):1391–400. doi: 10.1002/hep.25748.
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*. 1988;33(2):149–60.
- Bergasa NV. Treatment of the pruritus of cholestasis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2004;7(6):501–8. doi: https://doi.org/10.1007/s11938-004-0009-1.
- Thornton JR, Losowsky MS. Methionine enkephalin is increased in plasma in acute liver disease and is present in bile and urine. *J Hepatol*. 1989;8(1):53–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(89)90161-X.
- Bernstein JE, Swift RM, Soltani K, Lorincz AL. Antipruritic effect of an opiate antagonist, naloxone hydrochloride. *J Invest Dermatol*. 1982;78(1):82–3. doi: http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12497974.
- Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, Korenman JC, Park Y, Hoofnagle JH, Jones EA. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;102(2):544–9.
- Thornton JR, Losowsky MS. Plasma beta endorphin in cirrhosis and renal failure. *Gut*. 1991;32(3):306–8. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.32.3.306.
- Thornton JR, Dean H, Losowsky MS. Is ascites caused by impaired hepatic inactivation of blood borne endogenous opioid peptides? *Gut*. 1988;29(9):1167–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.29.9.1167.
- Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
- Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(19):3418–26. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
- Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715–20. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
- Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(4):297–302. doi: https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group*. *N Engl J Med*. 1997;336(10):691–5. doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
- Wanek T, Halilbasic E, Visentin M, Mairinger S, Römermann K, Stieger B, Kuntner C, Müller M, Langer O, Trauner M. Influence of 24-nor-ursodeoxycholic acid on hepatic disposition of [(18)F]ciprofloxacin, a positron



- emission tomography study in mice. *J Pharm Sci.* 2016;105(1):106–12. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.014.
28. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm C, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schruppf E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Halilbasic E, Greinwald R, Pröls M, Manns MP, Trauner M; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(3):549–58. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
29. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:164–75. doi: 10.1159/000440829.
30. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1966;50(3):323–32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(66)80071-9.
31. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6436):22. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.22.
32. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР медицина; 1999. 859 с.
33. Chen J, Raymond K. Nuclear receptors, bile-acid detoxification, and cholestasis. *Lancet.* 2006;367(9509):454–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68156-7.
34. Chen J, Zhao KN, Chen C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. *Ann Transl Med.* 2014;2(1):7. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.02.
35. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int.* 2006;26(8):943–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x.
36. Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2077–80.
37. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(6):361–9.
38. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123(3):161–7. doi: 10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00001.
39. Jones EA, Dekker LR. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology.* 2000;118(2):431–2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70225-3.
40. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM.* 2002;95(8):547–52. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.547.
41. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
42. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatol Res.* 2017;47(10):972–82. doi: 10.1111/hepr.12830.
43. Ando A, Oshida K, Fukuyama S, Watanabe A, Hashimoto H, Miyamoto Y. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of a novel κ -opioid receptor agonist, nalfurafine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos.* 2012;33(5):257–64. doi: 10.1002/bdd.1793.
44. Nakao K, Togashi Y, Honda T, Momen S, Umeuchi H, Sakakibara S, Tanaka T, Okano K, Mochizuki H. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the main metabolites of nalfurafine hydrochloride. *Eur J Pharmacol.* 2012;695(1–3):57–61. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.08.017.
45. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology.* 2007;45(3):666–74. doi: 10.1002/hep.21553.
46. Fuhrmann V, Drolz A, Trauner M. Extracorporeal artificial liver support systems in the management of intractable cholestatic pruritus. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 3:31–3. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02584.x.
47. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, Davies N, Jones D, Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):696–704. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x.
48. Pusl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2006;45(6):887–91. doi: 10.1016/j.jhep.2006.08.008.
49. Decock S, Roelands R, Steenbergen WV, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Fevery J, Pelt JV, Nevens F. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol.* 2012;57(3):637–41. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.023.
50. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology.* 2010;52(4):1489–96. doi: 10.1002/hep.23810.
51. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, Wilson M, Tietjen M, Kluckman K, Maeda N, Parks JS. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem.* 2003;278(36):33920–7. doi: 10.1074/jbc.M306370200.
52. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Richards D, Storey J, Dukes G, Gilchrist K, Vallow S, Alexander GJ, Corrigan M, Hirschfield GM, Jones DE. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):71. doi: 10.1186/s12876-016-0481-9.
53. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2013;57(5):1931–41. doi: 10.1002/hep.26018.
54. Ghonem NS, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, Boyer JL. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion. *Hepatology.* 2014;59(3):1030–42. doi: 10.1002/hep.26894.
55. Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem.* 2000;275(46):35715–22. doi: 10.1074/jbc.M006577200.

References

1. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE; UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology.* 2013;58(1):273–83. doi: 10.1002/hep.26365.
2. Zein CO, Lindor KD. Latest and emerging therapies for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(1):13–22. doi: 10.1007/s11894-009-0079-2.
3. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres*



- Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2000;14(4): 643–55. doi: 10.1053/bega.2000.0109.
4. Shtulman DR, Levin OS. Neurology: a practical doctor's manual. 6th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 1024 p. Russian.
 5. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: from bile acids to opiate agonists. Hepatology. 1990;11(5):884–7. doi: 10.1002/hep.1840110526.
 6. Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic effect of bile salts. Br Med J. 1974;4(5946):693–5.
 7. Schoenfield LJ, Sjövall J, Perman E. Bile acids on the skin of patients with pruritic hepatobiliary disease. Nature (Lond.). 1967;213:93–4.
 8. Varadi DP. Pruritus induced by crude bile and purified bile acids. Experimental production of pruritus in human skin. Arch Dermatol. 1974;109(5):678–81. doi: 10.1001/archderm.1974.01630050024005.
 9. Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. Gut. 1972;13(3): 201–6. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.13.3.201.
 10. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Ruëff F, Kuiper EM, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Kondrackiene J, Prieto J, Rust C, Geenes VL, Williamson C, Moolenaar WH, Beuers U, Oude Elferink RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. Gastroenterology. 2010;139(3):1008–18, 1018.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.009.
 11. Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. J Hepatol. 2005;43(6):1078–88. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.004.
 12. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(7):1150–8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07109.x.
 13. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. Hepatology. 2012;56(4):1391–400. doi: 10.1002/hep.25748.
 14. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. Pain. 1988;33(2): 149–60.
 15. Bergasa NV. Treatment of the pruritus of cholestasis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2004;7(6):501–8. doi: https://doi.org/10.1007/s11938-004-0009-1.
 16. Thornton JR, Losowsky MS. Methionine enkephalin is increased in plasma in acute liver disease and is present in bile and urine. J Hepatol. 1989;8(1):53–9. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0168-8278(89)90161-X.
 17. Bernstein JE, Swift RM, Soltani K, Lorincz AL. Antipruritic effect of an opiate antagonist, naloxone hydrochloride. J Invest Dermatol. 1982;78(1):82–3. doi: http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12497974.
 18. Bergasa NV, Talbot TL, Alling DW, Schmitt JM, Walker EC, Baker BL, Korenman JC, Park Y, Hoofnagle JH, Jones EA. A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. Gastroenterology. 1992;102(2): 544–9.
 19. Thornton JR, Losowsky MS. Plasma beta endorphin in cirrhosis and renal failure. Gut. 1991;32(3):306–8. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.32.3.306.
 20. Thornton JR, Dean H, Losowsky MS. Is ascites caused by impaired hepatic inactivation of blood borne endogenous opioid peptides? Gut. 1988;29(9):1167–72. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.29.9.1167.
 21. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. J Am Acad Dermatol. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
 22. Tajiri K, Shimizu Y. Recent advances in the management of pruritus in chronic liver diseases. World J Gastroenterol. 2017;23(19):3418–26. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3418.
 23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
 24. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2006;130(3): 715–20. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029.
 25. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(4): 297–302. doi: https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
 26. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med. 1997;336(10):691–5. doi: 10.1056/NEJM199703063361003.
 27. Wanek T, Hailbasic E, Visentin M, Mairinger S, Römermann K, Stieger B, Kuntner C, Müller M, Langer O, Trauner M. Influence of 24-nor-ursodeoxycholic acid on hepatic disposition of [(18)F]ciprofloxacin, a positron emission tomography study in mice. J Pharm Sci. 2016;105(1):106–12. doi: 10.1016/j.xphs.2015.11.014.
 28. Fickert P, Hirschfeld GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm C, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schrupp E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Hailbasic E, Greinwald R, Pröls M, Manns MP, Trauner M; European PSC norUDCA Study Group. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2017;67(3): 549–58. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.009.
 29. Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. Dig Dis. 2015;33 Suppl 2:164–75. doi: 10.1159/000440829.
 30. Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. Gastroenterology. 1966;50(3):323–32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(66)80071-9.
 31. Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289(6436):22. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.289.6436.22.
 32. Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Cambridge, Massachusetts: Blackwell Science; 1996. 704 p.
 33. Chen J, Raymond K. Nuclear receptors, bile-acid detoxification, and cholestasis. Lancet. 2006;367(9509):454–6. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68156-7.
 34. Chen J, Zhao KN, Chen C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. Ann Transl Med. 2014;2(1):7. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.02.
 35. Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. Liver Int. 2006;26(8): 943–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x.
 36. Bachs L, Parés A, Elena M, Píera C, Rodés J. Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1992;102(6):2077–80.
 37. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. Medicine (Baltimore). 1999;78(6): 361–9.
 38. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL, Swain MG, Yurdaydin C, Turner ML, Schmitt JM, Walker EC, Jones EA. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1995;123(3):161–7. doi: 10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00001.
 39. Jones EA, Dekker LR. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. Gastroenterology. 2000;118(2):431–2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(00)70225-3.
 40. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. QJM. 2002;95(8):547–52. doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.547.
 41. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. J Am Acad Dermatol. 2010;63(4):680–8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.



42. Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatology*. 2017;47(10):972–82. doi: 10.1111/hepr.12830.
43. Ando A, Oshida K, Fukuyama S, Watanabe A, Hashimoto H, Miyamoto Y. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of a novel κ -opioid receptor agonist, nalfurafine hydrochloride. *Biopharm Drug Dispos*. 2012;33(5):257–64. doi: 10.1002/bdd.1793.
44. Nakao K, Togashi Y, Honda T, Momen S, Umeuchi H, Sakakibara S, Tanaka T, Okano K, Mochizuki H. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the main metabolites of nalfurafine hydrochloride. *Eur J Pharmacol*. 2012;695(1–3):57–61. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.08.017.
45. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobs H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007;45(3):666–74. doi: 10.1002/hep.21553.
46. Fuhrmann V, Drolz A, Trauner M. Extracorporeal artificial liver support systems in the management of intractable cholestatic pruritus. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 3:31–3. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02584.x.
47. Leckie P, Tritto G, Mookerjee R, Davies N, Jones D, Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):696–704. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x.
48. Pust T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;45(6):887–91. doi: 10.1016/j.jhep.2006.08.008.
49. Decock S, Roelands R, Steenberg W, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, Fevery J, Pelt JV, Nevens F. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol*. 2012;57(3):637–41. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.023.
50. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010;52(4):1489–96. doi: 10.1002/hep.23810.
51. Dawson PA, Haywood J, Craddock AL, Wilson M, Tietjen M, Kluckman K, Maeda N, Parks JS. Targeted deletion of the ileal bile acid transporter eliminates enterohepatic cycling of bile acids in mice. *J Biol Chem*. 2003;278(36):33920–7. doi: 10.1074/jbc.M306370200.
52. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Richards D, Storey J, Dukes G, Gilchrist K, Vallow S, Alexander GJ, Corrigan M, Hirschfield GM, Jones DE. BAT117213: Ileal bile acid transporter (IBAT) inhibition as a treatment for pruritus in primary biliary cirrhosis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):71. doi: 10.1186/s12876-016-0481-9.
53. Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2013;57(5):1931–41. doi: 10.1002/hep.26018.
54. Ghonem NS, Ananthanarayanan M, Soroka CJ, Boyer JL. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates human multidrug resistance transporter 3/ATP-binding cassette protein subfamily B4 transcription and increases rat biliary phosphatidylcholine secretion. *Hepatology*. 2014;59(3):1030–42. doi: 10.1002/hep.26894.
55. Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem*. 2000;275(46):35715–22. doi: 10.1074/jbc.M006577200.

Pruritus in chronic cholestatic liver diseases

Vinnitskaya E.V.¹ • Sandler Yu.G.¹ • Keyan V.A.¹ • Khaymenova T.Yu.¹ • Orlova E.A.¹ • Polukhina A.V.¹ • Gendrikson L.N.¹

Pruritus can be a prominent symptom in patients with chronic liver disorders, especially those with cholestasis, and substantially affects quality of life. Management of pruritus in cholestatic liver diseases remains a complicated medical problem. The review article deals with pathophysiological mechanisms of pruritus in cholestatic liver diseases, in particular, with the role of bile acids, endogenous opioids, serotonin, and histamine. There is new data on the key pathophysiological elements, such as neuronal activation lysophosphatidic acid and autotaxin, an enzyme that produces lysophosphatidic acid and whose serum activity is associated with the intensity of pruritus. Pathophysiology-based management approaches include administration of anionic exchange resin cholestyramine, ursodeoxycholic acid, rifampicin agonists, an opioid antagonist naltrexone and a serotonin-reuptake inhibitor sertraline. These agents are recommended for the use as a stepped

treatment algorithm. Patients who do not respond to these therapies can become candidates for albumin dialysis, plasmapheresis, ultraviolet B phototherapy, or need some other individualized approaches. New knowledge on the pathophysiology of pruritus may potentially result in the development of new agents for cholestatic pruritus.

Key words: cholestatic liver diseases, pruritus, cholestyramine, ursodeoxycholic acid

For citation: Vinnitskaya EV, Sandler YuG, Keyan VA, Khaymenova TYu, Orlova EA, Polukhina AV, Gendrikson LN. Pruritus in chronic cholestatic liver diseases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):366–76. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-366-376.

Received 16 July 2017;

Accepted 1 August 2017

Vinnitskaya Elena V. – MD, PhD, Head of Research Department of Hepatology¹

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (909) 905 90 42.

E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Sandler Yuliya G. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Keyan Vitaliya A. – Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Khaymenova Tat'yana Yu. – MD, PhD, Head of Department of Chronic Liver Disorders¹

Orlova Elizaveta A. – Resident, Department of Chronic Liver Disorders¹

Polukhina Anastasiya V. – Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Gendrikson Larisa N. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Research Department of Hepatology¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation



Исследование моторики желудка у больных с синдромом перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии

Пасечников В.Д.¹ • Голубь И.В.¹

Пасечников Виктор Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом диетологии¹

✉ 355012, г. Ставрополь, ул. Авиационная, 21, Российская Федерация. Тел.: +7 (9642) 47 75 13. E-mail: passetchnikov@mail.ru

Голубь Ирина Валерьевна – ассистент кафедры клинической фармакологии¹

Актуальность. Феномен перекреста двух расстройств – неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (НЭРБ) и функциональной диспепсии (ФД) – представляется важной клинической проблемой, поскольку у таких пациентов симптомами имеют большую выраженность и частоту, чем у больных с НЭРБ или ФД без перекреста. Этот феномен также становится причиной неудачной терапии больных, не учитывающей конкретные патофизиологические механизмы развития перекреста НЭРБ и ФД. **Цель** – исследование моторики проксимального и дистального отделов желудка у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД. **Материал и методы.** В исследование включены 56 пациентов (34 женского пола, 22 – мужского) в возрасте от 18 до 45 лет, удовлетворявших критериям диагностики НЭРБ и ФД (Римские критерии III, эндоскопия пищевода, 24-часовая рН-метрия или 24-часовая импеданс-рН-метрия), имевших одновременно симптомы НЭРБ и ФД (перекрест); 46 здоровых добровольцев. Исследование аккомодации проксимального (фундального) отдела желудка, моторики дистального отдела желудка проводили ультрасонографическим методом (аппарат Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) с конвексным датчиком 1–6 МГц) до и после приема тестовой жидкой пищи. Проводили анкетирование пациентов, выявлявшее наличие симптомов и их выраженность (0–3 балла). Различия между сравниваемыми средними значениями показателей оценивали с использованием величин стандартного отклонения (SD) и считали достоверными при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента). **Результаты.** После принятия жидкой пищи у больных, имевших перекрест ФД и НЭРБ, отмечалось выраженное статистически

значимое нарушение моторики проксимального и дистального отделов желудка по сравнению со здоровыми людьми: нарушение аккомодации и ее снижение, снижение амплитуды сокращений антрального отдела за 3-минутный интервал ($4,3 \pm 1,5$ против $9,7 \pm 1,4$, $p < 0,05$), индексов моторики антрального отдела ($4,3 \pm 1,4$ против $8,8 \pm 1,3$, $p < 0,05$) и опорожнения желудка ($37,1 \pm 14,5$ против $69,1 \pm 19,5$, $p < 0,05$). Нарушение аккомодации желудка сопровождалось статистически значимым увеличением выраженности следующих симптомов: вздутие живота, постпрандиальное ощущение переполнения живота, чувство раннего насыщения, отрыжка, изжога ($p < 0,05$ для всех симптомов). **Заключение.** Диагностика нарушений аккомодации и эвакуационной функции желудка, обусловливающих развитие синдрома перекреста, свидетельствует об общности некоторых механизмов патогенеза ФД и НЭРБ, что следует учитывать при оптимизации терапии.

Ключевые слова: синдром перекреста неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии, нарушения моторики желудка, аккомодация желудка, опорожнение желудка

Для цитирования: Пасечников ВД, Голубь ИВ. Исследование моторики желудка у больных с синдромом перекреста гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):377–83. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-377-383.

Поступила 15.07.2017;
принята к публикации 30.07.2017

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; 355012, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Российская Федерация

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и функциональная диспепсия (ФД) – наиболее распространенные заболевания среди популяции разных стран [1, 2]. Развитие ГЭРБ связано с воздействием патологических гастроэзофагеальных или дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов в просвет пищевода и в типичных случаях характеризуется появлением симптомов изжоги и/или регургитации, существенно снижающих качество жизни пациентов [3]. Соответственно Римским критериям ФД является одним из функциональных расстройств пищеварительного тракта, при котором у пациентов развиваются симптомы диспепсии, индуцированные приемом пищи (ощущение переполнения живота в постпрандиальном периоде, ощущение раннего насыщения и/или боль в эпигастральной области, чувство жжения в эпигастральной области) в отсутствие органических заболеваний [4]. В исследованиях показано, что у некоторых пациентов отмечается сочетание неэрозивной формы ГЭРБ (НЭРБ) и ФД, получившее название синдрома перекреста этих расстройств (англ. “overlap syndrome”) [5]. Пациенты с перекрестом НЭРБ и ФД отмечают более значимое снижение качества жизни при сравнении с больными ФД или НЭРБ без данного синдрома [5, 6].

Предполагается, что одним из ведущих механизмов развития синдрома перекреста НЭРБ и ФД выступают нарушения моторики желудка, включающие расстройство аккомодации и эвакуации (опорожнения) принятой пищи [7, 8]. Желудок состоит из двух функциональных отделов: проксимального и дистального. Поступление пищи вызывает инициацию рефлексорного расслабления (релаксации) проксимального отдела желудка (аккомодацию) с последующим тоническим сокращением его мышц и перемещением пищевых масс в дистальный отдел желудка [9]. Нарастающие по силе, регулярно повторяющиеся сокращения дистального отдела желудка измельчают пищу до частиц небольшого размера, которые эвакуируются через пилорический канал в двенадцатиперстную кишку [9, 10].

Цель – исследование моторики проксимального и дистального отделов желудка у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД.

Материал и методы

Аналізу подвергнуты результаты обследования пациентов из регистра (электронной базы данных) кафедры терапии с курсом диетологии

Ставропольского государственного медицинского университета. В анализ включены данные 56 пациентов (34 женского пола и 22 мужского) в возрасте от 18 до 45 лет. Группу сравнения (контрольную группу) составили 46 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 43 лет. У всех участников исследования получено письменное информированное согласие; всем пациентам и здоровым людям проведено эндоскопическое исследование, исследование биохимических параметров, ультразвуковое исследование органов брюшной полости для исключения органических заболеваний пищеварительного тракта. Клиническими критериями включения пациентов в исследование было наличие у них симптомов ГЭРБ и ФД. Критериями исключения служили наличие беременности или статуса кормящей матери. Не включались пациенты, принимавшие в течение 6 месяцев до начала исследования прокинетики, кислотосупрессивные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, как и пациенты, оперированные по поводу заболеваний пищеварительного тракта или морбидного ожирения, пациенты с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, с индексом массы тела > 30 кг/м², с клинически значимыми заболеваниями почек, печени, сердечно-сосудистой системы.

Диагностика НЭРБ осуществлялась путем исключения эрозивной формы ГЭРБ (рефлюкс-эзофагита) при проведении эндоскопического исследования, а также на основании данных 24-часовой рН-метрии или 24-часовой импеданс-рН-метрии, свидетельствующих о наличии патологического гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюксов. Для оценки симптомов ФД использовали Римские критерии III [4].

Исследование моторики желудка. Исследование проксимальной и дистальной моторики желудка проводили ультразвукографическим методом (аппарат Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) с конвексным датчиком 1–6 МГц) до и после приема тестовой жидкой пищи по рекомендациям, описанным в работах [11–13]. Аккомодацию проксимального (фундального) отдела желудка исследовали путем измерения площади (S) поперечного сечения проксимальной части желудка в см² через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут после приема тестовой жидкой пищи (400 мл, 50 ккал, Нутридринк) [11, 13].

Исследование моторики дистальной части желудка (моторики антрального отдела и эвакуации содержимого желудка из антрального отдела в двенадцатиперстную кишку) проводили



посредством расчета индекса антральной моторики (ИАМ) и индекса опорожнения желудка (ИОЖ) [11, 13]. Пациенты и здоровые люди утром, после ночного периода голодания, в течение 2 минут употребляли 400 мл тестовой жидкой пищи (50 ккал, Нутридринк). После позиционирования ультразвукового датчика для одновременной визуализации антрального отдела, верхней мезентериальной артерии и брюшной аорты измеряли амплитуду и частоту сокращений антрального отдела желудка [12, 13]. Частота сокращений антрального отдела определялась как среднее число сокращений в течение нескольких 3-минутных периодов регистрации, начиная со второй минуты после приема тестовой пищи [12, 13].

Амплитуда сокращений антрального отдела желудка рассчитывалась как отношение (в процентах) разницы площадей поперечного сечения антрального отдела в фазе расслабления, в фазе сокращения за 3-минутный интервал к площади поперечного сечения антрального отдела в фазе его расслабления [12]. ИАМ рассчитывали путем перемножения среднего значения амплитуды на среднее значение частоты сокращений антрального отдела желудка и выражали в процентах. ИОЖ (в процентах) определяли по формуле: [площадь поперечного сечения антрального отдела на 1-й минуте - площадь поперечного сечения на 15-й минуте] × 100 / площадь поперечного сечения антрального отдела на 1-й минуте [12, 13].

Исследование выраженности симптомов. До начала исследований моторики желудка у пациентов с синдромом перекреста НЭРБ и ФД проводили анкетирование, включавшее ответы на вопросы (да, нет) по 8 симптомам: эпигастральная боль, эпигастральное жжение, вздутие живота, постпрандиальное ощущение переполнения желудка, раннее насыщение, тошнота, отрыжка, изжога. Каждый симптом ранжировали от 0 до 3 баллов («0 баллов» означало отсутствие симптома; «1» – легкую выраженность симптома; «2» – умеренную выраженность; «3» – сильную выраженность) [14].

Статистическое исследование. Для анализа данных использовали статистическую программу SPSS 17.0. Различия между сравниваемыми средними значениями показателей оценивали с использованием величин стандартного отклонения (SD) и считали значимым при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента).

Результаты

Аккомодация желудка

Через 2 минуты после приема тестовой жидкой пищи прирост значений площади поперечного сечения проксимальной части желудка (аккомодация) отсутствовал у 19 из 47 (40,4%) больных с перекрестом НЭРБ и ФД, через 5 минут – у 13 из 47 (27,7%), через 10 – у 9 из 47 пациентов (19,1%), через 15 – у 5 из 47 (10,6%), через 20 – у 3 из 47 (6,3%), через 25 – у 2 из 47 (4,3%), через 30 минут аккомодация наступила у всех

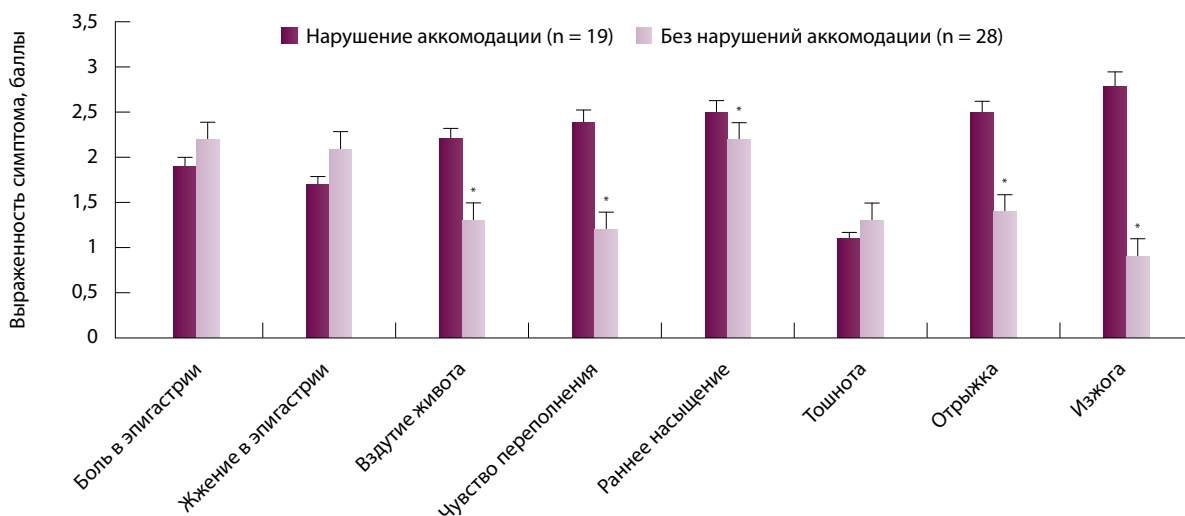


Рис. 1. Выраженность симптомов у больных с синдромом перекреста неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии в зависимости от результатов исследования аккомодации желудка; * $p < 0,05$ при сравнении выраженности симптомов в подгруппах больных

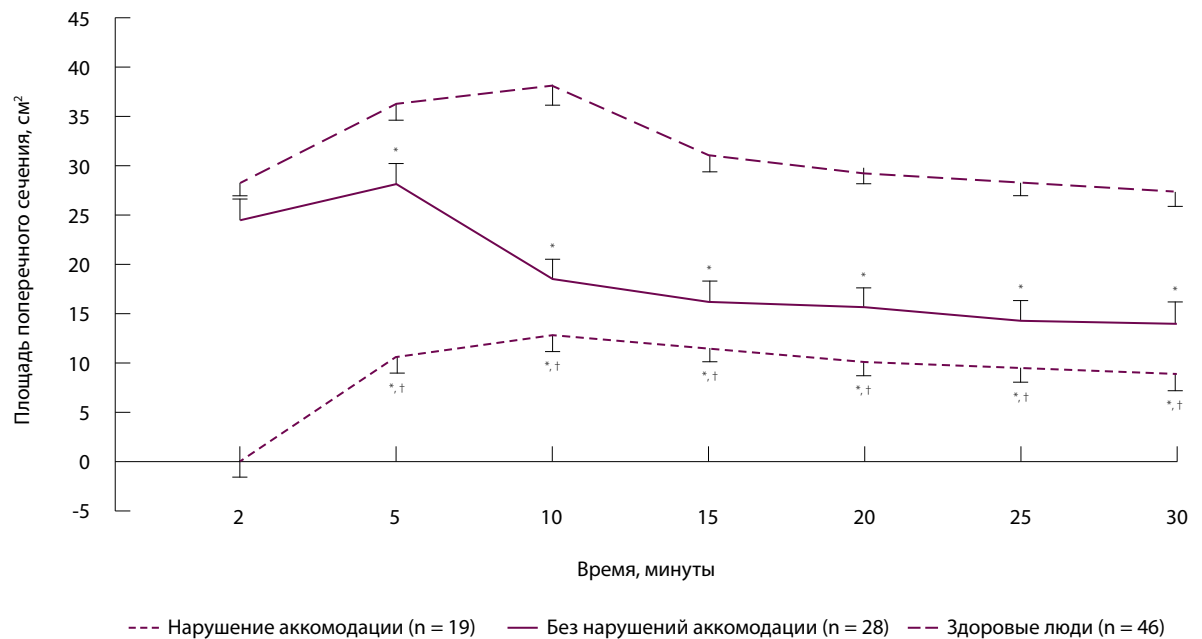


Рис. 2. Динамика изменений площади поперечного сечения фундального отдела желудка при исследовании аккомодации у больных с синдромом перекреста неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии в сравнении со здоровыми людьми; * $p < 0,05$ в сравнении с показателями здоровых людей; † $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных с нарушениями аккомодации

пациентов. Это свидетельствовало о выраженном нарушении аккомодации проксимального отдела желудка у части пациентов с синдромом перекреста НЭРБ и ФД.

Мы провели сопоставление выраженности симптомов в зависимости от показателей аккомодации (19 случаев нарушения аккомодации и 28 случаев без нарушения аккомодации) в двух подгруппах пациентов с синдромом перекреста НЭРБ и ФД. Как показано на рис. 1, у больных с нарушением аккомодации фундального отдела желудка в сравнении с подгруппой больных без

ее нарушения после приема пищи отмечалась статистически значимо большая выраженность симптомов вздутия живота ($p < 0,05$), ощущения переполнения живота ($p < 0,05$), чувства раннего насыщения ($p < 0,05$), отрыжки ($p < 0,05$) и изжоги ($p < 0,05$).

Результаты сравнения площади поперечного сечения фундального отдела желудка в подгруппах пациентов с нарушением и без нарушений аккомодации и здоровых людей представлены на рис. 2. Средние значения показателей у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД были

Параметры моторики дистального отдела желудка у больных с синдромом перекреста неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии и здоровых людей через 15 минут после приема жидкой пищи

Параметр	Основная группа (n = 47)	Контрольная группа (n = 46)
Частота сокращений / 3 минуты	4,3 ± 1,5*	9,7 ± 1,4
Амплитуда, %	61,4 ± 7,5*	90,2 ± 6,9
Индекс антральной моторики, %	4,3 ± 1,4*	8,8 ± 1,3
Индекс опорожнения желудка, %	37,1 ± 14,5*	69,1 ± 19,5

Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M ± SD)

* $p < 0,05$ при сравнении групп пациентов с синдромом перекреста неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и функциональной диспепсии и здоровых людей



статистически значимо ниже таковых здоровых людей через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут после приема пищи. У больных с нарушением аккомодации (в случае ее регистрации в те или иные промежутки времени) средние значения площади поперечного сечения были статистически значимо ниже во всех временных интервалах в сравнении как с больными, у которых аккомодационный рефлекс присутствовал уже со 2-й минуты регистрации, так и со здоровыми субъектами.

Исследование моторики дистального отдела желудка

Исследование параметров моторики дистального отдела желудка проводилось у 47 больных с перекрестом НЭРБ и ФД, а также у 46 здоровых людей (таблица) до и после принятия тестового завтрака.

Амплитуда и частота сокращений. Амплитуда антральной моторики желудка у больных с перекрестом НЭРБ и ФД была статистически значимо ниже показателя людей из контрольной группы ($p < 0,05$). Частота сокращений антрального отдела желудка за 3-минутный период регистрации через 15 минут после принятия тестового завтрака была статистически значимо меньше у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$).

Индекс антральной моторики. Определение амплитуды и частоты сокращений антрального отдела желудка за 3-минутный интервал позволило рассчитать ИАМ у здоровых людей и больных с перекрестом НЭРБ и ФД. Через 15 минут после приема жидкой пищи ИАМ у больных, имеющих перекрест ФД и НЭРБ, оказался статистически значимо ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

Индекс эвакуационной способности желудка. Определение площади антрального отдела желудка через 1 минуту и через 15 минут после приема жидкой пищи позволило рассчитать ИОЖ. Через 15 минут после приема жидкой пищи ИОЖ у больных с перекрестом ФД и НЭРБ оказался статистически значимо ниже, чем у здоровых людей ($p < 0,05$).

Обсуждение

Результаты многочисленных опросов и исследований, проведенных в разных странах, указывают на высокую частоту перекреста симптомов НЭРБ и ФД [5–7]. Считается, что общим патофизиологическим механизмом у больных

ГЭРБ и ФД является нарушение аккомодации желудка, которое может быть причиной развития синдрома перекреста ГЭРБ и ФД [15]. Как установлено в нашем исследовании, аккомодация была нарушена у 40% пациентов с синдромом перекреста НЭРБ и ФД (аккомодационный рефлекс развивался с задержкой от 5 до 25 минут). У остальных пациентов (60%) развившийся аккомодационный рефлекс оказался достоверно сниженным по сравнению со здоровыми людьми. Известно, что аккомодация желудка контролируется ваго-вагальным рефлексом, инициируемым употреблением пищи, и опосредована активацией нитрэргических нервов стенки желудка [4]. Нарушение распределения пищи в желудке со снижением проксимального резервуара (аккомодации) и последующим переполнением антрального отдела химусом признано важным компонентом нарушений моторики у больных с ФД [16]. Примерно у одной трети пациентов с ФД регистрируют снижение релаксации фундального отдела желудка в ответ на поступление пищи [17, 18]. У больных ГЭРБ нарушения моторной функции желудка были в основном в проксимальном отделе, включали как увеличение продолжительности и выраженности расслабления фундального отдела желудка в постпрандиальном периоде [19, 20], так и задержку восстановления тонуса в проксимальном отделе после приема пищи [21]. Нарушение аккомодации желудка потенциально может обусловить развитие симптомов ФД и НЭРБ. В нашем исследовании мы установили достоверно большую выраженность симптомов у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД при выявлении расстройств аккомодации. Однако результаты опубликованных исследований, посвященных оценке выраженности тех или иных симптомов при нарушении аккомодации, противоречивы. Так, в одной работе указывается на достоверно большую выраженность симптомов у больных ФД с нарушением аккомодации, чем у пациентов с нормальной аккомодацией [22]. В другой авторы пишут об отсутствии статистически значимых различий, отмечая лишь некоторую тенденцию к увеличению выраженности симптомов при нарушении аккомодации желудка у больных с ФД по сравнению с больными без таковых нарушений моторики проксимального отдела желудка [23].

Нами получено статистически значимое снижение показателей моторики дистального отдела желудка (ИАМ и ИОЖ) у больных с синдромом



перекреста НЭРБ и ФД по сравнению со здоровыми людьми, что частично согласуется с данными других авторов. Исследование проксимальной и дистальной моторики желудка было выполнено у больных с ФД, ГЭРБ и синдромом перекреста ГЭРБ и ФД с помощью сцинтиграфии [14]. В этой работе показано, что у больных всех групп отмечались нарушения моторики желудка. После употребления тестовой пищи в проксимальном отделе желудка у больных ГЭРБ при сравнении с больными ФД и синдромом перекреста ГЭРБ и ФД наблюдалась наибольшая задержка эвакуации содержимого. В дистальном отделе желудка, напротив, наибольшие статистически значимые нарушения эвакуации тестовой пищи были зарегистрированы у больных с ФД и синдромом перекреста ГЭРБ и ФД при сравнении с больными ГЭРБ. Нарушение эвакуации содержимого желудка при ФД было также показано в исследованиях с использованием сцинтиграфии желудка [23], как и при использовании ультрасонографии для оценки моторики желудка в антральном [12] и фундальном отделах [22].

Выводы

1. Проведенное исследование выявило нарушения моторики проксимального и дистального отделов желудка у больных с перекрестом симптомов НЭРБ и ФД.
2. Нарушение моторики проксимального отдела желудка (нарушение аккомодации) у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД сопровождалось статистически значимым увеличением выраженности симптомов, свойственных ФД (вздутие живота, чувство переполнения, чувство раннего насыщения) и НЭРБ (отрыжка, изжога).
3. Взаимосвязь между увеличением выраженности симптомов и нарушением аккомодации желудка отражает единый патофизиологический механизм, обуславливающий развитие синдрома перекреста НЭРБ и ФД.
4. Нарушение моторики дистального отдела желудка характеризуется снижением амплитуды, частоты сокращений и индекса моторики, что выступает причиной снижения эвакуационной способности желудка у больных с синдромом перекреста НЭРБ и ФД. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Armstrong D. Epidemiology of GERD, Barrett's Esophagus and Esophageal Cancer. In: *GI Epidemiology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. p. 119–34.
2. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–6. doi: 10.3748/wjg.v12.i17.2661.
3. Jeong ID. A review of diagnosis of GERD. *Korean J Gastroenterol*. 2017;69(2):96–101. doi: 10.4166/kjg.2017.69.2.96.
4. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
5. Vakil N, Stelwagon M, Shea EP, Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22. doi: 10.1177/2050640615600114.
6. Lee SW, Chang CS, Lien HC, Peng YC, Wu CY, Yeh HZ. Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the presentation and quality of life of patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease. *Med Princ Pract*. 2015;24(5):491–5. doi: 10.1159/000431370.
7. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, Vigneri S, Camerini G, Tutuian R, Savarino V. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185–91. doi: 10.1136/gut.2008.175810.
8. Pauwels A, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(4):581–8. doi: 10.1111/nmo.12305.
9. Wingate DL, Stacher G, Kreiss C. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Frontiers in gastric emptying*. *Dig Dis Sci*. 1994;39(12 Suppl):1205–1235.
10. Azpiroz F. Control of gastric emptying by gastric tone. *Dig Dis Sci*. 1994;39(12 Suppl):185–195.
11. Fan XP, Wang L, Zhu Q, Ma T, Xia CX, Zhou YJ. Sonographic evaluation of proximal gastric accommodation in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4774–80. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4774.
12. Haruma K, Kusunoki H, Manabe N, Kamada T, Sato M, Ishii M, Shiotani A, Hata J. Real-time assessment of gastroduodenal motility by ultrasonography. *Digestion*. 2008;77 Suppl 1:48–51. doi: 10.1159/000111488.
13. Kusunoki H, Haruma K, Hata J, Kamada T, Ishii M, Yamashita N, Inoue K, Imamura H, Manabe N, Shiotani A. Efficacy of mosapride ci-
- trate in proximal gastric accommodation and gastrointestinal motility in healthy volunteers: a double-blind placebo-controlled ultrasonographic study. *J Gastroenterol*. 2010;45(12):1228–34. doi: 10.1007/s00535-010-0292-7.
14. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(10):894–904. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00811.x.
15. Talley NJ. Functional dyspepsia: advances in diagnosis and therapy. *Gut Liver*. 2017;11(3):349–57. doi: 10.5009/gnl16055.
16. Troncon LE, Bennett RJ, Ahluwalia NK, Thompson DG. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut*. 1994;35(3):327–32. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.35.3.327.
17. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346–52.
18. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci*. 1996;41(4):689–96.
19. Zerbib F, des Varannes SB, Ropert A, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(5):511–5.



20. Vu MK, Straathof JW, v d Schaar PJ, Arndt JW, Ringers J, Lamers CB, Masclee AA. Motor and sensory function of the proximal stomach in reflux disease and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1481–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.1130_f.x.
21. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, Dent J, Bermingham H, Jones K, Holloway RH. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 1998;42(2):251–7. doi: http://dx.doi.org/10.1136/gut.42.2.251.
22. Kugler T. The usefulness of water-drinking ultrasonography combined test for evaluating patients with functional dyspepsia. *Korean J Gastroenterol.* 2015;66(2):92–7. doi: 10.4166/kjg.2015.66.2.92.
23. Asano H, Tomita T, Nakamura K, Yamasaki T, Okugawa T, Kondo T, Kono T, Tozawa K, Ohda Y, Oshima T, Fukui H, Fukushima K, Hirota S, Watari J, Miwa H. Prevalence of gastric motility disorders in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(3):392–9. doi: 10.5056/jnm16173.

Investigation of gastric motility in patients with the overlap syndrome of the gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia

Pasechnikov V.D.¹ • Golub I.V.¹

Rationale: The phenomenon of overlap of two disorders, non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD) and functional dyspepsia (FD) is an important clinical problem, while the symptoms in such patients are more severe and prevalent than in those with non-overlapping NERD or FD. This phenomenon may lead to treatment failure, if therapy does not take into account the specific pathophysiological mechanisms of the NERD and FD overlap. **Aim:** To study motility of the proximal and distal parts of the stomach in patients with the overlap syndrome of NERD with FD. **Materials and methods:** The study enrolled 56 patients (34 women and 22 men), aged from 18 to 45 years, who met the diagnostic criteria for NERD and FD (the Rome criteria III, esophageal endoscopy, 24-hour pH measurement or 24-hour impedance pH measurement), and had both NERD and FD symptoms simultaneously (overlap); 46 healthy volunteers. The accommodation of the proximal (fundal) part of the stomach and motility of the distal gastric part was assessed by ultrasonography (Aixplorer, SuperSonic Imagine, France, with convex probe 1–6 MHz) before and after the intake of the liquid test food. The patients filled in questionnaires to assess the symptoms and their severity (scored from 0 to 3). The difference between their mean \pm standard deviation (SD) values was assessed by Students t-test and was considered significant at $p < 0.05$. **Results:** After intake of the liquid test food, the patients with the FD and NERD overlap syndrome demonstrated an advanced and statistically significant gastric motility

abnormality both in its proximal and distal parts, compared to healthy control: accommodation disturbances and its reduction, decreased amplitude (61.4 ± 7.5 vs $90.2 \pm 6.9\%$, $p < 0.05$), frequency of contractions of the antrum during 3-minute interval (4.3 ± 1.5 vs 9.7 ± 1.4 , $p < 0.05$), antral motility index (4.3 ± 1.4 vs $8.8 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$), and gastric emptying (37.1 ± 14.5 vs $69.1 \pm 19.5\%$, $p < 0.05$). Gastric accommodation abnormalities were associated with a statistically significant increase in the severity of the following symptoms: abdominal distention, postprandial feeling of fullness, early satiety, eructation, and heartburn ($p < 0.05$ for all symptoms). **Conclusion:** Detection of gastric accommodation and evacuation abnormalities that determine the overlap syndrome, indicate some common mechanisms of pathophysiology of FD and NERD, which should be taken into account for therapy optimization.

Key words: overlap syndrome of functional dyspepsia with non-erosive reflux disease, gastric motility abnormalities, gastric accommodation, gastric emptying

For citation: Pasechnikov VD, Golub IV. Investigation of gastric motility in patients with the overlap syndrome of the gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(5):377–83. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-377-383.

Received 15 July 2017; Accepted 30 July 2017

Pasechnikov Victor D. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Therapy with the Dietetics Course¹

✉ 21 Aviatsionnaya ul., Stavropol, 355012, Russian Federation. Tel.: +7 (9642) 47 75 13.
E-mail: passetchnikov@mail.ru

Golub Irina V. – Assistant, Chair of Clinical Pharmacology¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Stavropol State Medical University; 310 Mira ul., Stavropol, 355012, Russian Federation



Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин

Лебедева О.В.¹ • Буеверов А.О.¹ • Буеверова Е.Л.¹ • Никитина Л.О.²

Лебедева Ольга Валерьевна – аспирант кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования¹
✉ 115580, г. Москва, ул. Кустанайская, 2/1–41, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 989 05 95.
E-mail: ovgastro@mail.ru

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии института профессионального образования¹

Буеверова Елена Леонидовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета¹

Никитина Лилиана Олеговна – канд. мед. наук, проректор по постдипломному и дополнительному образованию²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; 121099, г. Москва, ул. Новый Арбат, 32, Российская Федерация

Актуальность. Сегодня в фокусе внимания исследователей находятся такие проблемы, как метаболический синдром и процессы формирования неалкогольной жировой болезни печени, выявление факторов, влияющих на скорость развития дистрофических и фибротических изменений в ткани печени. Настоящее исследование демонстрирует попытку более детального изучения метаболических нарушений и состояния ткани печени в постхолецистэктомическом периоде у пациентов с изначально регистрируемым метаболическим синдромом. **Цель** – изучить влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное аналитическое исследование. В выборку включены 57 пациенток с признаками метаболического синдрома (критерии IDF 2005 г.) в возрасте от 18 до 44 лет (молодой возраст согласно определению Всемирной организации здравоохранения). Из них 27 пациенток, страдающих желчнокаменной болезнью, составили основную группу, 30 пациенток, перенесших холецистэктомию в этот возрастной промежуток, вошли в группу сравнения. Проанализированы данные анамнеза, клинического обследования, лабораторные показатели, данные ультразвукового исследования органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии, водородного дыхательного теста с лактулозой, а также результаты

пункционной биопсии печени. **Результаты.** Неалкогольный стеатогепатит в постхолецистэктомическом периоде ассоциирован с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке ($p=0,026$), ультразвуковыми признаками холангита ($p=0,041$), синдромом диареи ($p=0,027$). Фиброз статистически значимо чаще регистрировался в сочетании с хронической диареей ($p=0,034$) и клиническими проявлениями постхолецистэктомического синдрома в анамнезе ($p=0,044$). Выявлена сильная прямая корреляционная связь между степенью фиброза и длительностью постхолецистэктомического периода ($r=0,77$; $p=0,047$). **Заключение.** Холецистэктомия в молодом возрасте является предиктором прогрессирования метаболических расстройств у женщин с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, холецистэктомия, неалкогольная жировая дистрофия печени

Для цитирования: Лебедева ОВ, Буеверов АО, Буеверова ЕЛ, Никитина ЛО. Влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):384–91. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.

Поступила 29.05.2017; принята к публикации 01.08.2017



Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как его компонент – одна из наиболее обсуждаемых в научном сообществе тем. Учитывая высокую частоту выявления желчнокаменной болезни (ЖКБ) на фоне НАЖБП и большую долю больных, подвергаемых холецистэктомии в этой группе, представляется необходимым изучение состояния печени и, соответственно, метаболического статуса в постхолецистэктомическом периоде.

В течение последних 10 лет проведен целый ряд исследований, посвященных этой проблеме. Так, в 2014, 2016 и 2017 гг. опубликованы результаты масштабных исследований, выполненных на азиатской популяции (суммарно выборка составила более 55 000 респондентов). Было установлено наличие статистически значимой ассоциации холецистэктомии и прогрессирования метаболического синдрома, а также взаимосвязи холецистэктомии и НАЖБП. Однако эти работы выполнены на основе сонографической верификации НАЖБП, без учета этиологии ЖКБ, метаболического статуса пациента до холецистэктомии, возраста исследуемых и их гендерной принадлежности. Дополнительная корректировка данных с включением в анализ инсулинорезистентности и других известных факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, не изменила результаты вышеуказанных исследований. Пилотное исследование чилийских авторов 2017 г., в котором изучена динамика метаболических изменений в постхолецистэктомическом периоде у пациентов без проявлений ожирения до холецистэктомии, подтвердило негативное влияние оперативного лечения в аналогичном ключе [1–4].

Анализ данных литературы показывает, что сочетание ЖКБ и НАЖБП имеет следующие особенности: у 55% пациентов с ЖКБ наблюдаются морфологические признаки НАЖБП, у 10% пациентов с ЖКБ отмечены выраженные фибротические изменения печени, а 19,8% пациентов с НАЖБП страдают ЖКБ [5]. Более того, в общей популяции ЖКБ встречается у 13%, а в популяции с НАЖБП частота выявления ЖКБ достигает 34,3%. В популяции после холецистэктомии распространенность НАЖБП максимальна – 48,4% [6]. Четкой патогенетической связи между ЖКБ и НАЖБП не установлено, хотя известные этиологические и патогенетические механизмы этих заболеваний схожи. Общим патогенетическим звеном признана инсулинорезистентность и ее эффекты на органы

желудочно-кишечного тракта, метаболизм углеводов и липидов.

Цель настоящего исследования – изучить влияние холецистэктомии в молодом возрасте на течение метаболического синдрома у женщин.

Этическое утверждение. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, протокол № 05-13 от 15.05.2013. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение исследований и вмешательств в рамках исполнения статьи 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Материал и методы

В исследование включены 57 женщин с признаками метаболического синдрома в возрасте от 18 до 44 лет, страдающих ЖКБ либо перенесших холецистэктомию в этот же возрастной промежуток. Пациенты разделены на две группы: основную составили 27 больных с ЖКБ, группу сравнения – 30 пациенток после холецистэктомии. Наличие метаболического синдрома регистрировалось согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF) 2005 г.

Набор пациентов осуществлялся по факту их обращения на амбулаторный прием гастроэнтерологического и терапевтического профиля в консультативно-диагностический центр ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России». Исследование ограничено женской популяцией, так как в общей выборке среди мужской части пациентов ЖКБ в молодом возрасте зарегистрирована всего в 22 случаях (1,2% от общей выборки), а признаки метаболического синдрома выявлены только у 5 (0,41%) пациентов, что недостаточно для формирования полноценной группы наблюдения.

Критериями включения в исследование были наличие ультразвуковых признаков жирового перерождения печени при сонографии, наличие ЖКБ согласно данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной или магнитно-резонансной томографии, рентгенографии; возраст пациента от 18 до 44 лет на момент манифестации заболевания или выполнения холецистэктомии, наличие у пациента медицинской документации, позволяющей оценить характер течения болезни.

Критериями исключения служили возраст старше 44 лет на момент диагностики ЖКБ, злоупотребление алкоголем по данным опросника, наличие в анамнезе хронических вирусных гепатитов или другой патологии печени за исключением НАЖБП, тяжелые сопутствующие заболевания других органов и систем, прием респондентами лекарственных препаратов, обладающих зарегистрированным протекторным либо иным воздействием на печень.

Использовали следующие методы исследования:

- изучение анамнеза жизни и болезни, изучение алкогольного анамнеза с помощью опросника AUDIT;
- осмотр, направленный на выявление клинических признаков метаболического синдрома;
- лабораторные исследования крови, подтверждающие наличие метаболического синдрома: уровень глюкозы в венозной крови натощак, инсулина натощак, определение НОМА-индекса;
- биохимический анализ сыворотки крови с оценкой показателей, отражающих выраженность воспалительного процесса и функциональное состояние печени: активность аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, уровень общего и конъюгированного билирубина, белковых фракций, альбумина, протромбина; исследование крови на наличие маркеров персистенции вирусов гепатитов В и С;
- УЗИ брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, дыхательный водородный тест для подтверждения синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) (с помощью аппарата “Gastro + Gastrolyser”, Bedford, Великобритания);
- пункционная биопсия печени под контролем сонографии, окраска препаратов гематоксилином и эозином, а также окраска по Клацкину, исследование пункционного материала.

Систематизация и статистическая обработка данных проводились с помощью программного пакета Statistica, v. 10. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы. Для выявления связей между различными показателями проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции и оценкой его достоверности. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных табл. 1, по ключевым показателям группы исследования были сопоставимы. Нарушения углеводного обмена в группе сравнения были представлены следующими вариантами: сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 5 (5,43%) респондентов, нарушение толерантности к глюкозе – у 3 (3,3%), транзиторная гипергликемия – у 7 (7,6%), гипергликемия натощак – у 5 (5,45%) пациентов. В основной группе повышение базального уровня инсулина выявлено в 13 (14,1%) случаях. Из них 10 пациентов были с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе, 3 – с зарегистрированным инсулиннезависимым сахарным диабетом 2-го типа. Максимальное значение индекса НОМА – 5,5 – отмечено у больных сахарным диабетом 2-го типа (больные, получавшие препараты с эффектом стимуляции выделения инсулина, не учитывались), минимальное значение в основной группе составило 2,87. В группе сравнения обнаружена прямая корреляция средней силы между уровнем холестерина ($r = 0,41$; $p < 0,028$) и глюкозы ($r = 0,44$; $p < 0,032$) с длительностью постхолецистэктомического периода.

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметр	МС + ЖКБ, n = 27	МС + холецистэктомия, n = 30	Значение p
Возраст, годы	37,2 ± 10,2	39,3 ± 11,1	0,068
Рост, см	169 ± 7	167 ± 7,2	0,17
Масса тела, кг	99,8 ± 11,6	96,5 ± 11,9	0,063
Индекс массы тела (кг/м ²)	43,6 ± 0,9	42,6 ± 0,5	0,074
Инсулин, мкМЕ/мл	15 ± 2,7	14,3 ± 3,5	0,76
НОМА-IR	4 ± 1,2	4,3 ± 0,9*	0,047
Гиперинсулинемия, абс. (%)	13 (48,1)*	5 (16,6)	0,002
↑Активность АЛТ, абс. (%)	3 (11,1)	18 (60)*	0,002
↑Активность АСТ, абс. (%)	3 (11,1)	16 (53,3)*	0,001
↑Активность ГГТП (%)	0	9 (30)*	0,006
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 1,2	6,06*	0,034
Гиперхолестеринемия, % / сред.	10 / 6,4 ± 0,8	10 / 5,9 ± 0,9	0,28 / 0,17

МС – метаболический синдром, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, АЛТ – аланиновая аминотрансфераза, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ↑ – повышенная активность

*Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости



При изучении результатов инструментальных методов исследования выявлено статистически значимое превалирование эндоскопической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в группе холецистэктомированных больных: 4 (14,8%) случая в основной и 15 (50%) в группе сравнения (табл. 2). Аналогичное распределение данных наблюдалось и при анализе результатов водородного дыхательного теста, проводимого с целью регистрации СИБР в тонкой кишке, – 16 (59,2%) и 29 (96,6%) наблюдений соответственно. При УЗИ органов брюшной полости также отмечена более высокая частота встречаемости картины холангита в группе сравнения – 13 (43,3%) случаев против 5 (18,5%) в основной группе.

Анализ данных гистологического исследования ткани печени показал большее количество случаев белковой дегенерации гепатоцитов в группе сравнения (табл. 3). Выявлена ассоциация гистологической активности гепатита в постхолецистэктомическом периоде с регистрацией СИБР в тонкой кишке ($p=0,026$), а также длительностью постхолецистэктомического периода ($r=0,32$; $p<0,05$). Активный гепатит также статистически значимо чаще регистрировался у пациентов с ультразвуковыми проявлениями холангита ($p=0,041$) и синдромом хронической диареи ($p=0,027$). У пациенток с метаболическим синдромом в постхолецистэктомическом периоде отмечено более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП (средняя длительность постхолецистэктомического периода для F1 составила $5,3 \pm 1,9$, для F2 – $7,3 \pm 1,6$ года; $p=0,32$). Фибротические изменения значимо чаще регистрировали в сочетании с хронической диареей ($p=0,034$) и клиническими проявлениями постхолецистэктомического синдрома в анамнезе ($p=0,044$). Обнаружена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ($r=0,77$; $p=0,047$).

Обсуждение

При анализе полученных данных выявлено прогрессирование метаболических расстройств в группе сравнения. Повышение частоты гипергликемии натощак и снижение частоты регистрации базальной гиперинсулинемии можно расценивать как результат истощения β -клеток поджелудочной железы и нарушения регуляции секреции инсулина. Прогрессирование метаболических расстройств в группе сравнения можно связать с целым спектром известных сегодня

Таблица 2. Данные инструментальных методов исследования

Метод исследования	МС + ЖКБ, n = 27		МС + холецистэктомия, n = 30	Значение p
	абс.	(%)		
Водородный дыхательный тест с лактулозой				
СИБР положительный, абс. (%)	16	(59,2)	29 (96,6)*	0,01
Ультразвуковое исследование				
признаки холангита, абс. (%)	5	(18,5)	13 (43,3)*	0,008
Эзофагогастродуоденоскопия				
картина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, абс. (%)	4	(14,8)	15 (50)*	0,023
дуоденогастральный рефлюкс, абс. (%)	18	(66,6)	22 (73,3)	0,7

МС – метаболический синдром, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, СИБР – синдром избыточного бактериального роста

*Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости

Таблица 3. Характеристика биоптатов печени по Knodell

Параметр	МС + ЖКБ, n = 27		МС + холецистэктомия, n = 30		Значение p
	степень	абс.	степень	абс.	
Индекс гистологической активности	0	7	0	0	0,029
	1	13	1	9	
	2	7	2	13	
	3	0	3	8	
Индекс фиброза	0	10	0	0	0,041
	1	14	1	11	
	2	3	2	14	
	3	0	3	5	
Жировая дистрофия, абс. (%)		22 (81,4%)		30 (100%)	> 0,05
Баллонная дистрофия, абс. (%)		8 (29%)		22 (73%)*	0,024

МС – метаболический синдром, ЖКБ – желчнокаменная болезнь

*Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости

причин: прекращением инкреторной функции резецированного желчного пузыря, изменением микробного пейзажа, нарушением метаболизма желчных кислот, повышением энергоёмкости пищевых субстратов и синтеза короткоцепочечных желчных кислот, повышением проницаемости



кишечника, эндотоксемией, нарушением инкреторной функции энтероцитов, развитием депрессивных расстройств и нарушением пищевого поведения.

Инкреторная функция желчного пузыря представлена синтезом К-клетками холецистокинина и D1-холангиоцитами фактора роста фибробластов (FGF-15/19). Нарушение суточного ритма синтеза последнего со значительным падением в послеобеденное время определяет отсутствие соответствующих эффектов – гипогликемического, гиполипидемического, разрешения инсулинорезистентности и контроля синтеза желчных кислот [7].

Снижение концентрации холецистокинина приводит к дискоординации гастродуоденального сегмента и в результате к развитию СИБР в тонкой кишке. Статистически значимая регистрация большего числа гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов группы сравнения, вероятно, обусловлена не только повышенной массой тела и развитием СИБР, но и расстройством моторики эзофагогастродуоденальной зоны. Достоверно более частую регистрацию СИБР в этой группе, кроме вышеизложенного, объясняет наличие болюсной билиарной недостаточности, инсулин- и кортизол-опосредованных нарушений третьей фазы моторного миграционного комплекса в виде постпрандиальной гипокинезии и ретроградной дискинезии тонкой кишки [7, 8].

Согласно данным литературы, изменение микробного пейзажа при ожирении и сахарном диабете 2-го типа представлено преобладанием филума *Firmicutes*, снижением количества *Bifidobacterium* и основного продуцента бутирата – *Faecalibacterium prausnitzii*. При патологии билиарных путей дополнительно определяется значительный рост пристеночной микрофлоры двенадцатиперстной кишки, выявляется доминирование гемолитических стафилококков, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, грибов рода *Candida* и бактериоидов. Увеличение частоты встречаемости генов, кодирующих ферменты метаболизма желчных кислот, что характерно для *Firmicutes*, способствует раннему гидроксильрованию желчных кислот. Снижение содержания вторичных желчных кислот приводит к активации их синтеза из холестерина, однако, как известно, печень не способна производить желчные кислоты в количествах, покрывающих их значительный дефицит [8].

В настоящее время основная «ценность» желчных кислот определяется эффектами их

взаимодействия с соответствующими ядерными и мембранными рецепторами. Так, в энтероцитах и гепатоцитах активация фарнезоидного X-рецептора (FXR) блокирует синтез желчных кислот из холестерина посредством инактивации цитохрома C450 (CYP27A1) и увеличивает экспрессию переносчиков желчных кислот, что способствует их энтерогепатической циркуляции. Взаимодействие желчных кислот с FXR L-клеток кишечника вызывает снижение экспрессии проглюкагона и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирующих чувство насыщения [5]. Эффекты активации TGR5 (мембранного рецептора желчных кислот) наиболее активно изучаются, и согласно известным механизмам влияния TGR5 желчные кислоты представляются регуляторами углеводного и основного обменов, блокаторами воспаления в ткани печени, эндотелии и жировой ткани, регуляторами функции щитовидной железы на периферии [9].

Известно, что изменение микробного пейзажа приводит к ингибированию АМРК (аденозин-монофосфат-активированной протеинкиназы), что ведет к снижению экскреции инсулина, гипергликемии, блокированию кетогенеза и β -окисления жирных кислот, активации липогенеза и синтеза холестерина. Микробиота кишечника также способна блокировать экспрессию в жировой ткани FIAL (4-ангиопоэтинподобный антагонист активности липопротеинлипазы), что приводит к активации последней и накоплению триацилглицеридов в адипоцитах.

На фоне СИБР, в связи с усилением процессов сбраживания, отмечается значительное увеличение синтеза короткоцепочечных желчных кислот и изменение их нормального профиля. Биологическая значимость короткоцепочечных желчных кислот опосредована взаимодействием со специфическими рецепторами к жирным кислотам FFAR2 и FFAR3 (англ. free fatty acid receptors), повышением энергоемкости пищевого субстрата, регуляцией синтеза антимикробных пептидов, регуляцией проницаемости тонкой кишки и синтеза холестерина и глюкозы. Стимуляция FFAR2 и FFAR3 приводит к активации липогенеза, ингибированию липолиза и уменьшению расхода энергии. FFAR3 также регулируют перистальтику кишечника и насыщение через ГПП-1 и экспрессию пептида-YY [10]. Расстройство пищевого поведения принято связывать и с активацией Toll-подобных рецепторов энтероцитов, что приводит к инициации иммунного ответа, повышению проницаемости кишечного и гематоэнцефалического барьеров,



активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гиперпродукции кортизола и нарушению метаболизма серотонина, а также к нарушению серотонинового и норадреналинового пути регуляции лимбической системы [11]. Увеличение энергетической емкости пищевых субстратов сопряжено с повышенной проницаемостью тонкой кишки для жиров и углеводов, избыточным синтезом короткоцепочечных желчных кислот, преобладанием флоры с генетически детерминированными сахаролитическими свойствами.

Достоверно более частая регистрация диареи в группе оперированных пациентов объяснима секреторным, осмолярным и хологенным компонентами, гипермоторной дисфункцией толстой кишки в рамках синдрома раздраженной кишки в ассоциации с СИБР.

Цитолитический синдром, определяемый с достоверным преимуществом у людей после холецистэктомии, обусловлен повышением концентрации липополисахаридов и иных паттернов кишечных микроорганизмов в кровотоке. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, снижение активности Akt (фосфатидилинозитол-3-киназа) под влиянием дефицита лиганда к TGR5, что индуцирует проапоптотические члены семейства Bcl-2 в гепатоцитах, а также снижение содержания метионина и других составляющих антиоксидантной системы на фоне истощения запасов последних приводят к массивному липоапоптозу гепатоцитов [12]. Некроз гепатоцитов обусловлен токсическим влиянием метаболитов микробиоты, ишемическими сосудистыми реакциями в виде микротромбозов.

Явления холангита рефлюксного характера ассоциированы по данным проведенных ранее многочисленных исследований с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, развитием лобулярного гепатита и сосудистых нарушений в виде расширения синусоидов, полнокровия центральных и портальных сосудов.

Влияние эндотоксемии на развитие фиброза обусловлено индукцией фибропластического фенотипа липоцитов, гепатоцитов, эндотелиоцитов и холангиоцитов. Фибробластами и клетками Купфера также осуществляется синтез внеклеточного матрикса. Наличие генотипа быстрого фиброза (PNPLA3, I148M, mPNC-10b и др.), повышение концентрации воспалительных промоуторов фиброгенеза, цитокинов (лептина, фактора некроза опухоли- β , интерферона- γ), факторов роста (инсулиноподобного, эпидермального, фактора роста гепатоцитов), постоянная активация

синтезирующих межклеточный матрикс клеток с одновременным снижением скорости их апоптоза и истощение резервов ингибиторов тканевых металлопротеиназ способствуют увеличению скорости фиброза [13].

Ассоциация прогрессирования фибротических изменений печени с синдромом хронической диареи обусловлена хронической потерей желчных кислот и повышением проницаемости кишечника для липополисахаридов [14, 15]. Клинические проявления постхолецистэктомического синдрома ассоциированы с дальнейшим развитием фиброза печени, вероятно, ввиду более выраженных моторных расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта у данной группы пациентов вследствие развития панкреатита и более раннего истощения β -клеток поджелудочной железы. Жировая дистрофия печени чаще наблюдалась у пациентов группы сравнения, но статистически значимых различий в показателях не достигнуто. Баллонная дегенерация гепатоцитов, отмечаемая со статистически значимо большей частотой в группе пациенток после холецистэктомии, характерна для неалкогольного стеатогепатита, а ее наличие в основной группе, предположительно, обусловлено сосудистыми расстройствами на фоне метаболического синдрома, перенесенными токсическими или иными поражениями печени, выявление которых не входило в задачи настоящего исследования.

Взаимосвязь длительности постхолецистэктомического периода с ростом уровня гликемии и холестерина, а также степенью фиброза определяется прогрессирующим негативным изменением микробного пейзажа тонкой кишки, развитием эндотоксикоза, что приводит к «накопительному эффекту» и разрыванию рецидивирующих и взаимоподдерживающих каскадов окислительного и нитрозативного стресса.

Сосудистый компонент поражения печени определяется в виде расширения портальных трактов и полнокровия синусоидов. Замедление оттока регистрируется и при доплерографии печеночных вен в виде снижения скорости кавального кровотока и «портализации» доплеровской кривой. В настоящий момент подобные изменения кровотока связываются с повышением плотности печеночной ткани на фоне прогрессирования жировой инфильтрации гепатоцитов.

Сосудистый эпителий синусоидов на фоне воздействия окислительного и нитрозативного стресса с последующим развитием апоптоза и формированием «базальной мембраны» претерпевает трансдифференцировку в CD34⁺



эндотелий. Сброс нефилтрованной портальной крови в систему центральных вен, расширение объема гипоксического поражения гепатоцитов и фиброзирование перисинусоидальной зоны, синтез медиаторов воспаления и фиброзирования новообразованными эндотелиоцитами способствуют распространению эндотоксемии и окислительного стресса на основное сосудистое русло. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ткани печени на фоне окислительных расстройств сопровождается изменением концентрации синтезируемого ангиотензиногена. В результате травматизации эндотелия сосудов перегрузкой объемом циркулирующей крови, окисленными липопротеидами, модифицированными белками-переносчиками липидов происходят прогрессирование эндотелиальной дисфункции и запуск атерогенного каскада. Одновременно модификация резистивных сосудов влечет за собой увеличение жесткости сосудистой стенки, признанной наиболее неблагоприятным прогностическим фактором сосудистых осложнений.

Исходя из сказанного, пациенты в постхолецистэктомическом периоде должны рассматриваться как обладающие потенциальным риском развития сердечно-сосудистой и эндокринологической патологии.

Таким образом, результаты настоящего исследования не противоречат упомянутому выше работам других авторов. В качестве положительных сторон нашего исследования отметим: оно проведено на узкой (по гендерному, возрастному и метаболическому критериям) выборке, НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит верифицированы как посредством сонографии, так и по результатам биопсии печени. К отрицательным моментам можно отнести небольшую выборку и ретроспективность, что, возможно, не позволило учесть

некоторые дополнительные факторы влияния на течение метаболического синдрома и НАЖБП. Однако ранее проведенные исследования с корректировкой соответствующих данных показали незначительное влияние данных факторов на течение изучаемой патологии.

Выводы

1. Холецистэктомия является предиктором развития неспецифического гепатита.
2. Регистрация биохимической активности неалкогольного стеатогепатита в постхолецистэктомическом периоде ассоциирована с СИБР в тонкой кишке ($p=0,026$), ультразвуковыми признаками холангита ($p=0,041$) и синдромом диареи ($p=0,027$).
3. У пациентов с метаболическим синдромом в постхолецистэктомическом периоде отмечается более раннее выявление фиброза печени относительно естественного течения НАЖБП (средняя длительность постхолецистэктомического периода для F1 составила $5,3 \pm 1,9$, для F2 – $7,3 \pm 1,6$ года, $p=0,32$; для сравнения: по данным клиники Мейо, средняя длительность течения НАЖБП до формирования F1 – 7 лет). Фибротические изменения статистически значимо чаще регистрируются в сочетании с синдромом хронической диареи ($p=0,034$) и клиническими проявлениями постхолецистэктомического синдрома в анамнезе ($p=0,044$). Выявлена прямая сильная корреляционная связь между степенью тяжести фибротических изменений и длительностью постхолецистэктомического периода ($r=0,77$; $p=0,047$).
4. Холецистэктомия в молодом возрасте выступает предиктором прогрессирования метаболических расстройств у женщин с метаболическим синдромом. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Shen C, Wu X, Xu C, Yu C, Chen P, Li Y. Association of cholecystectomy with metabolic syndrome in a Chinese population. *PLoS One*. 2014;9(2):e88189. doi: 10.1371/journal.pone.0088189.
2. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim YJ, Yoon JH. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6287–95. doi: 10.3748/wjg.v21.i20.6287.
3. Wang HG, Wang LZ, Fu HJ, Shen P, Huang XD, Zhang FM, Xie R, Yang XZ, Ji GZ. Cholecystectomy does not significantly increase the risk of fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3614–8. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3614.
4. Ahmed F, Baloch Q, Memon ZA, Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;17:7–13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.03.015.
5. Cortés V, Quezada N, Uribe S, Arrese M, Nervi F. Effect of cholecystectomy on hepatic fat accumulation and insulin resistance in non-obese Hispanic patients: a pilot study. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):129. doi: 10.1186/s12944-017-0525-3.
6. Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martínez S, Cid-Juarez S. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? *J Gastrointest Surg*. 2008;12(12):2097–102. doi: 10.1007/s11605-008-0704-7.
7. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, Rudilosso A, D'Amico R, Bertolotti M, Carulli N. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176–84. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03924.x.



8. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JL. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480–4. doi: 10.1038/nature07540.
9. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Walters JR. Fibroblast growth factor 19 and 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012;3:e18. doi: 10.1038/ctg.2012.10.
10. Julio-Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders – a controversial association. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1187–201. doi: 10.1111/apt.12950.
11. Teixeira TF, Souza NC, Chiarello PG, Franceschini SC, Bressan J, Ferreira CL, Peluzio Mdo C. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr*. 2012;31(5):735–40. doi: 10.1016/j.clnu.2012.02.009.
12. Berr F, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Münzing W, Hylemon PB. 7 α -dehydroxylating bacteria enhance deoxycholic acid input and cholesterol saturation of bile in patients with gallstones. *Gastroenterology*. 1996;111(6):1611–20.
13. Guo C, Chen WD, Wang YD. TGR5, not only a metabolic regulator. *Front Physiol*. 2016;7:646. doi: 10.3389/fphys.2016.00646.
14. Trabelsi MS, Daoudi M, Prawitt J, Ducastel S, Touche V, Sayin SI, Perino A, Brighton CA, Sebti Y, Kluza J, Briand O, Dehondt H, Vallez E, Dorchies E, Baud G, Spinelli V, Hennuyer N, Caron S, Bantubungi K, Caiazza R, Reimann F, Marchetti P, Lefebvre P, Bäckhed F, Gribble FM, Schoonjans K, Pattou F, Tailleux A, Staels B, Lestavel S. Farnesoid X receptor inhibits glucagon-like peptide-1 production by enteroendocrine L cells. *Nat Commun*. 2015;6:7629. doi: 10.1038/ncomms8629.
15. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waquet A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–72. doi: 10.2337/db06-1491.

The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women

Lebedeva O.V.¹ • Bueverov A.O.¹ • Bueverova E.L.¹ • Nikitina L.O.²

Rationale: At present, the metabolic syndrome and pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease, as well as identification of factors that may influence the rate of development of dystrophy and fibrosis in the liver are in the focus of investigators' attention. This study represents an attempt to detail metabolic derangements and liver tissue abnormalities after cholecystectomy in patients with metabolic syndrome at baseline. **Aim:** To study the influence of cholecystectomy performed at younger age on the course of metabolic syndrome in women. **Materials and methods:** This was a retrospective analytical study in a sample of 57 female patients with metabolic syndrome (International Diabetes Federation criteria 2005) aged from 18 to 44 years (young age according to the World Health Organization definition). From those, 30 patients with cholelithiasis were included into the control group and 27 patients who had undergone cholecystectomy in this age range were included into the comparison group. We analyzed their past history, results of clinical examination, laboratory tests, abdominal ultrasound examination, esophagogastroduodenoscopy, hydrogen respiration test with lactulose, as well as the results of needle liver biopsy.

Results: Non-alcoholic steatohepatitis after cholecystectomy was associated with the excessive bacterial growth in the small intestine ($p=0.026$), ultrasound signs of cholangitis ($p=0.041$), and diarrhea syndrome ($p=0.027$). Liver fibrosis was significantly more frequent in association with chronic diarrhea ($p=0.034$) and past clinical signs of post-cholecystectomy syndrome ($p=0.044$). There was a strong direct correlation between the grade of fibrosis and the time since cholecystectomy ($r=0.77$; $p=0.047$). **Conclusion:** Cholecystectomy performed at young age predicts progression of metabolic abnormalities in women with metabolic syndrome.

Key words: cholelithiasis, metabolic syndrome, cholecystectomy, non-alcoholic fatty liver dystrophy

For citation: Lebedeva OV, Bueverov AO, Bueverova EL, Nikitina LO. The influence of cholecystectomy at young age on the course of metabolic syndrome in women. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):384–91. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-384-391.

Received 29 May 2017; Accepted 1 August 2017

Lebedeva Olga V. – Postgraduate Student, Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy, Postgraduate Medical Training Faculty¹

✉ 2/1–41 Kustanayskaya ul., Moscow, 115580, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 989 05 95. E-mail: ovgastro@mail.ru

Bueverov Aleksey O. – MD, PhD, Professor, Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy, Postgraduate Medical Training Faculty¹

Bueverova Elena L. – MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty¹

Nikitina Liliana O. – MD, PhD, Vice-chancellor for Postgraduate and Complementary Training²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²National Medical Research Center for Rehabilitation and Curortology; 32 Novyy Arbat ul., Moscow, 121099, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов

Таратина О.В.¹ • Самоходская Л.М.² • Краснова Т.Н.² • Мухин Н.А.²

Таратина Олеся Валериевна – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 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, заведующая отделом лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра²

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины²

Мухин Николай Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины²

Актуальность. Поиск у конкретного больного предикторов агрессивного течения хронического гепатита С (ХГС), в том числе с помощью генетических исследований, представляется актуальной задачей. Быстрый темп прогрессирования фиброза при ХГС ассоциируется с полиморфизмом ряда генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы и вовлеченных в формирование эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса.

Цель – разработка прогностической модели оценки вероятности быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС на основании комбинации изученных генетических маркеров и клинико-демографических параметров.

Материал и методы. Сто девять пациентов с хронической HCV-инфекцией (79 женщин и 30 мужчин) с известной длительностью инфекции и стадией фиброза печени были разделены на группы с «быстрым фиброзом» (n=54, скорость прогрессирования фиброза $\geq 0,13$ ед. фиброза/год) и с «медленным фиброзом» (n=55, скорость прогрессирования $< 0,13$ ед. фиброза/год). Определение полиморфизма исследуемых генов проводилось молекулярно-генетическими методами. Многофакторный анализ комплексного влияния генетических вариантов, а также совместного воздействия генетических и клинико-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС проводили методом логистической регрессии. **Результаты.** Статистически значимо с быстрым темпом прогрессирования фиброза коррелировали возраст больных на момент инфицирования (статистика Вальда=14,955; $p=0,00011$), мужской пол (статистика

Вальда=6,787; $p=0,00918$), носительство (-6)AA генотипа гена AGT (статистика Вальда=6,512; $p=0,01072$), 242TT-генотипа гена CYBA (статистика Вальда=4,347; $p=0,03708$) и 235MT генотипа гена AGT (статистика Вальда=4,306; $p=0,03799$). Построена модель, предсказывающая вероятность быстрого прогрессирования фиброза у больного ХГС на основании вышеприведенных факторов, продемонстрировано ее применение на двух клинических примерах.

Заключение. Для выявления больных с риском «быстрого» развития фиброза печени целесообразно проведение анализа полиморфизма гена AGT (локусы M235T и G-6A) и гена CYBA (локус C242T). Неблагоприятными в этом случае являются генотипы 242TT гена CYBA, (-6)AA и 235MT гена AGT. Для уточнения прогноза необходимо учитывать демографические показатели (пол и возраст на момент инфицирования) – мужской пол и более старший возраст инфицирования увеличивают вероятность быстро прогрессирующего течения ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, генетический полиморфизм

Для цитирования: Таратина ОВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Мухин НА. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):392–407. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.

Поступила 12.07.2017;
принята к публикации 01.08.2017

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

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



Несмотря на революционные успехи противовирусного лечения заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС), смертность как от самого заболевания, так и от его осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака – продолжает расти во всем мире [1, 2]. Так, в 2016 г. заболеваемость ХГС в Российской Федерации составила 39,26 случая на 100 тыс. населения (в абсолютных числах – 58 123 человека) против 32 на 100 тыс. населения в 2005 г. [2]. Фантастическая эффективность современных безинтерфероновых схем терапии ХГС (96–98% для генотипа 1а, 99–100% – для генотипа 1б, 95–98% – для генотипа 2 и 90–94% – для генотипа 3) нивелируется их низкой доступностью для большинства пациентов из-за высокой стоимости препаратов [1]. Естественное течение ХГС крайне варибельно: вероятность развития цирроза печени через 20–30 лет после инфицирования колеблется от 4 до 45% [2]. Противовирусная терапия гепатита С в Российской Федерации не финансируется из федерального бюджета, а существующие региональные программы покрывают лечение небольшой части пациентов. В итоге по данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами сегодня лечением охвачены около 2,4% больных ХГС¹.

В этой связи актуальной задачей представляется поиск у каждого больного предикторов более агрессивного течения заболевания. При их наличии показано незамедлительное и упорное лечение ХГС, а в случае их отсутствия противовирусная терапия может быть отложена. Ранее в популяционных исследованиях было установлено, что формирование фиброза при ХГС ускоряют и особенности вируса (3-й генотип), и ряд факторов хозяина (как модифицируемых, так и немодифицируемых): употребление алкоголя, иммуносупрессия, сочетанная инфекция вирусом иммунодефицита человека и/или гепатита В, мужской пол, раса (неевропейская), более поздний возраст инфицирования, инсулинорезистентность, ожирение, синдром перегрузки железом [2–6]. Однако для конкретного больного ни один из перечисленных клинических и демографических маркеров или тестов, либо их комбинации, не обладают высокой прогностической ценностью [4]. Именно поэтому активно исследуется влияние генетического полиморфизма на

прогрессирование фиброза при ХГС [4, 7–20]. Для многофакторного заболевания, к которым относится ХГС, предсказательная ценность выявления отдельного полиморфного локуса относительно. Требуется комплексный анализ комбинированного воздействия генетических факторов на течение заболевания [21], но такие работы единичны [7–10, 12, 18–20, 22–24].

Иницируют процесс фиброобразования печени главным образом воспалительные реакции в ответ на повреждение [25]. Важную роль играют и медиаторы, активирующие локальные и системные механизмы фиброгенеза: окислительный стресс, активация ренин-ангиотензиновой системы, ангиогенез и нарушение функционального состояния эндотелия (эндотелиальная дисфункция) [25, 26]. В работах, опубликованных нами ранее, была показана связь скорости прогрессирования фиброза печени с однонуклеотидными заменами в ряде генов ренин-ангиотензиновой системы (*AT1R A1166C*, *AGT G(-6)A* и *M235T*), окислительного стресса (*CYBA C242T*) и эндотелиальной дисфункции (*NOS3 G894T*, *MTHFR C677T*) [16, 17]: более быстрый темп фиброгенеза ассоциировался с носительством 242ТТ генотипа гена *CYBA* [17], (-6)А аллели и (-6)АА генотипа гена *AGT*, а также 235Т аллели и 235МТ генотипа гена *AGT* [16]. Целью настоящего исследования стала разработка прогностической модели оценки вероятности быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС на основании комбинации изученных генетических маркеров и клинико-демографических параметров.

Объект, материал и методы

Работа выполнена на базах научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова и клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. К участию в исследовании последовательно привлекались все больные ХГС и циррозом печени в его исходе, поступавшие для амбулаторного и стационарного обследования и лечения в период с ноября 2009 до июня 2014 г., удовлетворявшие *критериям включения*: наличие хронической вирусной инфекции гепатита С (положительные тесты на антитела к вирусу гепатита С (HCV) и HCV РНК), известные стадия

¹ Владимир Чуланов: «Регистр и национальная стратегия – два инструмента, без которых мы не сможем решить проблему больных вирусными гепатитами». Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015;(7–8):38–9.

фиброза печени и длительность заболевания, принадлежность к европеоидной расе и подписанное информированное согласие на участие в исследовании. *Критериями исключения* служили злоупотребление алкоголем (> 30 г/л), поражение печени иной этиологии (сочетанная инфекция вирусом гепатита В, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова), неизвестная длительность заболевания. Исследование носило ретроспективный характер, анализировались результаты обследования больных как на момент включения в исследование, так и при предыдущих обращениях в клинику (по архивным данным, если таковые имелись).

Группу сравнения составили 299 практически здоровых доноров крови без признаков поражения печени (292 мужчины и 7 женщин). Генотипирование группы сравнения проводилось для оценки распределения вариантов изучаемых генов в исследуемой популяции, репрезентативности обследуемой выборки пациентов и корректности определения вариантных маркеров.

Описание медицинского вмешательства

Диагнозы ХГС и цирроза печени вирусной (С) этиологии были установлены на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и данных стандартных лабораторных и инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, доплерографию сосудов печени и нижней полой вены, эзофагогастродуоденоскопию (по показаниям). Определение стадии фиброза печени проводилось по шкале METAVIR методом чрескожной биопсии печени с последующим гистологическим исследованием (у 89 больных), эластометрии печени (у 8 пациентов) на аппарате FibroScan (Echosens, Франция), в 2 случаях данные эластометрии были подтверждены результатами анализа комплекса серологических маркеров фиброза (Фиброактест, BioPredictive, Франция). У 12 больных стадия фиброза была расценена как F4 по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов без проведения эластометрии и биопсии печени.

Оценка темпа прогрессирования фиброза проводилась по формуле 1, предложенной Т. Pounard и соавт. для оценки темпа прогрессирования фиброза по единственной биопсии печени [3]:

Скорость прогрессирования фиброза

$$[\text{ед. фиброза/г}] = F/T, \quad (1)$$

где F – стадия фиброза печени по шкале METAVIR (ед. фиброза), T – длительность заболевания (годы).

Длительность заболевания рассчитывалась как период от желтушной формы острого вирусного гепатита С или от наиболее раннего из равнозначных факторов риска (первая внутривенная инъекция наркотика, первая трансфузия цельной крови или ее компонентов, полостная операция) до определения стадии фиброза печени. При наличии у больного в анамнезе нескольких факторов риска инфицирования точкой отсчета считалось то воздействие, которое предполагало максимальный объем инфицирующего материала.

Анализ полиморфизма исследуемых генов проводился молекулярно-генетическими методами, описанными ранее [16, 17, 27].

Участники исследования

В исследование включены 109 человек в возрасте от 18 лет до 81 года, медиана возраста 52 года (41, 60 лет); из них 79 (72,5%) женщин и 30 (27,5%) мужчин. Преобладание женщин обусловлено жесткими критериями исключения (мужчины чаще злоупотребляли алкоголем или имели сочетанную инфекцию вируса гепатита В).

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных пакетов программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Excel 2007. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия

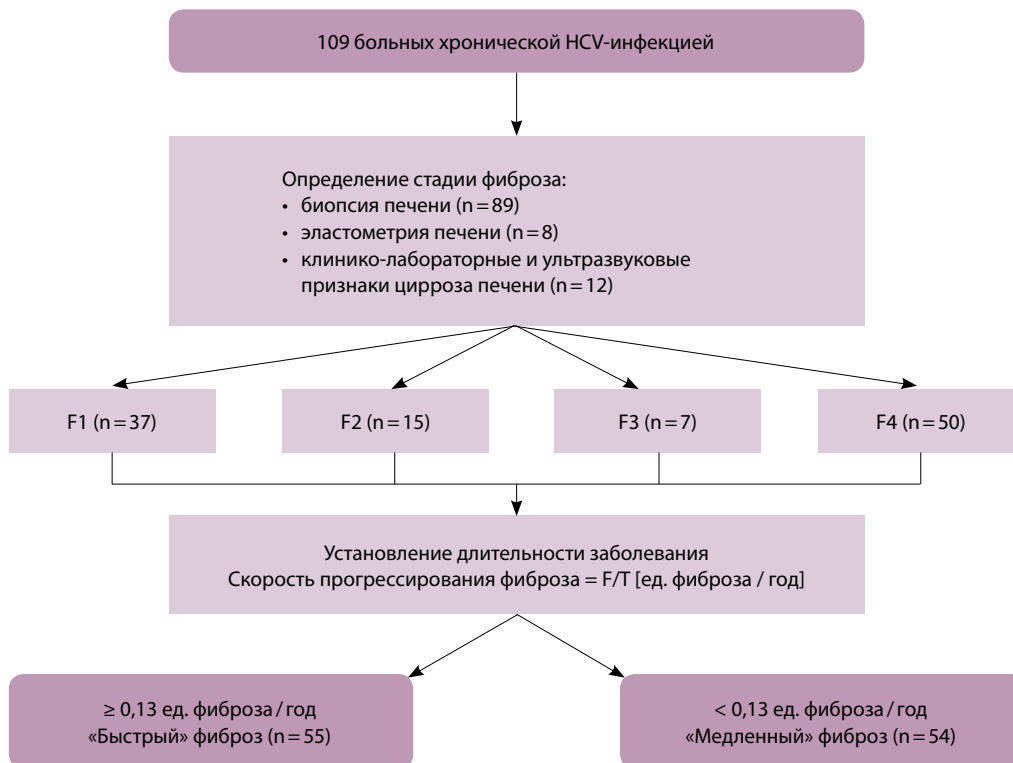


Шапиро – Уилка. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения определяли либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных по основным показателям, имеющим количественные значения с нормальным распределением, использовали непарный t-критерий Стьюдента (для равных или неравных дисперсий). Анализ качественных признаков проводился с использованием таблиц сопряженности 2×2 с применением двустороннего точного критерия Фишера с поправкой Йетса, в таблицах сопряженности 2×3 и 3×4 применялся критерий χ² Пирсона. Для построения прогностических моделей комплексного влияния генетических вариантов, а также совместного воздействия генетических и клиничко-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС применяли многофакторный анализ методом логистической регрессии. Прогноз вероятности (P) быстрого прогрессирования фиброза у больного ХГС в полученной модели рассчитывали по формуле 2:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \quad (2)$$

где *e* – основание натуральных логарифмов 2,71828...; *z* – уравнение регрессии.

Проверка значимости отличия от нуля коэффициентов при переменных в полученном уравнении регрессии проводилась при помощи статистики Вальда – квадрата отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке – и ее *p*-значения. Чем больше значение статистики Вальда, тем больший вклад в дисперсию вносит соответствующая переменная. Уровень значимости ошибки первого рода (*p*-значения) для проверяемых гипотез был принят равным 0,05. Оценивалось отношение шансов (ОШ) и строился 95% доверительный интервал для ОШ с применением модели бинарной логистической регрессии. Если ОШ было менее 1, эффект носительства соответствующего генотипа (аллели) расценивался как протективный, в случаях когда ОШ было более 1, влияние наследования полиморфного маркера расценивалось как неблагоприятное. Рассчитывались прогностические ценности положительного (PPV, формула 3) и отрицательного (NPV, формула 4) результатов выявления неблагоприятных генотипов:



Дизайн исследования

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

Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов



$$PPV = (ИП / (ИП + ЛО)) \times 100\%, \quad (3)$$

где ИП – истинно положительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты;

$$NPV = (ИО / (ИО + ЛП)) \times 100\%, \quad (4)$$

где ИО – истинно отрицательные случаи, ЛП – ложноположительные случаи.

Результаты

Характеристика обследованных больных
Из 109 пациентов, включенных в исследование, у 59 (54,1%) был диагностирован ХГС на различных стадиях фиброза по METAVIR, у 50 (45,9%) – цирроз печени в исходе ХГС. Высокая доля пациентов с F2–F4 стадиями фиброза и отсутствие больных со стадией фиброза F0 объясняются особенностями выборки, которую составили пациенты с манифестным течением заболевания, нуждавшиеся в стационарном лечении в специализированном

гепатологическом отделении, а также целенаправленным отбором больных циррозом печени для получения сопоставимых по численности групп. В 55 (50,5%) случаях скорость прогрессирования фиброза была 0,13 ед. фиброза/год и выше (в среднем $0,284 \pm 0,029$ ед. фиброза/год), они составили группу с «быстрым фиброзом». В 54 (49,5%) наблюдениях скорость прогрессирования не достигала 0,13 ед. фиброза/год (в среднем $0,072 \pm 0,032$ ед. фиброза/год), они были отнесены в группу с «медленным фиброзом» (рисунки).

Таким образом, скорость прогрессирования фиброза при «медленном» темпе была в 3 раза ниже, чем при «быстром». В табл. 1 приведены сравнительные клиничко-демографические данные групп больных с различной скоростью прогрессирования фиброза печени. Группы с «медленным» и «быстрым» фиброзом были сопоставимы по количеству пациентов, частота обнаружения «неблагоприятного» 3-го генотипа вируса и распределение по полу в сравниваемых

Таблица 1. Клиничко-демографические показатели больных с хронической HCV-инфекцией в группах «медленного» и «быстрого» прогрессирования фиброза печени

Показатель	«Медленный» фиброз	«Быстрый» фиброз	Значение <i>p</i>
Количество больных, <i>n</i> (%)	54 (49,5)	55 (50,5)	
Средняя скорость прогрессирования фиброза, ед. фиброза/год	$0,072 \pm 0,032$	$0,284 \pm 0,029$	$< 0,001^1$
Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (22,2)	18 (32,7)	0,22 ²
Женщины, <i>n</i> (%)	42 (77,8)	37 (67,3)	
Возраст, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$47 \pm 14,8$	$52,8 \pm 12,8$	0,032 ¹
Женщины моложе 50 лет, <i>n</i> (%)	21 (38,9)	8 (14,5)	0,004 ²
Давность заболевания, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$24 \pm 10,6$	$17,1 \pm 8,3$	$< 0,001^1$
Стадия фиброза по шкале METAVIR, <i>n</i> (%):			
F1	34 (63)	3 (5,5)	$< 0,001^3$
F2	7 (13)	8 (14,5)	
F3	3 (5,6)	4 (7,3)	
F4	10 (20)	40 (72,7)	
Возраст инфицирования, годы (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	$20,7 \pm 11,2$	$30,9 \pm 11,3$	$< 0,001^1$
3-й генотип вируса, <i>n</i> (%)	3 (6,5)	8 (19,5)	0,069 ²
«не 3-й» генотип вируса, <i>n</i> (%)	43 (93,5)	33 (80,5)	

Значение *p* вычислялось для *t*-критерия Стьюдента для равных дисперсий^[1], двустороннего критерия Фишера^[2], критерия χ^2 Пирсона^[3]



Ген	Аллель / генотип	«Быстрый» фиброз, n (%)	«Медленный» фиброз, n (%)	Значение <i>p</i>	ОШ	95% ДИ (ОШ)	Группа сравнения, n (%)
CYBA C242T	C	75 (68,2)	78 (72,2)	0,5144	0,82	0,46–1,47	374 (62,5)
	T	35 (31,8)	30 (27,8)		1,21	0,68–2,17	224 (37,5)
	CC	28 (50,9)	25 (46,3)*	0,0256	1,20	0,57–2,55	119 (39,8)*
	CT	19 (34,5)	28 (51,9)*		0,49	0,23–1,05	136 (45,5)*
	TT	8 (14,5)	1 (1,9)*		9,02	1,09–74,83	44 (14,7)*
	CC + CT	47 (85,5)	53 (98,1)*	0,0161	0,11	0,01–0,92	255 (85,3)*
CT + TT	27 (49,1)	29 (53,7)	0,6300	0,83	0,39–1,76	180 (60,2)	
NOS3 G894T	G	82 (74,5)	73 (67,6)	0,2575	1,4	0,78–2,53	418 (69,9)
	T	28 (25,5)	35 (32,4)		0,71	0,4–1,28	180 (30,1)
	GG	31 (56,4)	26 (48,1)	0,5294	1,39	0,66–2,95	145 (48,5)
	GT	20 (36,4)	21 (38,9)		0,90	0,41–1,95	128 (42,8)
	TT	4 (7,3)	7 (13)		0,53	0,14–1,91	26 (8,7)
	GG + GT	51 (92,7)	47 (87)	0,3241	1,9	0,52–6,9	273 (91,3)
TT + GT	24 (43,6)	28 (51,9)	0,3906	0,72	0,34–1,52	154 (51,5)	
MTHFR C677T	C	80 (72,7)	81 (75)	0,7026	0,89	0,49–1,63	455 (72,5)
	T	30 (27,3)	27 (25)		1,13	0,61–2,06	173 (27,5)
	CC	27 (49,1)	28 (51,85)	0,8344	0,9	0,42–1,9	169 (53,8)
	CT	26 (47,3)	25 (46,3)		1,04	0,49–2,21	117 (37,3)
	TT	2 (3,6)	1 (1,85)		2	0,18–22,73	28 (8,9)
	CC + CT	53 (96,4)	53 (98,15)	0,5691	0,5	0,04–5,68	286 (91,1)
CT + TT	28 (50,9)	26 (48,15)	0,7732	1,12	0,53–2,37	145 (46,2)	
AGT G-6A	G	55 (50)	72 (66,7)*	0,0126	0,5	0,29–0,86	286 (47,8)*
	A	55 (50)	36 (33,3)*		2	1,16–3,46	312 (52,2)*
	GG	15 (27,3)	24 (44,4)*	0,0512	0,47	0,21–1,03	68 (22,7)*
	GA	25 (45,4)	24 (44,4)*		1,04	0,49–2,22	150 (50,2)*
	AA	15 (27,3)	6 (11,1)*		3	1,07–8,45	81 (27,1)*
	GG + GA	40 (72,7)	48 (88,9)*	0,0324	0,33	0,12–0,94	218 (72,9)*
GA + AA	40 (72,7)	30 (55,6)*	0,0615	2,13	0,97–4,67	231 (77,3)*	
AGT M235T	M	49 (46,2)	65 (60,2)	0,0407	0,57	0,33–0,98	311 (52)
	T	57 (53,8)	43 (39,8)		1,76	1,02–3,02	287 (48)
	MM	11 (20,8)	24 (44,4)*	0,0268	0,33	0,15–0,73	83 (27,8)*
	MT	27 (50,9)	17 (31,5)*		2,26	1,05–4,88	145 (48,5)*
	TT	15 (28,3)	13 (24,1)*		1,24	0,52–2,95	71 (23,7)*
	MM + MT	38 (71,7)	41 (75,9)	0,6189	0,8	0,34–1,91	228 (76,3)
MT + TT	42 (79,2)	30 (55,6)*	0,009	3,05	1,36–6,85	216 (72,2)*	
ATRI A1166C	A	90 (81,8)	79 (73,1)	0,1252	1,65	0,87–3,15	448 (74,9)
	C	20 (18,2)	29 (26,9)		0,61	0,32–1,15	150 (25,1)
	AA	38 (69,1)	30 (55,6)	0,3346	1,79	0,82–3,88	167 (55,9)
	AC	14 (25,5)	19 (35,2)		0,63	0,28–1,42	114 (38,1)
	CC	3 (5,5)	5 (9,3)		0,57	0,13–2,49	18 (6)
	AA + AC	52 (94,5)	49 (90,7)	0,4463	1,77	0,40–7,8	281 (94)
AC + CC	17 (30,9)	24 (44,4)	0,1447	0,56	0,26–1,21	132 (44,1)	

Таблица 2.

Распределение аллелей и генотипов исследуемых генов у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной (С) этиологии с различной скоростью прогрессирования фиброза и в группе сравнения

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

*Различия с группой сравнения достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$ для двустороннего теста Фишера)

Таблица 3. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов генотипирования по одному полиморфному локусу в отношении темпа развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Генотип	PPV, %	NPV, %
242ТТ СУВА	88,89	53
(-6)АА АГТ	71,43	54,55
235МТ АГТ	61,36	58,73

PPV – прогностическая ценность положительного результата генотипирования; NPV – прогностическая ценность отрицательного результата генотипирования

группах не имели статистически значимых различий. Больные с «быстрым» фиброзом были старше как на момент исследования, так и на момент инфицирования, имели меньшую длительность заболевания, среди них чаще встречались больные с циррозом и реже – больные со стадией фиброза F1. «Медленный» темп значимо чаще выявлялся у женщин моложе 50 лет (см. табл. 1).

Основные результаты исследования

В предыдущих публикациях [16, 17] мы показали, что неблагоприятными для темпа развития фиброза являются генотип 242ТТ гена СУВА, (-6)А аллель и (-6)АА генотип гена АГТ, 235Т аллель и 235МТ генотип гена АГТ (табл. 2). Носительство же «мажорного» 235ММ генотипа гена АГТ оказывало протективный эффект и ассоциировалось с медленным темпом прогрессирования заболевания [16]. Распределение генотипов и аллелей исследованных генов в обеих группах пациентов и в группе сравнения находилось в соответствии с распределением Харди – Вайнберга, а частоты вариантных маркеров исследованных генов согласовывались с данными, полученными для европейской популяции, что свидетельствует

о репрезентативности выборки и корректности определения [16, 17].

Прогностическое значение определения единственного полиморфного локуса было невелико (табл. 3).

Мы предположили, что однонаправленное воздействие комбинаций этих генотипов друг с другом и с известными клиничко-демографическими факторами позволит строже выделить больных ХГС с высоким риском агрессивного течения заболевания. Многофакторный анализ проводился в два этапа. На первом этапе в модель логистической регрессии включались только генетические комбинации, и по его результатам выявлялись те из них, которые вносят наиболее весомый вклад. На втором этапе в рассматриваемую модель вводились клиничко-демографические факторы. Это позволило оценить клиническую и прогностическую значимость выявленных корреляций и построить прогностическую шкалу оценки риска быстрого прогрессирования ХГС.

При многофакторном анализе было подтверждено существенное негативное влияние носительства генотипов (-6)АА и 235МТ гена

Таблица 4. Эффект комплексного влияния исследуемых генетических факторов на скорость прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Генотипы	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i> для модели логистической регрессии
АГТ(-6)АА	6,793799	0,009	4,64 (1,444–14,034)	0,00019
АГТ 235МТ	8,590034	0,003	3,79 (1,538–9,323)	
СУВА 242ТТ	5,385376	0,02	13,49 (1,46–124,525)	
НОS3 894ТТ	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	
МТНFR 677ТТ	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	
АТR1 1166СC	Недостаточно	Недостаточно	Недостаточно	

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал



Таблица 5. Влияние комбинации исследованных генов и клинических параметров на скорость прогрессирования фиброза у больных хроническим гепатитом С

Фактор	Коэффициент логистической регрессии	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	<i>p</i> для модели логистической регрессии
Возраст на момент обследования	-0,02	0,288	Недостаточно	0,0000013
Индекс массы тела	0,08	1,908	Недостаточно	
Пол	-1,6	5,635	0,01761	
Возраст инфицирования	0,12	11,304	0,00077	
AGT (-6)AA	1,77	6,106	0,01348	
CYBA 242TT	2,7	5,052	0,02460	
AGT 235MT	1,22	4,969	0,02581	
ATR1 1166CC	-0,6	0,366	Недостаточно	
NOS3 894TT	0,65	0,54	Недостаточно	
MTHFR 677TT	-1,49	1,005	Недостаточно	

AGT и 242TT генотипа гена *CYBA* на фиброгенез (статистическая значимость модели $p=0,00019$, табл. 4).

Следующим шагом был проведен многофакторный анализ совместного влияния генетических и клинико-демографических факторов на скорость развития фиброза у больных ХГС. В тестовую регрессионную логистическую модель были включены все 6 полиморфных локусов пяти исследованных генов, а также такие показатели, как пол, возраст больных на момент определения стадии фиброза, возраст на момент инфицирования и индекс массы тела, которые по данным

литературы влияют на скорость прогрессирования фиброза (табл. 5). Статистически значимо с быстрым темпом прогрессирования фиброза коррелировали мужской пол, возраст больных на момент инфицирования (чем старше – тем быстрее), носительство мутантного 242TT-генотипа гена *CYBA*, мутантного (-6)AA и гетерозиготного 235MT генотипа гена *AGT*.

Исключение из множественной модели логистической регрессии полиморфных генов и клинических факторов, эффект которых не был статистически значимым, повысило ее достоверность ($p<0,000000001$; табл. 6). Наиболее

Таблица 6. Уровень значимости отобранных клинических и генетических предикторов быстрого прогрессирования фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Фактор	Уровень значимости	Коэффициент логистической регрессии	Статистика Вальда	<i>p</i> для статистики Вальда	<i>p</i> для модели логистической регрессии
Возраст инфицирования		0,1	14,955	0,00011	< 0,00000001
Мужской пол		-1,55	6,787	0,00918	
AGT (-6)AA		1,76	6,512	0,01072	
CYBA 242TT		2,52	4,347	0,03708	
AGT 235MT		1,06	4,306	0,03799	

весомым неблагоприятным для скорости нарастания фиброза фактором был возраст больных на момент инфицирования, самый слабый эффект оказывал полиморфизм M235T гена AGT. Женский пол имел протективное значение для темпа фибротических изменений печени у больных ХГС. Полученное в нашей модели уравнение логистической регрессии имело вид:

$$z = -0,93 + 2,52 \times (G_{242TT} \text{CYBA}) + 1,76 \times (G_{-6AA} \text{AGT}) + \\ + 1,06 \times (G_{235MT} \text{AGT}) + \\ + 0,1 \times (\text{Возраст инфицирования}) - 1,55 \times (\text{Пол}_{1,2}),$$

где G – носительство или отсутствие соответствующего генотипа (может принимать значения 0 или 1), Пол может принимать значения 1 (мужской) или 2 (женский).

Далее в соответствии с формулой 2 для каждого больного можно рассчитать вероятность быстрого прогрессирования фиброза.

Клинические примеры

Клинический пример 1. Больная Т. 47 лет поступила в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева с жалобами на общую слабость, утомляемость, частые носовые кровотечения, отечность лица по утрам и ног по вечерам. Из анамнеза известно, что в 1987 г. в возрасте 34 лет она перенесла родоразрешение путем операции кесарева сечения, неоднократные переливания крови. В течение последующих 8 лет чувствовала себя удовлетворительно. В 1995 г. появилась утомляемость, отеки ног по вечерам. В июне 1998 г. при обследовании впервые выявлено повышение активности трансаминаз до 2–3 норм, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) до 6 норм, лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$), наличие антител к HCV и HCV РНК в сыворотке крови. В начале 1999 г. госпитализирована в инфекционную больницу, где при обследовании выявлена гепатоспленомегалия, отечный синдром, цирроз печени по данным биопсии. В январе 2000 г. больная впервые обратилась в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева для дообследования и решения вопроса о возможности проведения противовирусной терапии.

Данные объективного обследования: состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая, питание повышенное, индекс массы тела $29,7 \text{ (кг/м}^2\text{)}$. Кожа физиологической окраски, чистая. Стопы пастозны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, с жестким оттенком, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные,

частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту, артериальное давление 130 и 90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Границы печени по Курлову 12(3)–10–8 см, край печени выступает на 3 см из-под края реберной дуги, закруглен. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Мочиспускание свободное, дизурии нет.

В анализах крови: лейкоциты $4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $148 \times 10^9/\text{л}$, аспарагиновая трансаминаза (АСТ) 135,7 МЕ/л (3,4 нормы), аланиновая трансаминаза (АЛТ) 110 МЕ/л (2,75 нормы), ГГТ 69 МЕ/л (1,4 нормы), протромбиновый индекс 69%. Уровень общего белка, альбумина, билирубина, альфа-фетопротеина, железа и активность холинэстеразы в норме. При УЗИ органов брюшной полости толщина правой доли печени 152 мм, левой – 79 мм, хвостатой – 44 мм, контуры печени ровные, паренхима однородной структуры, повышенной эхогенности. Воротная вена шириной до 15 мм, селезеночная вена в проекции поджелудочной железы и в воротах селезенки 12 мм. Селезенка увеличена в размерах – $160 \times 84 \text{ мм}$, контуры ровные, паренхима однородной структуры. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: эхо-картина увеличения и диффузных изменений печени, расширения селезеночной вены, спленомегалии.

Диагноз: цирроз печени в исходе хронического гепатита С (HCV РНК+ в сыворотке крови), умеренной активности с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, ультразвуковые признаки расширения портальной и селезеночной вен) и печеночной недостаточности (гипопротромбинемия), класс А по Чайлд-Пью (5 баллов).

Предполагаемая длительность заболевания к моменту биопсии составляла 11 лет, расчетная скорость прогрессирования фиброза $4/11 = 0,364 \text{ ед. фиброза/год}$ – «быстрый» темп.

Результаты генотипирования: CYBA C242T – TT, AGT G(-6)A – AA, AGT M235T – TT, NOS3 G894T – GT, ATR1 A1166C – CC, MTHFR C677T – TT.

Уравнение логистической регрессии: $z = -0,928 + 2,516 \times 1 + 1,761 \times 1 + 1,061 \times 0 + 0,102 \times 34 - 1,55 \times 2 = 3,717$; вероятность «быстрого» прогрессирования фиброза печени – 0,97.

Таким образом, у пациентки с неблагоприятным сочетанием унаследованных генотипов, несмотря на отсутствие дополнительных внешних факторов риска прогрессирования фиброза печени (ожирения, синдрома перегрузки железом, злоупотребления алкоголем), продемонстрирован высокий темп нарастания фибротических изменений в печени с формированием цирроза печени и портальной гипертензии уже через 11 лет после инфицирования.



Клинический пример 2. Больной Л., 42 года. С 1988 по 1994 г. употреблял наркотики внутривенно. В 1989 г. перенес желтушную форму острого гепатита В с реконвалесценцией (при множественных повторных исследованиях HBsAg не обнаружен, выявлялись антитела к HBsAg). В 1994 г. впервые выявлены антитела к HCV, наблюдался в гепатологическом центре, этиотропную терапию не получал. В 2001 г. в сыворотке крови впервые выявлена РНК HCV. С 2002 г. при периодических обследованиях биохимическая активность HCV была минимальной. В феврале 2005 г. определен генотип HCV – 1a, АСТ 32 ед/л, АЛТ 42 ед/л. В октябре 2005 г. для дообследования, включая проведение биопсии печени, и решения вопроса о возможности проведения противовирусной терапии пациент был впервые госпитализирован в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное, конституция нормостеническая. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно с равномерным распределением, индекс массы тела 25,7 (кг/м²). Кожа физиологической окраски, чистая. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 72 удара в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Границы печени по Курлову 10(1)–9–8 см, край печени выступает на 1 см из-под реберной дуги, острый, эластичный. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, дизурии нет.

В анализах крови: лейкоциты $7,4 \times 10^9$ /л, гемоглобин 135 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 185×10^9 /л, АСТ 68,4 ед/л (1,7 нормы), АЛТ 96,1 МЕ/л (2,4 нормы), щелочная фосфатаза 266 МЕ/л (1,5 нормы), ГГТ 115 МЕ/л (1,9 нормы), протромбиновый индекс 93%. Уровень общего белка, альбумина, билирубина, альфа-фетопroteина, железа и активность холинэстеразы в норме. Обнаружена HCV РНК, вирусная нагрузка $3,46 \times 10^6$ копий/мл или $8,7 \times 10^5$ МЕ/мл, генотип 1a. При УЗИ органов брюшной полости толщина правой доли печени 154×150 мм, левой – 70×71 мм, хвостатой – 46×34 мм, контуры печени ровные, паренхима диффузно умеренно изменена. Воротная вена шириной 8 мм, селезеночная – 4 мм. Селезенка не увеличена: 120×57 мм.

Биопсия печени: индекс гистологической активности по Knodell равен 1–3–3, стадия фиброза F1.

Диагноз: хронический гепатит С (HCV РНК+, генотип 1a, высокий уровень вирусной нагрузки), низкой

степени активности, стадия фиброза печени 1, индекс гистологической активности по Knodell 1–3–3.

Предполагаемая длительность заболевания к моменту биопсии составляла 19 лет, расчетная скорость прогрессирования фиброза $1/19 = 0,053$ ед. фиброза/год – «медленный» темп.

Результаты генотипирования: *CYBA C242T* – CC, *AGT G(-6)A* – GG, *AGT M235T* – MM, *NOS3 G894T* – GT, *ATR1 A1166C* – AC, *MTHFR C677T* – CC.

Уравнение логистической регрессии: $z = -0,93 + 2,52 \times 0 + 1,76 \times 0 + 1,06 \times 0 + 0,1 \times 23 - 1,55 \times 1 = -0,18$; вероятность «быстрого» прогрессирования фиброза печени – 0,45.

Таким образом, благоприятное сочетание унаследованных генотипов у данного пациента, инфицированного в молодом возрасте, способствовало медленному прогрессированию ХГС.

Обсуждение результатов

В последние годы проводится все больше исследований, оценивающих возможное влияние структурного полиморфизма генов, кодирующих ключевые звенья фиброгенеза, на течение и исходы заболеваний печени. Согласно эпидемиологическим данным, в большом количестве генов-кандидатов, которые потенциально вовлечены в патогенез фиброза у людей, имеются полиморфные участки [8, 12]. Несмотря на выявленные статистически значимые ассоциации полиморфизма отдельных генов с течением ХГС, клиническое значение найденных взаимосвязей бывает невелико, к тому же в некоторых работах были получены противоположные результаты [8, 12]. Наследование аллельных вариантов тех или иных локусов, влияющих на экспрессию гена или свойства белкового продукта, может компенсироваться полиморфизмом других участков этого же гена, полиморфизмом других генов, вовлеченных в столь сложное биологическое явление, как фиброгенез, либо гиперэкспрессией этих генов.

Анализ комплексного воздействия полиморфизма нескольких генов на течение и прогноз ХГС проводился лишь в немногих работах [7–10, 12–14, 19, 28, 29], еще реже учитывался вклад клинических данных [10, 12–14, 28, 29]. Так, методом полногеномного скрининга аллельных ассоциаций была разработана шкала риска развития цирроза (Cirrhosis Risk Score), которая может предсказать трансформацию гепатита в цирроз лучше, чем клинические параметры [10]. Эта шкала включает анализ точечных нуклеотидных замен в семи выявленных генах, но роль в фиброгенезе пяти из них до сих пор неясна [10,

14]. Другой подход – поиск генов-кандидатов из числа тех, что кодируют медиаторы, вовлеченные в известные звенья фиброгенеза в печени: апоптоз гепатоцитов, воспаление, ангиогенез, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция.

Когда в исследованиях влияния полиморфных генетических маркеров на течение ХГС проводится сравнение между собой групп больных с ХГС и циррозом печени либо с «мягкими» и «тяжелыми» стадиями фиброза, не учитывается длительность заболевания. И часть обследуемых с F0–F2 стадиями фиброза печени и кратким анамнезом заболевания, у которых впоследствии без лечения цирроз печени сформируется сравнительно быстро (менее чем за 20 лет), может быть ошибочно распределена в группу «легкого» течения. Более строгой представляется оценка связи полиморфизма исследованных генов с темпом нарастания фибротических изменений в печени.

Здоровые доноры крови не могут служить истинной контрольной группой при изучении течения ХГС, поскольку нам неизвестно, каким было бы течение HCV-инфекции у каждого из них в случае заражения. Генотипирование в группе сравнения проводилось для оценки распределения вариантов исследованных генов в российской популяции и репрезентативности изученной выборки пациентов. Но интересен тот факт, что все наблюдаемые статистически значимые различия с группой сравнения отмечены лишь для больных с «медленным» прогрессированием фиброза печени: у них реже встречались мутантные генотипы 242ГТ гена *CYBA*, (-6)АА генотип гена *AGT*, и чаще – мажорный ММ генотип гена *AGT*. Соответствие распределения изученных вариантных генотипов и аллелей равновесию Харди – Вайнберга и согласованность полученных значений с данными для европейских популяций позволяет сделать вывод о корректности генотипирования в нашей работе.

Ген *CYBA* кодирует субъединицу p22phox фермента NADPH-оксидазы (первоначально названного цитохромом В), который катализирует восстановление молекулярного кислорода до супероксидного радикала и образование токсичных форм кислорода [30]. NADPH-оксидаза экспрессируется в фагоцитах (лейкоцитах, клетках Купфера), эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и в звездчатых клетках печени, участвуя в процессе активации последних [30]. Показано, что NADPH-оксидаза активирует

фиброгенез в печени в ответ на ангиотензин II, апоптотические тельца и тромбоцитарный фактор роста, а также опосредует эффект некоторых других профиброгенных факторов: лептина, эндотелина и гомоцистеина [30–32]. Субъединица p22phox – трансмембранный белок, необходимый для ферментативной активности этого мультимолекулярного комплекса [33]. После инфицирования вирусом гепатита С культуры клеток линий HepG2 и Нера 1–6 начинают активно экспрессировать мРНК p22phox [34]. Полиморфизм С242Т гена *CYBA* приводит к замене аминокислоты гистидин на тирозин в позиции 72 белкового продукта и влияет на активность фермента [35]. Мы не встретили работ других авторов, посвященных влиянию полиморфизма гена *CYBA* С242Т на течение и прогноз хронических заболеваний печени. Нами в предыдущей публикации была показана корреляция наследования 242ГТ генотипа гена *CYBA* с формированием у больных ХГС портальной гипертензии (ОШ ГТ = 3,59) [27].

Значительную роль в патогенезе фиброза печени играет активация локальной тканевой ренин-ангиотензиновой системы [26, 36]. При ХГС все ее ключевые компоненты – ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и химаза, сам ангиотензин II и его рецепторы (1- и 2-го типа) – экспрессируются в поврежденной печени [36–39]. В эксперименте повышение концентрации ангиотензина II в печеночной ткани способствовало фиброгенезу [36], а генетическое или фармакологическое блокирование ренин-ангиотензиновой системы тормозило фиброзирование печени на животных моделях [40–43]. Имеются также единичные сообщения об антифиброгенном эффекте ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных ХГС [44–48], но они не были подтверждены в проспективном рандомизированном исследовании HALT-C [49].

Ангиотензиноген – предшественник ангиотензина I и ангиотензина II – синтезируется гепатоцитами, а также активированными звездчатыми клетками [50]. Нуклеотидные замены M235T и G-6A в промоторном участке гена *AGT* часто сцеплены между собой [51]. Полиморфизм G(-6)A гена *AGT* связан с изменением уровня экспрессии ангиотензиногена: у носителей АА генотипа повышена транскрипция гена *AGT* и отмечается хронический подъем базальной концентрации ангиотензина II [51]. Замена в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена



метионина на треонин (полиморфизм M235T) также влияет на уровень циркулирующего ангиотензиногена – у гомозигот 235TT плазменная концентрация ангиотензиногена на 15–40% выше по сравнению с гомозиготами 235MM [51]. Данные о влиянии полиморфизма гена *AGT* на течение ХГС противоречивы: в одной работе была выявлена связь наследования (-6)AA генотипа с развитием более тяжелых стадий фиброза печени у больных ХГС [7], в более позднем исследовании отличий в распределении аллельных вариантов гена *AGT* по локусам M235T и G(-6)A у больных ХГС с различной тяжестью фиброза печени отмечено не было [52]. В нашем исследовании (-6)AA и 235MT генотипы служили маркерами быстрого прогрессирования фиброза у больных ХГС, что противоречит данным шотландских авторов [52], возможно, из-за отсутствия учета длительности инфицирования в их работе.

При включении в модель, помимо генетических, клинических и демографических показателей, статистически значимым был вклад возраста больных на момент инфицирования (чем старше – тем быстрее) и пола (мужской

пол был неблагоприятным фактором), что согласуется с данными литературы [3, 4, 10]. Предположительно, антифиброзный эффект оказывают эстрогены [53]. При угасании репродуктивной функции защитное действие эстрогенов снижается, и темп фиброобразования печени ускоряется [24]. В нашей работе в группе с «быстрым» фиброзом относительное число женщин моложе 50 лет (средний возраст наступления менопаузы) было статистически значимо меньше, чем с «медленным» (см. табл. 2).

Заключение

Для выявления больных с риском «быстрого» развития фиброза печени целесообразно проведение анализа полиморфизма гена *AGT* (локусы M235T и G-6A) и гена *CYBA* (локус C242T). Неблагоприятными в этом случае являются генотипы 242TT гена *CYBA*, (-6)AA и 235MT гена *AGT*. Для уточнения прогноза необходимо учитывать демографические показатели (пол и возраст на момент инфицирования) – мужской пол и более старший возраст инфицирования увеличивают вероятность быстропрогрессирующего течения ХГС. ©

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках проекта № 14-50-00029 Российского научного фонда.

Литература

1. WHO. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.; 2017. 69 с. Доступно на: <http://www.iiar-f.ru/upload/iblock/6d9/6d96c71786128fcab695c11afea3338c.pdf>.
3. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
4. 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.
5. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
7. 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.
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.
9. 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.
10. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Venkatesh R, Bzowej N, Abar OT, Rowland CM, Catanese JJ, Leong DU, Sninsky JJ, Layden TJ, Wright TL, White T, Cheung RC. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(2):297–306. doi: 10.1002/hep.21695.
11. 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):93–6.
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. 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.
14. 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.
15. Щекотова 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). [Электронный журнал]. Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6047>.



16. 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.
17. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Лопаткина ТН, Ткачук ВА, Мухин НА. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции и скорость прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):45–51.
18. King LY, Johnson KB, Zheng H, Wei L, Gudewicz T, Hoshida Y, Corey KE, Ajayi T, Ufere N, Baumert TF, Chan AT, Tanabe KK, Fuchs BC, Chung RT. Host genetics predict clinical deterioration in HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114747. doi: 10.1371/journal.pone.0114747.
19. 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. doi: http://dx.doi.org/10.15690/vramn548.
20. Mueller JL, King LY, Johnson KB, Gao T, Nephew LD, Kothari D, Simpson MA, Zheng H, Wei L, Corey KE, Misraji J, Lee JH, Lin MV, Gogela NA, Fuchs BC, Tanabe KK, Gordon FD, Curry MP, Chung RT. Impact of EGF, IL28B, and PNP-LA3 polymorphisms on the outcome of allograft hepatitis C: a multicenter study. *Clin Transplant*. 2016;30(4):452–60. doi: 10.1111/ctr.12710.
21. Самоходская ЛМ, Балацкий АВ, Садекова ОН, Таратина ОВ, Колотвин АВ. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям. М.: Изд-во МГУ; 2011. 388 с.
22. Yee LJ. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. *Genes Immun*. 2004;5(4):237–45. doi: 10.1038/sj.gene.6364090.
23. Richardson MM, Powell EE, Barrie HD, Clouston AD, Purdie DM, Jonsson JR. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C. *J Med Genet*. 2005;42(7):e45. doi: 10.1136/jmg.2005.032557.
24. Pradat P, Trepo E, Potthoff A, Bakshi R, Young B, Trepo C, Lagier R, Moreno C, Lemmers A, Gustot T, Degre D, Adler M, Wedemeyer H. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(1):356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
25. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):195–206. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.005.
26. Таратина ОВ, Краснова ТН, Самоходская ЛМ, Сагинова ЕА, Мухин НА, Ткачук 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*. М.: МАКС Пресс; 2011. с. 347–76.
27. Таратина ОВ, Самоходская ЛМ, Краснова ТН, Мухин НА. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции с формированием и тяжестью портальной гипертензии у больных хроническим гепатитом С. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):698–712. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712.
28. 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.
29. 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.
30. De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;462(2):266–72. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.016.
31. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. doi: 10.1172/JCI18212.
32. De Minicis S, Seki E, Oesterreicher C, Schnabl B, Schwabe RF, Brenner DA. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;48(6):2016–26. doi: 10.1002/hep.22560.
33. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3):181–9. doi: 10.1038/nri1312.
34. de Mochel NS, Seronello S, Wang SH, Ito C, Zheng JX, Liang TJ, Lambeth JD, Choi J. Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(1):47–59. doi: 10.1002/hep.23671.
35. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1729–37. doi: 10.1172/JCI114898.
36. 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.
37. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790–6. doi: 10.1136/gut.2004.062398.
38. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1327–38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05461.x.
39. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):425–36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
40. Kanno K, Tazuma S, Chayama K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl(4). *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(1):177–83. doi: https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01357-3.
41. Wei HS, Li DG, Lu HM, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Zhang J, Cheng JL, Xu QF. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl(4). *World J Gastroenterol*. 2000;6(4):540–5. doi: 10.3748/wjg.v6.i4.540.
42. Yang L, Bataller R, Dulyx J, Coffman TM, Ginès P, Rippe RA, Brenner DA. Attenuated hepatic inflammation and fibrosis in angiotensin type 1a receptor deficient mice. *J Hepatol*. 2005;43(2):317–23. doi: 10.1016/j.jhep.2005.02.034.
43. Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Fukui H. Combination of interferon-beta and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the murine liver fibrosis development. *Liver Int*. 2005;25(1):153–61. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01038.x.
44. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):1022. doi: 10.1053/jhep.2002.32679.



45. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, Bru-guera M, Navasa M, Forns X, García-Retortillo M, García-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplan-tation. *Transplantation*. 2004;78(5):686–91. doi: 10.1097/01.TP.0000128913.09774.CE.
46. Yoshiji H, Noguchi R, Fukui H. Combined effect of an ACE inhibitor, perindopril, and interferon on liver fibrosis markers in patients with chron-ic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):215–6. doi: 10.1007/s00535-004-1523-6.
47. Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Toyohara M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-convert-ing enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2012;5(2):539–44. doi: 10.3892/mmr.2011.676.
48. Corey KE, Shah N, Misdradi J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fi-brosis in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(5):748–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x.
49. Abu Dayyeh BK, Yang M, Dienstag JL, Chung RT. The effects of angiotensin blocking agents on the progression of liver fibrosis in the HALT-C Trial cohort. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):564–8. doi: 10.1007/s10620-010-1507-8.
50. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, Colmenero J, Nicolás JM, Jiménez W, Weich N, Gutiérrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodés J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastro-entology*. 2003;125(1):117–25. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00695-4.
51. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin an-giotensin system. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6): 637–41. doi: 10.1007/s00109-008-0344-0.
52. Forrest EH, Thorburn D, Spence E, Oien KA, Inglis G, Smith CA, McCrudden EA, Fox R, Mills PR. Polymorphisms of the renin-angio-tensin 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.
53. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, Bedossa P, Valla D, Mar-cellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56(3):390–5. doi: 10.1136/gut.2006.101931.
1. WHO. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2017. 83 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Guidelines for diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Moscow; 2017. 69 p. Available from: <http://www.iaa-ff.ru/upload/iblock/6d9/6d96c71786128fcb695c11a-fea3338c.pdf>. Russian.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural his-tory of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, META-VIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–32. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8.
4. Asselah T, Bièche I, Paradis V, Bedossa P, Vid-aud 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.
5. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of Amer-ica. AASLD/IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Updated: July 6, 2016. Changes made September 16, 2016. Available from: <https://www.hcvguide-lines.org/>.
6. European Association for the Study of the Liv-er. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
7. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clous-ton AD, Crawford DH, Shorthouse C, Pur-die DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hep-atitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828–33. doi: 10.1053/he.2000.6253.
8. Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic poly-morphisms and the progression of liver fibro-sis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003;37(3): 493–503. doi: 10.1053/jhep.2003.50127.
9. Samokhodskaya LM, Ignatova TM, Abdul-laev SM, Krasnova TN, Nekrasova TP, Mukh-in NA, Tkachuk VA. Prognostic value of com-bination of allelic variants of cytokine and hemochromatosis genes in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gas-troenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(2):50–6. Russian.
10. Huang H, Shiffman ML, Friedman S, Ven-katesh R, Bzowej N, Abar OT, Rowland CM, Catanese JJ, Leong DU, Sninsky JJ, Layden TJ, Wright TL, White T, Cheung RC. A 7 gene sig-nature identifies the risk of developing cir-rhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(2):297–306. doi: 10.1002/hep.21695.
11. Semyonova NA, Ryazantseva NV, Novitsky VV, Bychkov VA, Chechina OYe. Role of IL6-174C/G gene polymorphism in development of chron-ic HCV infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;(5):93–6. 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. Fontana RJ, Litman HJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Su G, Sterling RK, Lok AS; HALT-C Trial Group. YKL-40 genetic polymor-phisms and the risk of liver disease progres-sion 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.
14. do O NT, Eurich D, Schmitz P, Schmeding M, Heidenhain C, Bagra M, Trautwein C, Neu-haus P, Neumann UP, Wasmuth HE. A 7-gene signature of the recipient predicts the pro-gression of fibrosis after liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Liver Transpl*. 2012;18(3):298–304. doi: 10.1002/lt.22475.
15. Schekotova AP, Krivtsov AV, Bulatova IA, Za-gorodskikh EB. Endothelial dysfunction and polymorphism of endothelial nitric oxide syn-thase (NOS3) gene in chronic hepatic diseases. Modern problems of science and education. 2012;(2). Available from: <https://science-edu-cation.ru/ru/article/view?id=6047>. Russian.
16. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Poly-morphism of renin-angiotensin system genes in progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gas-troenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(2):69–77. Russian.
17. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Lopatkina TN, Tkachuk VA, Mukhin NA. Endo-thelial dysfunction gene polymorphisms and the rate of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Terapevticheskij arkhiv*. 2014;86(4):45–51. Rus-sian.
18. King LY, Johnson KB, Zheng H, Wei L, Gude-wicz T, Hoshida Y, Corey KE, Ajayi T, Ufere N, Baumert TF, Chan AT, Tanabe KK, Fuchs BC, Chung RT. Host genetics predict clinical deter-ioration in HCV-related cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114747. doi: 10.1371/journal.pone.0114747.
19. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Yarova-ya EB, Krasnova TN, Mukhin NA, Tkachuk VA, Sadovnichy VA. Mathematic Model for Pre-diction of Liver Fibrosis Progression Rate in Patients with Chronic Hepatitis C Based on Combination of Genomic Markers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):651–61. doi: 10.15690/vramn548.Russian.
20. Mueller JL, King LY, Johnson KB, Gao T, Neph-ew LD, Kothari D, Simpson MA, Zheng H,



- Wei L, Corey KE, Misdraji J, Lee JH, Lin MV, Gogela NA, Fuchs BC, Tanabe KK, Gordon FD, Curry MP, Chung RT. Impact of EGF, IL28B, and PNL3A3 polymorphisms on the outcome of allograft hepatitis C: a multicenter study. *Clin Transplant*. 2016;30(4):452–60. doi: 10.1111/ctr.12710.
21. Samokhodskaya LM, Balatskiy AV, Sadokova ON, Taratina OV, Kolotvin AV. Molecular-genetic analysis of a person's predisposition to multifactorial diseases. Moscow: Moscow University Press; 2011. 388 p. Russian.
22. Yee LJ. Host genetic determinants in hepatitis C virus infection. *Genes Immun*. 2004;5(4):237–45. doi: 10.1038/sj.gene.6364090.
23. Richardson MM, Powell EE, Barrie HD, Clouston AD, Purdie DM, Jonsson JR. A combination of genetic polymorphisms increases the risk of progressive disease in chronic hepatitis C. *J Med Genet*. 2005;42(7):e45. doi: 10.1136/jmg.2005.032557.
24. Pradat P, Trepo E, Potthoff A, Bakshi R, Young B, Trepo C, Lagier R, Moreno C, Lemmers A, Gustot T, Degre D, Adler M, Wedemeyer H. The cirrhosis risk score predicts liver fibrosis progression in patients with initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(1):356–7. doi: 10.1002/hep.23223.
25. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):195–206. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.005.
26. Taratina OV, Krasnova TN, Samokhodskaya LM, Saginova EA, Mukhin NA, Tkachuk VA. 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. *Post-genomic research and technologies: Monograph*. Moscow: MAKSPress; 2011. p. 347–76. Russian.
27. Taratina OV, Samokhodskaya LM, Krasnova TN, Mukhin NA. 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. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):698–712. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-698-712. Russian.
28. Patin E, Kutalik Z, Guergnon 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.
29. 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.
30. De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;462(2):266–72. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.016.
31. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, Yang L, Paik YH, Lindquist J, Qian T, Schoonhoven R, Hagedorn CH, Lemasters JJ, Brenner DA. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1383–94. doi: 10.1172/JCI18212.
32. De Minicis S, Seki E, Oesterreicher C, Schnabl B, Schwabe RF, Brenner DA. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase mediates fibrotic and inflammatory effects of leptin on hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;48(6):2016–26. doi: 10.1002/hep.22560.
33. Lambeth JD. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(3):181–9. doi: 10.1038/nri1312.
34. de Mochel NS, Seronello S, Wang SH, Ito C, Zheng JX, Liang TJ, Lambeth JD, Choi J. Hepatocyte NAD(P)H oxidases as an endogenous source of reactive oxygen species during hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(1):47–59. doi: 10.1002/hep.23671.
35. Dinauer MC, Pierce EA, Bruns GA, Curnutte JT, Orkin SH. Human neutrophil cytochrome b light chain (p22-phox). Gene structure, chromosomal location, and mutations in cytochrome-negative autosomal recessive chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1729–37. doi: 10.1172/JCI114898.
36. 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.
37. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005;54(12):1790–6. doi: 10.1136/gut.2004.062398.
38. Lubel JS, Herath CB, Burrell LM, Angus PW. Liver disease and the renin-angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1327–38. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05461.x.
39. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):425–36. doi: 10.1038/nrgastro.2010.97.
40. Kanno K, Tazuma S, Chayama K. AT1A-deficient mice show less severe progression of liver fibrosis induced by CCl(4). *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(1):177–83. doi: https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01357-3.
41. Wei HS, Li DG, Lu HM, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Zhang J, Cheng JL, Xu QF. Effects of AT1 receptor antagonist, losartan, on rat hepatic fibrosis induced by CCl(4). *World J Gastroenterol*. 2000;6(4):540–5. doi: 10.3748/wjg.v6.i4.540.
42. Yang L, Bataller R, Dulyx J, Coffman TM, Ginès P, Rippe RA, Brenner DA. Attenuated hepatic inflammation and fibrosis in angiotensin type 1a receptor deficient mice. *J Hepatol*. 2005;43(2):317–23. doi: 10.1016/j.jhep.2005.02.034.
43. Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Fukui H. Combination of interferon-beta and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the murine liver fibrosis development. *Liver Int*. 2005;25(1):153–61. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01038.x.
44. Terui Y, Saito T, Watanabe H, Togashi H, Kawata S, Kamada Y, Sakuta S. Effect of angiotensin receptor antagonist on liver fibrosis in early stages of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):1022. doi: 10.1053/jhep.2002.32679.
45. Rimola A, Londoño MC, Guevara G, Bruguera M, Navasa M, Forns X, García-Retortillo M, García-Valdecasas JC, Rodes J. Beneficial effect of angiotensin-blocking agents on graft fibrosis in hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;78(5):686–91. doi: 10.1097/01.TP.0000128913.09774.CE.
46. Yoshiji H, Noguchi R, Fukui H. Combined effect of an ACE inhibitor, perindopril, and interferon on liver fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2005;40(2):215–6. doi: 10.1007/s00535-004-1523-6.
47. Yoshiji H, Noguchi R, Ikenaka Y, Kaji K, Aihara Y, Douhara A, Yamao J, Toyohara M, Mito A, Sawai M, Yoshida M, Morioka C, Fujimoto M, Uemura M, Fukui H. Combination of branched-chain amino acid and angiotensin-converting enzyme inhibitor improves liver fibrosis progression in patients with cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2012;5(2):539–44. doi: 10.3892/mmr.2011.676.
48. Corey KE, Shah N, Misdraji J, Abu Dayyeh BK, Zheng H, Bhan AK, Chung RT. The effect of angiotensin-blocking agents on liver fibrosis in patients with hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(5):748–53. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01973.x.
49. Abu Dayyeh BK, Yang M, Dienstag JL, Chung RT. The effects of angiotensin blocking agents on the progression of liver fibrosis in the HALT-C Trial cohort. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):564–8. doi: 10.1007/s10620-010-1507-8.



50. Bataller R, Sancho-Bru P, Ginès P, Lora JM, Al-Garawi A, Solé M, Colmenero J, Nicolás JM, Jiménez W, Weich N, Gutiérrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodés J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003;125(1):117–25. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00695-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00695-4).

51. 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.

52. 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.

53. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R, Bedossa P, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007;56(3):390–5. doi: 10.1136/gut.2006.101931.

Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors

Taratina O.V.¹ • Samokhodskaja L.M.² • Krasnova T.N.² • Mukhin N.A.²

Rationale: Search for predictors of aggressive course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in individual patients, including genetic studies, is considered to be a major urgent goal. High rates of fibrosis progression in chronic HCV infection is associated with several gene polymorphisms coding for the components of renin-angiotensin system and involved in the formation of endothelial dysfunction and oxidative stress. **Aim:** To develop a predictive model to assess the probability of rapid fibrosis progression in patients with chronic HCV infection based on the combination of the known genetic markers, clinical and demographic parameters. **Materials and methods:** One hundred and nine patients with chronic HCV infection (79 women and 30 men) of known duration and liver fibrosis were categorized into the groups with “rapid fibrosis” (n=54, the rate of fibrosis progression ≥ 0.13 fibrosis units/year) and with “slow fibrosis” (n=55, the rate of progression < 0.13 fibrosis units/year). Polymorphisms of the studied genes were assessed by molecular genetic assays. Multivariate analysis of the influence of combination of genetic variants, as well as of the interaction of genetic, clinical and demographic factors on the rate of fibrosis progression in the patients with chronic HCV infection was performed by logistic regression method. **Results:** The rapid rate of fibrosis progression was significantly associated with patient's age at the time of infection (Wald statistics 14.955; p=0.00011), male gender (Wald statistics 6.787; p=0.00918), (-6)AA genotype of the AGT gene carriage (Wald statistics

6.512; p=0.01072), 242TT-genotype of the CYBA gene (Wald statistics 4.347; p=0.03708), and 235MT genotype of the AGT gene (Wald statistics 4.306; p=0.03799). The model to predict the probability of rapid fibrosis progression in individuals with chronic HCV infection included the above mentioned factors; its use was demonstrated with two clinical cases. **Conclusion:** The analysis of the AGT gene (M235T and G-6A loci) and the CYBA gene (C242T locus) polymorphisms are relevant to identify patients at risk of rapid liver fibrosis progression. In this case, 242TT genotype of the CYBA gene and (-6)AA and 235MT genotypes of the AGT gene are considered unfavorable. To refine the prognosis, it is necessary to take into account demographic parameters (gender and age at the moment of infection contraction), because male gender and older age of getting the infection would increase the probability of rapidly progressive of hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C virus infection, liver fibrosis, gene polymorphism

For citation: Taratina OV, Samokhodskaja LM, Krasnova TN, Mukhin NA. Predicting the rate of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection based on the combination of genetic and environmental factors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):392–407. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.

Received 12 July 2017; Accepted 1 August 2017

Taratina Olesya V. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.
E-mail: taratina.o@gmail.com

Samokhodskaja Larisa M. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Diagnostic Laboratory, Medical Research and Educational Center²

Krasnova Tatiana N. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Mukhin Nikolay A. – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Funding

The study was performed under the project # 14-50-00029 of the Russian Research Foundation.

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

² Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation



Молекулярно-генетическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Кузнецова Д.А.^{1,2} • Разумов А.С.¹ • Мерзляков М.В.² • Вавин Г.В.² • Репникова Р.В.¹

Кузнецова Дарья Александровна – аспирант кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии¹, врач клинической лабораторной диагностики иммунологической лаборатории²

✉ 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, 22, Российская Федерация. Тел.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: lariwar@mail.ru

Разумов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии¹

Мерзляков Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, заведующий отделением эндоскопии²

Вавин Григорий Валерьевич – канд. мед. наук, заместитель главного врача по лабораторной диагностике²

Репникова Рената Витальевна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии¹

Актуальность. В последние два десятилетия все больше внимания уделяется разработке и внедрению молекулярно-генетических технологий диагностики и прогнозирования риска развития и течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Однако опубликованные данные об их диагностической ценности весьма противоречивы и неоднозначны, что может быть обусловлено особенностями частоты встречаемости, различиями в патогенетической и клинико-диагностической значимости генетических полиморфизмов в разных странах и регионах. **Цель** – оценить частоту встречаемости, клинико-диагностическую и прогностическую значимость нуклеотидных полиморфизмов 3020insC и G2722C гена *CARD15* (*NOD2*) при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) в Кемеровской области Российской Федерации.

Материал и методы. В исследование включены 144 пациента с ВЗК (из них 58 – с БК, 86 – с ЯК) и 44 пациента контрольной группы без патологии желудочно-кишечного тракта. Определяли частоту встречаемости аллелей 3020insC и 2722C гена *CARD15*. Все пациенты принадлежали к русской этнической группе и на момент обследования проживали на территории Кемеровской области. **Результаты.** Среди пациентов с БК частота встречаемости аллеля 3020insC гена *CARD15* была статистически значимо выше по сравнению с таковой у больных ЯК (16 против 3%, $p < 0,001$) и пациентов контрольной группы (5%, $p = 0,04$). Гомозиготный генотип 3020insC/insC встречался только у пациентов с БК. Носительство аллеля 3020insC увеличивало в среднем в 3,5 раза вероятность развития БК (отношение шансов (ОШ) 3,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–10,3) и не

было ассоциировано с увеличением риска развития ЯК (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,1–2,5). Частота встречаемости аллеля 3020insC была статистически значимо выше в объединенной группе пациентов с осложненными вариантами БК (стриктурирующими и пенетрирующими) по сравнению с люминальными (79 против 21%, $p = 0,03$) и у пациентов с пенетрирующими формами БК по сравнению с люминальными (50 против 21%, $p = 0,05$). Носительство аллеля 3020insC у пациентов с БК в 3,3 раза увеличивало риск развития пенетрирующих форм заболевания (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,8–6,1) и в 14 раз – общий риск развития осложненных вариантов БК (ОШ 14,1; 95% ДИ 7,1–27,9). Частота встречаемости аллеля 2722C у пациентов с БК, ЯК и в контрольной группе не имела статистически значимых различий. **Заключение.** Выявление аллеля 3020insC гена *CARD15* среди жителей Кемеровской области Российской Федерации целесообразно для ранней диагностики БК, оценки прогноза риска развития фенотипических вариантов БК, а также при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Ключевые слова: ген *CARD15*, полиморфизм, генетическое тестирование, прогноз, болезнь Крона, язвенный колит

Для цитирования: Кузнецова ДА, Разумов АС, Мерзляков МВ, Вавин ГВ, Репникова РВ. Молекулярно-генетическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):408–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-408-415.

Поступила 11.02.2017;
принята к публикации 10.07.2017

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, Российская Федерация

² ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»; 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, 22, Российская Федерация



В первые десятилетия XXI века наблюдается прогрессивное увеличение распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во всем мире, в большей степени – в развитых странах и среди молодого трудоспособного населения [1]. При этом до сих пор нет ясного и однозначного представления о патогенезе, эффективных методах ранней диагностики и прогнозирования риска развития и особенностей клинического течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Как следствие, пациенты не получают своевременно патогенетически обоснованного лечения, что приводит к глубокой инвалидизации и критическому снижению качества жизни [1, 2].

Традиционные клинические, эндоскопические, гистологические и рентгенологические методы диагностики позволяют, как правило, подтвердить или опровергнуть диагноз, определить степень активности, локализацию и распространенность воспалительного процесса, осуществлять контроль за течением заболевания и эффективностью проводимого лечения, то есть они достаточно объективны и информативны только на стадии развития выраженной клинимо-морфологической картины заболевания, когда многие терапевтические мероприятия оказываются малоэффективными и часто требуется оперативное лечение [3, 4]. Недостаточно информативны для ранней диагностики, дифференциальной диагностики или прогнозирования развития ВЗК и такие инструментальные методы, как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография [2].

В последние годы в клиническую практику гастроэнтерологических отделений было внедрено определение серологических биомаркеров – перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к пекарским дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) [5], но и это не способствовало сколько-нибудь значимому улучшению ранней диагностики БК и ЯК, прогнозирования особенностей их клинического течения и эффективности проводимой терапии. Эти исследования действительно обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью: pANCA определяются в 50–70% случаев при ЯК и 10–25% при БК. Однако метод был разработан и показан в первую очередь для диагностики различных геморрагических васкулитов и других аутоиммунных заболеваний. Его использование для ранней диагностики и прогнозирования развития ВЗК пока весьма проблематично и имеет в основном

вспомогательный характер. То же относится и к определению ASCA, которые встречаются при БК и ЯК в 55–70 и 10–15% случаев соответственно (для сравнения: у здоровых людей – в 1–2% случаев) [5, 6].

Принципиально новый подход к разработке методов ранней диагностики и прогнозирования развития ВЗК наметился после расшифровки генома человека и последовавшего за этим бурного развития функциональной и клинической геномики. Были выявлены более 1500 нуклеотидных полиморфизмов генов (*CARD15*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR9*, *CARD9*, *TNF- α* , *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *IL-10*, *IL-4*, *MST1*, *IL-18RAP*, *TGFB1*, *IL-23R*, *STAT3*, *JAK2*, *IL-12 DEFB1*, *VDR*, *TFF1-3*, *MUC2*, *MUC3*, *MUC4*, *ATG16L1*, *IRGM*, *CALCOCO2/NDP52* и др.), ассоциированных с различными звеньями патогенеза БК и ЯК, особенностями их клинического течения и ответом на терапию [7]. В частности, установлено, что из более 60 полиморфизмов гена *CARD15* (*NOD2*) наибольшую диагностическую и прогностическую значимость в развитии БК имеют полиморфизмы G2722C (rs2066845) и 3020insC (rs5743293) [8]. При этом кроме ассоциации с высоким риском развития БК полиморфизм G2722C связан со стриктурирующим вариантом течения БК, требующим оперативного вмешательства, а полиморфизм 3020insC – с острым началом заболевания в молодом возрасте, локализацией воспалительного процесса в подвздошной кишке или в подвздошной кишке в сочетании с толстой, развитием стенозов, пенетраций, ранней необходимостью хирургического лечения и высокой частотой рецидивов [8–10].

Тем не менее многие врачи относятся к проведению генетического тестирования весьма скептически. Это согласуется с позицией Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO) и Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA), которые не рекомендуют использование генетических маркеров в рутинной диагностике и прогнозировании развития БК и ЯК [11–14]. Основная причина – неоднозначность, а нередко и противоречивость данных об ассоциации генетических факторов с развитием ВЗК. Так, полиморфизмы 3020insC и G2722C гена *CARD15* в большинстве стран Европы и Америки ассоциированы с развитием только БК, а в индийской популяции еще и с развитием ЯК. У жителей Японии, Китая и Южной Кореи ассоциации этих полиморфизмов с ВЗК практически отсутствуют [8–10, 15–17]. Более того, популяционные



особенности выявляются не только между странами, но и регионами одной страны. Показано, что носительство аллелей 2722C и 3020insC гена *CARD15* у жителей города Москвы ассоциировано с высоким риском развития БК и ее осложненными вариантами [18], тогда как для жителей Северо-Западного региона России данная ассоциация установлена только для аллеля 3020insC [19]. Таким образом, популяционные особенности генетических полиморфизмов необходимо учитывать при разработке и внедрении молекулярно-генетических методов диагностики и прогнозирования развития БК и ЯК в клиническую практику разных стран, регионов одной страны и даже в пределах одного региона.

В этой связи целью исследования было оценить частоту встречаемости, клинико-диагностическую и прогностическую значимость нуклеотидных полиморфизмов 3020insC и G2722C гена *CARD15* при БК и ЯК в одном из регионов Юго-Западной Сибири – Кемеровской области Российской Федерации.

Материал и методы

В исследование включены 144 пациента основной группы с ВЗК (58 человек с БК и 86 – с ЯК), которые были госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» в период с января 2014 по июль 2016 года. Контрольную группу составили 44 пациента разных отделений этой больницы (30% – гинекологического отделения, 30% – урологического, 20% – оториноларингологического, 15% – нейрохирургического, 5% – других отделений), у которых на основании анамнеза и клинико-лабораторных исследований полностью исключалась патология желудочно-кишечного тракта. Все пациенты принадлежали к русской этнической группе и на момент обследования проживали на территории Кемеровской области.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., с изменениями от 2013 г.) и одобрено Комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 14.10.2015). От всех пациентов получено информированное добровольное согласие на предоставление генетического материала для данного исследования, а также обработку,

систематизацию, хранение и использование персональных данных.

Забор крови для генотипирования выполнялся из локтевой вены в одноразовые вакуумные пробирки BD Vacutainer с антикоагулянтом K₃EDTA. ДНК выделяли из лейкоцитов с помощью реагента ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь (НПФ «ЛИТЕХ», Россия) согласно инструкции производителя. Полиморфные аллели выявляли методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (амплификатор BIORAD C1000, США) с использованием наборов SNP-экспресс (НПФ «ЛИТЕХ», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Детекция продуктов амплификации осуществлялась методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле с 1% раствором бромистого этидия с последующей визуализацией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США), онлайн-калькуляторов VassarStats (<http://www.vassarstats.net/odds2x2.html>) и Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles (<http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>). В основной и контрольной группах рассчитывали соответствие соотношения частот аллелей равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 , отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости принимали значение $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов 3020insC и G2722C гена *CARD15* в обеих группах соответствовало уравнению Харди – Вайнберга. Частота встречаемости аллеля 3020insC гена *CARD15* среди пациентов с БК была в среднем в 3,2 раза выше, а у пациентов с ЯК – в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой (табл. 1). При этом у пациентов с БК частота аллеля 3020insC была в 5,3 раза выше, чем у больных с ЯК, а гомозиготный генотип 3020insC/insC встречался только среди пациентов с БК.

Установлено, что носительство аллеля 3020insC у жителей Кемеровской области практически в 3,5 раза повышает риск развития БК (16 и 5% соответственно, ОШ 3,6; 95% ДИ 1,3–10,3), при этом значимо не ассоциировано с увеличением риска развития ЯК (3 и 5% соответственно, ОШ 0,6; 95% ДИ 0,1–2,5). Полученные результаты

**Таблица 1.** Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизмов 3020insC и G2722C гена *CARD15* в Кемеровской области Российской Федерации

Полиморфизм	Частота встречаемости, n (%)			Значение <i>p</i>		
	БК (n=58)	ЯК (n=86)	К (n=44)	БК и К	ЯК и К	БК и ЯК
3020insC						
генотип						
-/-	44 (76)	81 (94)	40 (91)	0,02	0,3	< 0,001
-/3020insC	9 (15,5)	5 (6)	4 (9)	0,2	0,3	0,04
3020insC/3020insC	5 (8,5)	0	0	0,03	0,5	< 0,001
аллели						
-	97 (84)	167 (97)	84 (95)	0,04	0,3	< 0,001
3020insC	19 (16)	5 (3)	4 (5)			
G2722C						
генотип						
G/G	58 (100)	86 (100)	42 (95,5)	0,06	0,06	0,5
G/C	0	0	2 (4,5)	0,06	0,06	0,5
C/C	0	0	0	0,5	0,5	0,5
аллели						
G	116 (100)	172 (100)	86 (98)	0,1	0,09	0,5
C	0	0	2 (2)			

БК – пациенты с болезнью Крона, ЯК – пациенты с язвенным колитом, К – пациенты контрольной группы

Таблица 2. Гендерные особенности распространенности аллеля 3020insC гена *CARD15* в популяции Кемеровской области Российской Федерации

Группы	Общая группа, n (%)			Носители аллеля 3020insC, n (%)			Значение <i>p</i> *
	ж	м	всего	ж	м	всего	
Болезнь Крона	29 (50)	29 (50)	58 (100)	9 (64)	5 (36)	14 (24)	0,1
Язвенный колит	48 (56)	38 (44)	86 (100)	2 (40)	3 (60)	5 (6)	0,5
Контроль	23 (52)	21 (48)	44 (100)	2 (50)	2 (50)	4 (9)	0,5

ж – женщины, м – мужчины

* Статистическая значимость различий между женщинами и мужчинами в группе с носительством аллеля 3020insC гена *CARD15*

свидетельствуют о клиничко-патогенетической значимости носительства данного аллеля в развитии БК. При наличии полиморфизма 3020insC, обусловленного вставкой цитидилового нуклеотида в положение 3020 гена *CARD15*, происходит

сдвиг рамки считывания, образование преждевременного стоп-кодона и синтез укороченного на 33 аминокислотных остатка функционально неактивного белка *CARD15* [20]. В результате снижается эффективность распознавания

**Таблица 3.** Частота встречаемости полиморфизма 3020insC гена *CARD15* в зависимости от фенотипического варианта болезни Крона

Фенотипический вариант	Частота встречаемости полиморфизма 3020insC, n (%)	
	нет носительства (n = 44)	носители (n = 14)
V1 (люминальный)	19 (43)	3 (21)
V2 (стриктурирующий)	15 (34)	4 (29)
V3 (пенетрирующий)	10 (23)	7 (50)*
V2 + V3 (осложненная форма)	25 (57)	11 (79)**

*p = 0,05 при сравнении между пенетрирующей и люминальной формами болезни Крона

**p = 0,03 при сравнении между осложненной и люминальной формами болезни Крона

рецептором NOD2 бактериальных патогенов, что влечет за собой уменьшение резистентности местного иммунитета кишечника к собственной микрофлоре, снижение внутриклеточной бактерицидности, возникновение хронической внутриклеточной инфекции и в конечном итоге – развитие БК [20, 21]. Наряду с этим при наличии полиморфизма 3020insC в сочетании с другими генетическими и определенными средовыми факторами формируются дополнительные звенья патогенеза БК, в частности, снижается противовоспалительная активность цитокина IL-10 и эффективность аутофагии, особенно при наличии полиморфизма T300A гена *ATG16L1* [22].

Схожие результаты были получены Ю.А. Насыховой и соавт. для жителей Северо-Западного региона России. Однако в этой популяции частота встречаемости аллеля 3020insC гена *CARD15* у пациентов с БК и в контрольной группе была почти вдвое меньше (8,8 и 2,9% соответственно), чем в Кемеровской области, а у пациентов с ЯК носительство аллеля 3020insC не выявлено [19].

На основании этих данных можно заключить, что в отдельных регионах России, несмотря на их географическую разобщенность и различную распространенность аллеля 3020insC гена *CARD15*, его носительство имеет диагностическую и прогностическую значимость при БК и не обладает таковой при ЯК.

Статистически значимых различий частоты встречаемости аллеля 3020insC гена *CARD15* среди мужчин и женщин с ЯК и БК нами не выявлено (табл. 2). Тем не менее при БК отмечена тенденция к увеличению распространенности данного

аллеля среди женщин: в среднем вдвое выше, чем у мужчин (64 и 36% соответственно, $p = 0,1$). Для определения наличия/отсутствия связи данного показателя с полом необходимо большее число наблюдений.

Как видно из данных табл. 3, носительство аллеля 3020insC гена *CARD15* ассоциировано с особенностями клинического течения БК, а именно с развитием ее осложненных форм. Частота встречаемости аллеля 3020insC была в 3,7 раза выше в объединенной группе пациентов с осложненными вариантами (стриктурирующими и пенетрирующими) по сравнению с пациентами с люминальными формами БК ($p = 0,03$). При этом частота аллеля 3020insC у пациентов с пенетрирующими вариантами БК была в 2,5 раза выше, чем у больных с люминальными формами ($p = 0,05$) и статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов со стриктурирующими вариантами БК (50 и 29% соответственно). Носительство аллеля 3020insC у пациентов с БК в 3,3 раза увеличивало риск развития пенетрирующих форм заболевания (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,8–6,1) и в 14 раз – общий риск развития осложненных вариантов БК (ОШ 14,1; 95% ДИ 7,1–27,9). Среди пациентов, не имеющих аллель 3020insC, стриктурирующие и пенетрирующие варианты БК встречались соответственно в 1,3 и 1,9 раза реже по сравнению с люминальными, что, с одной стороны, свидетельствует о патогенетической значимости аллеля 3020insC в развитии по крайней мере некоторых вариантов БК, а с другой – о генетической гетерогенности фенотипических вариантов болезни Крона.

Среди пациентов с ЯК статистически значимых различий между носительством аллеля 3020insC гена *CARD15* и особенностями клинического течения заболевания не обнаружено.

Аллель 2722C гена *CARD15* у пациентов с БК и ЯК – жителей Кемеровской области – не выявлен, хотя в данной выборке он встречался у двух пациентов контрольной группы (см. табл. 1). Возможно, это связано с тем, что носительство аллеля 2722C, обусловленное миссенс-мутацией с заменой глицина на аргинин в 908-м положении белка, приводит только к снижению функциональной активности белка *CARD15*, в отличие от носительства аллеля 3020insC, когда синтезируется функционально неактивный белок [20–22]. Принимая во внимание, что аналогичные результаты были получены для Северо-Западного региона России, а также для Японии, Китая и Южной Кореи, можно заключить: аллель 2722C не обладает клинико-диагностической



и прогностической значимостью в развитии ВЗК в странах восточно-азиатского региона и в некоторых российских регионах, а значит, включение его в список полиморфизмов для ранней диагностики и прогнозирования развития ВЗК в данных популяциях можно признать необоснованным.

Заключение

Частота встречаемости, клинико-диагностическая и прогностическая значимость различных полиморфизмов – 3020insC и G2722C – одного и того же гена *CARD15* в Кемеровской области Российской Федерации имеют существенные различия. Носительство аллеля 3020insC, особенно гомозиготное, ассоциировано с высоким риском развития БК, включая осложненные варианты течения заболевания, в особенности пенетрирующие формы, и не влияет на риск развития и клиническое течение ЯК. Выявление аллеля 3020insC гена *CARD15* среди жителей Кемеровской области представляется целесообразным для ранней диагностики БК, оценки прогноза риска развития фенотипических вариантов БК, а также при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Носительство аллеля 2722C гена *CARD15* не ассоциировано с риском развития и особенностями клинического течения БК и ЯК, вследствие чего его выявление для оценки различных аспектов развития ВЗК среди жителей Кемеровской области представляется не обоснованным.

В согласительных документах ECCO и AGA по диагностике ВЗК использование генотипирования в клинической практике пока не рекомендовано по причине недостаточной доказательной базы, тем не менее мы считаем перспективным дальнейшее изучение особенностей распространенности и прогностической значимости полиморфизмов 3020insC и G2722C гена *CARD15*, а также других нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ВЗК. Полученная в ходе таких исследований информация может быть использована для создания международных генетических баз данных о популяционных особенностях частоты встречаемости, патогенетической, клинико-диагностической и прогностической значимости полиморфизмов, ассоциированных с ВЗК, что позволит в дальнейшем разработать способы повышения объективности и информативности диагностики и прогнозирования развития БК и ЯК с применением молекулярно-генетических технологий. ☞

Литература

- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720–7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21–46. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.21.
- Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clin Endosc.* 2016;49(4):370–5. doi: 10.5946/ce.2016.090.
- Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.
- Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, Nikpour S. Diagnostic Value of ASCA and atypical p-ANCA in differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(2):93–7.
- Savidge J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage CO, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999;111(4):507–13.
- Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:127–48. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044152.
- Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002;122(4):854–66. doi: https://doi.org/10.1053/gast.2002.32413.
- Nasir BF, Griffiths LR, Nasir A, Roberts R, Barclay M, Geary RB, Lea RA. An envirogenomic signature is associated with risk of IBD-related surgery in a population-based Crohn's disease cohort. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(9):1643–50. doi: 10.1007/s11605-013-2250-1.
- Serbati N, Badre W, Diakite B, Nadifi S. NOD2/CARD15 gene influences disease behaviour but not IBD susceptibility in a Moroccan population. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25 Suppl 1:122–8. doi: 10.5152/tjg.2014.3870.
- Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3–25.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.



13. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147(3):702–5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.022.
14. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway. *Gastroenterology*. 2015;149(1):238–45. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.036.
15. Pugazhendhi S, Santhanam S, Venkataraman J, Creveaux I, Ramakrishna BS. NOD2 gene mutations associate weakly with ulcerative colitis but not with Crohn's disease in Indian patients with inflammatory bowel disease. *Gene*. 2013;512(2):309–13. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.015.
16. Guo QS, Xia B, Jiang Y, Qu Y, Li J. NOD2 3020insC frameshift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. *World J Gastroenterol*. 2004;10(7):1069–71. doi: 10.3748/wjg.v10.i7.1069.
17. Kim ES, Kim WH. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics. *Gut Liver*. 2010;4(1):1–14. doi: 10.5009/gnl.2010.4.1.1.
18. Лоранская ИД, Степанова ЕВ, Халиф ИЛ, Михайлова ТЛ, Щагина ОА, Кадникова ВА, Поляков АВ. Клинико-генетическая ассоциация болезни Крона и полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15. *Медицинская генетика*. 2008;7(9):40–4.
19. Насыхова ЮА, Семенов НВ, Харитонов АГ, Иващенко ТЭ, Барановский АЮ, Баранов ВС. Анализ полиморфизма генов NOD2/CARD15 и TNF-а у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2010;(3):32–7.
20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599–603. doi: 10.1038/35079107.
21. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–6. doi: 10.1038/35079114.
22. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(1):15–24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y.

References

1. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–7. doi: 10.1038/nrgastro.2015.150.
2. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21–46. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.21.
3. Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*. 2016;49(4):370–5. doi: 10.5946/ce.2016.090.
4. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Joret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001.
5. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, Nikpour S. Diagnostic Value of ASCA and atypical p-ANCA in differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Middle East J Dig Dis*. 2013;5(2):93–7.
6. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, Hagen EC, Jayne D, Jennette JC, Paspaliaris B, Pollock W, Pusey C, Savage CO, Silvestrini R, van der Woude F, Wieslander J, Wiik A. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. 1999;111(4):507–13.
7. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:127–48. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044152.
8. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):854–66. doi: https://doi.org/10.1053/gast.2002.32413.
9. Nasir BF, Griffiths LR, Nasir A, Roberts R, Barclay M, Gearty RB, Lea RA. An envirogenomic signature is associated with risk of IBD-related surgery in a population-based Crohn's disease cohort. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(9):1643–50. doi: 10.1007/s11605-013-2250-1.
10. Serbati N, Badre W, Diakite B, Nadifi S. NOD2/CARD15 gene influences disease behaviour but not IBD susceptibility in a Moroccan population. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25 Suppl 1:122–8. doi: 10.5152/tjg.2014.3870.
11. Gomollón F, Dignass A, Anness V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3–25.
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649–70. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
13. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147(3):702–5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.022.
14. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway. *Gastroenterology*. 2015;149(1):238–45. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.036.
15. Pugazhendhi S, Santhanam S, Venkataraman J, Creveaux I, Ramakrishna BS. NOD2 gene mutations associate weakly with ulcerative colitis but not with Crohn's disease in Indian patients with inflammatory bowel disease. *Gene*. 2013;512(2):309–13. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.015.
16. Guo QS, Xia B, Jiang Y, Qu Y, Li J. NOD2 3020insC frameshift mutation is not associated with inflammatory bowel disease in Chinese patients of Han nationality. *World J Gastroenterol*. 2004;10(7):1069–71. doi: 10.3748/wjg.v10.i7.1069.
17. Kim ES, Kim WH. Inflammatory bowel disease in Korea: epidemiological, genomic, clinical, and therapeutic characteristics. *Gut Liver*. 2010;4(1):1–14. doi: 10.5009/gnl.2010.4.1.1.
18. Loranskaya ID, Stepanova EV, Khalif IL, Mikhailova TL, Schagina OA, Kadnikova VA, Polyakov AV. Clinical genetic association of Crohn's



- disease with NOD2/CARD 15 gene variants. *Medical Genetics*. 2008;7(9):40–4. Russian.
19. Nasykhova YuA, Semenov NV, Kharitonov AG, Ivashchenko TE, Baranovsky AY, Baranov VS. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFA genes in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Molecular medicine*. 2010;(3):32–7. Russian.
20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Mo-

- rain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599–603. doi: 10.1038/35079107.
21. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM,

- Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603–6. doi: 10.1038/35079114.
22. Biswas A, Petnicki-Ocwieja T, Kobayashi KS. Nod2: a key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(1):15–24. doi: 10.1007/s00109-011-0802-y.

Molecular and genetic diagnostics of inflammatory bowel diseases

Kuznetsova D.A.^{1,2} • Razumov A.S.¹ • Merzlyakov M.V.² • Vavin G.V.² • Repnikova R.V.¹

Background: In the last two decades, more attention has been paid to the development and implementation of molecular and genetic technologies for the diagnosis and prediction of the development and course of inflammatory bowel diseases (IBD). However, the published evidence on their diagnostic significance are rather controversial and equivocal that may be explained by some characteristics of their frequencies, differences in pathogenetic, clinical and diagnostic values of the genetic polymorphisms in various countries and regions. **Aim:** To evaluate the frequency, clinical, diagnostic, and prognostic significance of the 3020insC and G2722C nucleotide polymorphisms of the *CARD15* (*NOD2*) gene in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) in the Kemerovo Region of the Russian Federation. **Materials and methods:** The study included 144 patients with IBD (58 with CD, 86 with UC), and 44 patients without any gastrointestinal tract disorders in the control group. The 3020insC and 2722C allelic frequencies of the *CARD15* gene were determined. All patients were of the Russian ethnicity and were living in the territory of the Kemerovo Region at the time of the study. **Results:** The frequency of the 3020insC allele of the *CARD15* gene in CD patients was significantly higher than in those with UC (16% vs 3%, $p < 0.001$) and in the control group (5%, $p = 0.04$). The homozygous genotype of 3020insC/insC was found only in the CD patients. The carriage of the 3020insC allele was associated with an average 3.5-fold increase of the probability of CD development (odds ratio [OR] 3.6; 95% confidential interval [CI]: 1.3–10.3)

and was not significantly linked to an increased risk of UC (OR 0.6; 95% CI: 0.1–2.5). The 3020insC allelic frequency in the pooled group of the patients with complicated CD variants (with stricture formation and penetrative) was significantly higher, compared to those with the luminal forms (79% vs 21%, $p = 0.03$) and with the penetrative CD forms compared to the luminal (50% vs 21%, $p = 0.05$). The 3020insC allele carriage in the CD patients was associated with a 3.3-fold increase in the risk of the penetrative forms of the disease (OR 3.3; 95% CI: 1.8–6.1) and with a 14-fold increase of the overall risk of the complicated CD variants (OR 14.1; 95% CI: 7.1–27.9). The 2722C allelic frequency in CD and UC patients and in the control group were not significantly different. **Conclusion:** The detection of the 3020insC allele of the *CARD15* gene in the Kemerovo Region of the Russian Federation is appropriate for the early CD diagnosis, assessment of the prognosis for the risk of development of CD phenotypic variants, as well as for the differential diagnosis between CD and UC.

Key words: *CARD15* gene, polymorphism, genetic testing, prognosis, Crohn's disease, ulcerative colitis

For citation: Kuznetsova DA, Razumov AS, Merzlyakov MV, Vavin GV, Repnikova RV. Molecular and genetic diagnostics of inflammatory bowel diseases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):408–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-408-415.

Received 11 February 2017; Accepted 10 July 2017

Kuznetsova Daria A. – MD, Postgraduate Student, Chair of Pathophysiology, Medical and Clinical Biochemistry¹, Doctor of Immunology Laboratory²
✉ 22 Oktyabr'skiy prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation. Tel.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: lariwar@mail.ru

Razumov Aleksandr S. – MD, PhD, Professor, Chair of Pathophysiology, Medical and Clinical Biochemistry¹

Merzlyakov Mikhail V. – MD, PhD, Head of the Department of Endoscopy²

Vavin Grigoriy V. – MD, PhD, Deputy Head Physician on Laboratory Diagnostics²

Repnikova Renata V. – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Occupational Pathology and Endocrinology¹

¹ Kemerovo State Medical University; 22a Voroshilova ul., Kemerovo, 650029, Russian Federation

² Kemerovo Regional Clinical Hospital; 22 Oktyabr'skiy prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Консервативное ведение закрытой травмы живота: положительные прогностические критерии

Панкратов А.А.^{1,2} • Израилов Р.Е.¹ • Чудных С.М.¹ • Хатьков И.Е.¹

Актуальность. В последние годы в ведущих мировых специализированных центрах избирательное консервативное ведение (NOM – non-operative management) входит в стандартные протоколы лечения закрытой травмы. В основе успеха применения данной тактики лежит тщательный отбор пострадавших. Критерии селекции до настоящего времени четко не определены. **Целью** исследования стало определение прогностических критериев успешного NOM и разработка лечебно-диагностического алгоритма его применения. **Материал и методы.** В исследование включены 209 пострадавших с травмой живота, в лечении которых в период с января 2006 по сентябрь 2015 г. применена лапароскопия либо консервативное ведение. Анализировались объем гемоперитонеума и степень повреждения органов по данным ультразвукового исследования и компьютерной

томографии, уровень гемоглобина, уровень артериального давления и пульс. Произведен сравнительный анализ прогностической ценности различных критериев отбора пациентов для NOM, описанных в литературе: 1) ультразвуковых шкал количественной оценки гемоперитонеума Huang и McKenney, 2) гемодинамических показателей, 3) уровня гемоглобина, 4) различных вариантов сочетания вышеуказанных факторов, 5) ультразвуковой шкалы отбора пациентов на операцию при травме – шкалы SSORTT. **Результаты.** Положительная прогностическая ценность использованных в исследовании показателей по отдельности, их комбинаций, а также различных вариантов балльной оценки каждого из факторов варьировала от 88 до 91,7%. При этом не выявлено статистически значимых различий между положительной прогностической ценностью всех

вариантов сочетания факторов и оценкой только ультразвуковых данных по шкале McKenney. **Заключение.** Предложенные нами прогностические критерии и выработанный лечебно-диагностический алгоритм просты и доступны для применения в клинической практике.

Ключевые слова: консервативное ведение, абдоминальная травма, прогностические критерии

Для цитирования: Панкратов АА, Израилов РЕ, Чудных СМ, Хатьков ИЕ. Консервативное ведение закрытой травмы живота: положительные прогностические критерии. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):416–22. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-416-422.

Поступила 12.04.2017;
принята к публикации 18.04.2017

В последние годы в ведущих мировых специализированных центрах консервативное ведение (англ. non-operative management – NOM) вошло в стандартные протоколы лечения закрытой травмы живота [1–5]. Суть тактики заключается в проведении динамического клинико-инструментального мониторинга состояния пострадавшего в расчете на спонтанный гемостаз при повреждении паренхиматозных органов либо в выполнении эндоваскулярного гемостаза при продолжающемся кровотечении у гемодинамически стабильного пациента. Эффективность консервативного ведения абдоминальной травмы по различным данным варьирует от 61,5 до 97% [1–7]. Ключевым условием для успешного применения консервативной

тактики служит тщательный отбор пострадавших. Среди прогностических критериев успешности NOM фигурируют: стабильность гемодинамики, объем гемоперитонеума и тяжесть повреждений паренхиматозных органов по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), отсутствие подозрения на травму полых органов по данным КТ, объем гемотрансфузии, необходимый для поддержания гемоглобина на уровне 80–90 г/л, возраст пострадавшего [1–8]. Несмотря на достаточно широкое распространение, консервативное ведение до сих пор не стало стандартной тактикой при травме паренхиматозных органов брюшной полости. Остаются до конца не решенными многие тактические вопросы, связанные с применением NOM: критерии



отбора пострадавших, возможность консервативного ведения тяжелых повреждений печени и селезенки (4–5-я степени по шкале, разработанной Американской ассоциацией хирургов-травматологов – AAST (American Association for the Surgery of Trauma) [9]), сроки стационарного наблюдения при успешности NOM и многие другие. Ведущими аргументами, оспаривающими целесообразность NOM, признаны возможность пропущенных повреждений (особенно полых органов) и рецидив кровотечения с вероятными фатальными последствиями.

В этой связи представляется крайне важным определение прогностических критериев успешного NOM и разработка четкого и, что немаловажно в клинической практике, простого лечебно-диагностического алгоритма. Данное положение и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов лечения 209 пострадавших с абдоминальной травмой в период с января 2006 по сентябрь 2015 г. с применением лапароскопии либо консервативного ведения. Оценивали следующие показатели: объем гемоперитонеума и степень повреждения органов по данным УЗИ и КТ, данные УЗИ в динамике, уровень гемоглобина, уровень артериального давления (АД) и пульс. Произведен сравнительный анализ прогностической ценности различных критериев отбора пациентов для NOM, описанных в литературе: 1) ультразвуковых шкал количественной оценки гемоперитонеума Huang [10] (табл. 1) и McKenney [11], 2) гемодинамических показателей, 3) уровня гемоглобина, 4) различных вариантов сочетания вышеуказанных факторов, 5) ультразвуковой шкалы отбора пациентов на операцию при травме – SSORTT (Sonographic Scoring for Operating Room Triage in Trauma) [8].

Балльная оценка объема гемоперитонеума по шкале McKenney представляет собой сумму толщины максимальной прослойки жидкости в сантиметрах и количества дополнительных областей, в которых также выявлен гемоперитонеум.

Шкала SSORTT разработана в травматологическом центре первого уровня Американского хирургического колледжа (American College of Surgeons Level I Trauma Center) с целью определения прогностических критериев эффективного NOM. В ее основу положено сочетание ультразвуковых данных и гемодинамических показателей (табл. 2). Проведя исследование

Таблица 1. Ультразвуковая шкала Huang (Источник [10])

Область	Жидкостная прослойка	Баллы
Пространство Моррисона	> 2 мм	2
	≤ 2 мм	1
Дугласово пространство	> 2 мм	2
	≤ 2 мм	1
Периспленальная зона	Любая	1
Латеральный канал	Любая	1
Межкишечно	Любая	2
<i>Всего</i>		От 0 до 8

почти 1400 пострадавших, авторы пришли к выводу, что при оценке по SSORTT от 0 до 1 необходимость в лапаротомии возникает менее чем в 1% случаев [8].

Статистический анализ. Установление закономерности между двумя категориальными переменными производилось путем вывода и анализа частот и процентов в таблице сопряженности с использованием теста независимости хи-квадрат.

Результаты

Диагностическая лапароскопия

Диагностическая лапароскопия выполнялась под местной анестезией исключительно с диагностической целью, использовалась нами преимущественно в период до 2007 г., предшествовавший внедрению видеолапароскопии. Показанием служил малый гемоперитонеум (≤ 3 баллам по шкале Huang, ≤ 2 баллам по McKenney) вне зависимости от стабильности гемодинамических параметров. Табл. 3 иллюстрирует зависимость между объемом гемоперитонеума и необходимостью в операции. Как видно из ее данных, в группе больных с объемом гемоперитонеума, не превышающим 100 мл (Huang ≤ 3, McKenney ≤ 2, SSORTT 3–5), необходимость выполнения операции возникла всего в 6,5% случаев. Зависимость между объемом гемоперитонеума и необходимостью хирургического лечения установлена с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$). Это привело нас к ретроспективному выводу о возможности проведения NOM при малом гемоперитонеуме, в том числе у гемодинамически нестабильных пострадавших с доминирующей экстраабдоминальной травмой.

Панкратов Алексей Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии № 2¹; врач-хирург²
 ✉ 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (926) 130 25 68.
 E-mail: aapankratov@mail.ru

Израилов Роман Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии № 2¹

Чудных Сергей Михайлович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии № 2¹

Хатьков Игорь Евгеньевич – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2¹

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

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 68 Департамента здравоохранения г. Москвы»; 109263, г. Москва, ул. Шкулева, 4, Российская Федерация

**Таблица 2.** Шкала SSORTT (Источник [8])

Показатель	Баллы
Данные ультразвукового исследования	
нет свободной жидкости	0
жидкость в одной области	2
жидкость более чем в одной области или жидкостная прослойка более 2 мм в Морисовом или Дугласовом пространстве	3
Пульс в минуту	
< 120	0
≥ 120	2
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	
≥ 90	0
< 90	1
Всего	от 0 до 6

SSORTT – Sonographic Scoring for Operating Room Triage in Trauma (ультразвуковая шкала отбора пациентов на операцию при травме)

Видеолапароскопия

Показаниями для проведения видеолапароскопии были: 1) стабильность гемодинамических показателей, 2) объем гемоперитонеума < 500 мл по данным УЗИ или любой объем через > 12 часов от момента травмы, 3) отсутствие клинических признаков перитонита. Из 79 видеолапароскопий в 25 (31,7%) случаях выявлены легкие повреждения (селезенка (AAST 1), печень (AAST 1), брыжейка, связочный аппарат желудка, забрюшинная гематома) без продолжающегося кровотечения на момент операции. При этом в 2 случаях со сроком травмы более 12 часов объем гемоперитонеума достигал 800 и 1100 мл (Huang 7,8; McKenney 5,6; SSORTT 3). Остальные наблюдения классифицированы по шкале Huang 1–5, McKenney 1–4,

Таблица 3. Зависимость необходимости операции от объема гемоперитонеума

Объем гемоперитонеума, мл	Количество пациентов, абс. (%)		
	операция выполнена	операция не потребовалась	всего
100 и менее	2 (6,5)	29 (93,5)	31 (100)
От 100 до 200	6 (60)	4 (40)	10 (100)
Более 200	17 (100)	0	17 (100)
Всего	25	33	58

SSORTT 2–3. Таким образом, 31,7% больных, перенесших видеолапароскопию, классифицированных по SSORTT 2–3 балла, могли быть успешно пролечены консервативно.

Консервативное ведение

В группу включены 72 пострадавших с диагностированным при УЗИ или КТ гемоперитонеумом или повреждением органов брюшной полости, получивших лечение в период с января 2010 по сентябрь 2015 г. При отборе пациентов для NOM руководствовались следующими критериями: 1) АД > 90 мм рт. ст. + ≤ 2 балла по шкале McKenney при изолированной травме брюшной полости, 2) любое АД + ≤ 2 балла по шкале McKenney при тяжелой сочетанной травме, 3) АД > 90 мм рт. ст. + ≤ 4 балла по шкале McKenney при любой травме со сроком > 12 часов. Из 72 случаев применения консервативной тактики в 58 (80,6%) она была успешной и в 14 (19,4%) потребовалось оперативное вмешательство.

В 84,7% оценка гемоперитонеума по шкалам Huang и McKenney не превышала 2 баллов. При этом шкала McKenney дает возможность более дифференцированного подхода к оценке объема гемоперитонеума (табл. 4). Повреждения органов брюшной полости и забрюшинная гематома диагностированы при УЗИ в 47,2% случаев. В 12 случаях мы дополнили обследование пациентов КТ: в 10 случаях данные УЗИ подтвердились, а в 2 наблюдениях отмечена гипердиагностика при УЗИ в сравнении с данными КТ.

Распределение больных по гемодинамическим параметрам и зависимость от них успеха тактики консервативного ведения представлены в табл. 5. В 13,9% наблюдений у больных, включенных в группу NOM, отмечалась нестабильная гемодинамика по показателю АД (< 90 мм рт. ст.) и в 11,1% – по показателю пульса (120 ударов в минуту и более). Положительная прогностическая ценность (ППЦ) стабильности гемодинамических показателей (АД ≥ 90, пульс < 120) составила 91,9 и 90,6% соответственно. Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в прогностической ценности показателей пульса и АД.

Получены следующие результаты консервативного ведения по шкале SSORTT (табл. 6): при оценке «0» баллов эффективность NOM составила 81,8% (18 из 22), «2» балла – 93,8% (30 из 32), суммарно «0–2» балла – 88,9% (48 из 54).

Что касается уровня гемоглобина (Hb), как исходного, так и в динамике, показатель 100 г/л и более имел 61 пациент, менее 100 г/л – 11 пациентов.



При этом во вторую группу включены и те пациенты, у которых отмечено снижение уровня Hb менее 100 г/л в процессе динамического наблюдения. Из 11 пациентов этой группы только у 2 (18,2%) консервативное лечение было безуспешным. Отсутствие зависимости между уровнем Hb и эффективностью консервативного лечения ($p=0,77$) можно объяснить падением Hb на фоне экстраабдоминальных сочетанных повреждений либо исходной хронической анемией. Учитывая отсутствие взаимосвязи между уровнем Hb и прогнозом NOM, считаем нецелесообразным включать этот критерий в прогностическую оценку эффективности консервативного ведения.

Проведен анализ ППЦ использованных в исследовании показателей по отдельности, их комбинаций, а также различных вариантов балльной оценки каждого из факторов с целью выработки системы отбора пострадавших для применения консервативной тактики. Из анализа исключены случаи необоснованного (по ретроспективным данным) прекращения NOM. Проанализирована зависимость эффективности NOM от объема гемоперитонеума по данным УЗИ (шкала McKenney) в комбинации со следующими показателями: 1) АД, 2) АД и пульс, 3) АД и пульс при различных вариантах балльной оценки факторов. Положительная прогностическая ценность анализируемых факторов и их комбинаций варьировала от 88 до 91,7%. Статистически значимых различий между ППЦ всех вариантов сочетания факторов и оценкой только ультразвуковых данных по шкале McKenney не выявлено (0–1 – ППЦ 88% при $p < 0,001$).

Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных NOM, в качестве скринингового метода диагностики используется КТ [1–6]. Однако выполнение данного исследования требует транспортировки больного и занимает значительно больше времени, чем УЗИ. Кроме того, информативность КТ в отношении диагностики гемоперитонеума не превосходит УЗИ, что подтверждается и нашими результатами. Бесспорны преимущества КТ в отношении диагностики и оценки тяжести повреждений паренхиматозных органов. Но, как показано в ряде работ [2, 4, 5], наличие повреждений печени и селезенки даже 4–5-й степени по AAST не является противопоказанием к проведению NOM. Именно поэтому определяющим моментом выступает не тяжесть повреждений, а данные о наличии продолжающегося

Таблица 4. Зависимость эффективности консервативного ведения от объема гемоперитонеума и тяжести внутрибрюшных повреждений по данным ультразвукового исследования

Показатель	Количество пациентов		
	NOM (+), абс. (%)	NOM (-), абс. (%)	всего, абс.
Объем гемоперитонеума по шкале Huang, баллы			
0	16 (72,7)	6 (27,3)	22
1	0	0	0
2	33 (84,6)	6 (15,4)	39
3	7 (77,8)	2 (22,2)	9
4	2 (100)	0	2
Объем гемоперитонеума по шкале McKenney, баллы			
0	16 (72,7)	6 (27,3)	22
1	29 (87,9)	4 (12,1)	33
2	4 (66,7)	2 (33,3)	6
3	7 (77,8)	2 (22,2)	9
4	2 (100)	0	2
Повреждения (степень тяжести по шкале AAST)			
печень			
1	7	1	8
2	0	2	2
3	0	0	0
селезенка			
1	4	0	4
2	3	1	4
3	2	2	4
забрюшинная гематома			
6	3	3	9

NOM – non-operative management, NOM (+) – успешное консервативное лечение, NOM (-) – безуспешное консервативное лечение, AAST – American Association for the Surgery of Trauma (Американская ассоциация хирургов-травматологов)

**Таблица 5.** Зависимость успеха консервативного ведения (NOM) от гемодинамических параметров

Артериальное давление, мм рт. ст.				Пульс в минуту			
< 90		≥ 90		< 120		≥ 120	
NOM (+), абс. (%)	NOM (-), абс. (%)	NOM (+), абс. (%)	NOM (-), абс. (%)	NOM (+), абс. (%)	NOM (-), абс. (%)	NOM (+), абс. (%)	NOM (-), абс. (%)
6 (60)	4 (40)	57 (91,9)	5 (8,1)	58 (90,6)	6 (9,4)	4 (50)	4 (50)
<i>Всего</i>		62 (86,1)		64 (88,9)		8 (11,1)	

NOM – non-operative management, NOM (+) – успешное консервативное лечение, NOM (-) – безуспешное консервативное лечение

Таблица 6. Распределение пациентов по шкале SSORTT

Баллы по шкале SSORTT	Количество пациентов, абс. (%)	
	NOM (+)	NOM (-)
0	18 (81,8)	4 (18,2)
1	0	0
2	30 (93,8)	2 (6,2)
3	8 (57,1)	6 (42,9)
4	2 (50)	2 (50)
5	0	0
6	0	0
<i>Всего</i>	58 (80,6)	14 (19,4)

SSORTT – Sonographic Scoring for Operating Room Triage in Trauma (ультразвуковая шкала отбора пациентов на операцию при травме), NOM – non-operative management, NOM (+) – успешное консервативное лечение, NOM (-) – безуспешное консервативное лечение

кровотечения. В целом эта задача решается с помощью УЗИ, которое можно проводить в динамике. К безусловным преимуществам УЗИ относятся его доступность и быстрота, а также отсутствие необходимости транспортировки больного. В то же время КТ открывает дополнительные возможности в отношении гемодинамически стабильных пациентов с признаками продолжающегося внутрибрюшного кровотечения (экстравазация контраста). В подобной ситуации весьма перспективным представляется применение методов эндоваскулярного гемостаза. Наш первый успешный опыт эндоваскулярных вмешательств (по поводу ложной аневризмы собственной печеночной и верхней брыжеечной артерий при закрытой травме) свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения данного направления.

Таким образом, ведущим критерием отбора пациентов для применения NOM считаем ультразвуковые данные об объеме гемоперитонеума и оценку его объема в динамике. Полагаем принципиально важным выработать простой и быстрый диагностический алгоритм. По нашим наблюдениям шкала Huang (а вместе с ней и SSORTT) недостаточно чувствительна. Так, например, прослойка жидкости в Морисовом пространстве толщиной 0,3 и 3 см расценивается одинаково, а именно в 2 балла (3 – по SSORTT). Шкала McKenney позволяет более дифференцированно подходить к оценке объема жидкости, что подтверждается нашими данными (см. табл. 4). Соответственно, в основу количественной оценки гемоперитонеума следует положить принцип McKenney. Сравнение ППЦ разных диагностических критериев, а также их комбинаций привело нас к заключению, что использование сложных шкал, основанных на сочетании объема гемоперитонеума и гемодинамических показателей, не имеет преимуществ перед применением только ультразвуковой шкалы McKenney. Тем более, что нестабильность гемодинамики при сочетанной травме может быть обусловлена экстраабдоминальными причинами и не должна быть препятствием для NOM в отсутствие признаков продолжающегося внутрибрюшного кровотечения и повреждения полых органов. В подавляющем большинстве работ, опубликованных по этой теме, выражается единодушное мнение, согласно которому основным условием отбора пациентов для NOM является стабильность гемодинамических показателей [1–7]. В этой связи обращает на себя внимание следующее несоответствие. Нельзя отрицать, что вероятность негативных последствий напрасной операции, произведенной у гемодинамически стабильного пациента, несопоставимо ниже, чем у пострадавшего с нестабильной гемодинамикой вследствие экстраабдоминальных

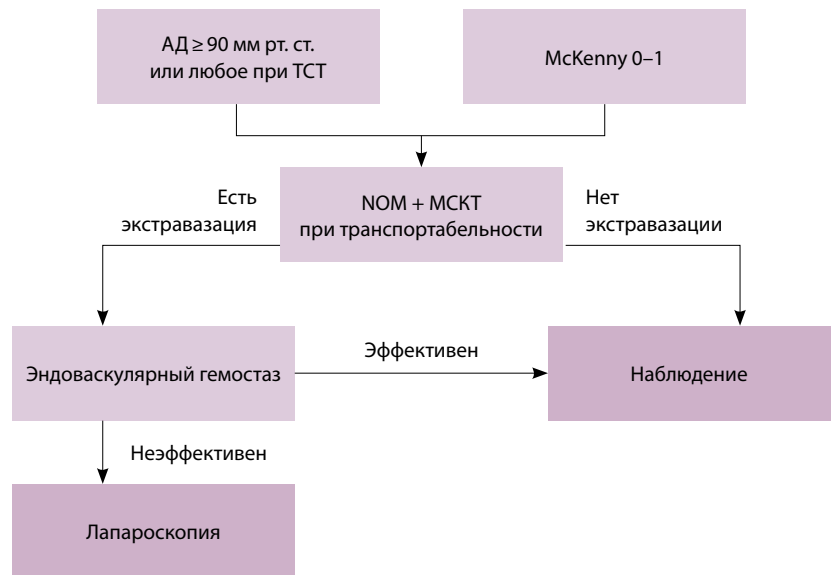


повреждений. Данное обстоятельство повышает ценность NOM именно у гемодинамически нестабильных пациентов. Исходя из этого, считаем целесообразным применять дифференцированный подход к влиянию гемодинамических показателей на определение тактики при сочетанной и изолированной травме. В то же время следует отметить: нестабильность гемодинамики при тяжелой сочетанной травме, как правило, сочетается с угнетением сознания, что нивелирует значение клинической диагностики перитонита и, следовательно, повышает вероятность пропущенных повреждений полых органов при NOM. Указанная опасность повышает ценность выполнения КТ, в том числе для выявления признаков разрыва полых органов, а также произведения диагностической пункции внутрибрюшной жидкости.

С целью отбора пациентов для NOM рекомендуем следующие критерии:

- АД ≥ 90 мм рт. ст. + гемоперитонеум 0–1 балл по шкале McKenney при изолированной травме брюшной полости;
- любое АД + гемоперитонеум 0–1 балл по шкале McKenney при тяжелых экстраабдоминальных повреждениях и в отсутствие признаков повреждения полых органов при КТ и диагностической пункции брюшной полости.

Отдельного внимания заслуживает изучение прогностической ценности времени, прошедшего от момента получения травмы. Один и тот же объем гемоперитонеума через час и через сутки от момента травмы не может иметь одинакового прогностического значения. Кроме того, в отсутствие данных о наличии продолжающегося кровотечения и его интенсивности гемоперитонеум 0–1 балл по McKenney в первый час от момента травмы и по истечении нескольких часов также имеют разное прогностическое значение. Сегодня для ответа на поставленные вопросы мы не располагаем достаточным объемом материала. Тем не менее продолжение научного поиска в указанном направлении видится перспективным. Изложенные рассуждения приводят к необходимости выработки алгоритма, сочетающего возможности УЗИ и КТ-ангиографии. Считаем оптимальным использовать УЗИ в качестве скрининга при определении тактики. После принятия решения о консервативном ведении необходимо выполнение КТ и КТ-ангиографии для детализации данных о внутрибрюшных повреждениях и выявления признаков продолжающегося кровотечения. В случае наличия данных о продолжающемся кровотечении при сохранении гемодинамической стабильности пациента метод выбора – эндоваскулярное



Лечебно-диагностический алгоритм применения консервативного ведения пациентов с закрытой травмой живота; NOM – non-operative management, консервативное ведение; АД – артериальное давление; ТСТ – тяжелая сочетанная травма; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

вмешательство. При угнетении сознания пострадавшего диагностический алгоритм рекомендуем дополнять пункцией внутрибрюшной жидкости под контролем УЗИ с ее макроскопической оценкой для выявления косвенных признаков повреждения полых органов.

Таким образом, предлагаем лечебно-диагностический алгоритм, отображенный на рисунке.

Заключение

Предложенные нами прогностические факторы успешного NOM просты и доступны для применения в клинической практике. Несмотря на оптимистичные результаты большинства исследований, проблема возможности пропущенных повреждений и развития рецидивного кровотечения (в том числе и после выписки больного) не представляется полностью решенной. Этим определяется необходимость крайне взвешенного и осторожного подхода к применению консервативной тактики. Использование NOM на данный момент считаем возможным только в крупных специализированных центрах, обладающих широким спектром диагностических и лечебных возможностей. Окончательная формулировка критериев отбора пациентов для NOM, выработка лечебно-диагностического алгоритма с учетом возможностей эндоваскулярного гемостаза требует дальнейшего изучения. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература / References

- Cirotchi R, Boselli C, Corsi A, Farinella E, Listorti C, Trastulli S, Renzi C, Desiderio J, Santoro A, Cagini L, Parisi A, Redler A, Noya G, Fingerhut A. Is non-operative management safe and effective for all splenic blunt trauma? A systematic review. *Crit Care*. 2013;17(5):R185. doi: 10.1186/cc12868.
- Jim J, Leonardi MJ, Cryer HG, Hiatt JR, Shew S, Cohen M, Tillou A. Management of high-grade splenic injury in children. *Am Surg*. 2008;74(10):988–92.
- Pereira BM. Non-operative management of hepatic trauma and the interventional radiology: an update review. *Indian J Surg*. 2013;75(5):339–45. doi: 10.1007/s12262-012-0712-4.
- Sikhondze WL, Madiba TE, Naidoo NM, Muckart DJ. Predictors of outcome in patients requiring surgery for liver trauma. *Injury*. 2007;38(1):65–70. doi: 10.1016/j.injury.2006.08.064.
- Asensio JA, Petrone P, García-Núñez L, Kimbrell B, Kuncir E. Multidisciplinary approach for the management of complex hepatic injuries AAST-OIS grades IV-V: a prospective study. *Scand J Surg*. 2007;96(3):214–20. doi: 10.1177/145749690709600306.
- van der Wilden GM, Velmahos GC, Emhoff T, Brancato S, Adams C, Georgakis G, Jacobs L, Gross R, Agarwal S, Burke P, Maung AA, Johnson DC, Winchell R, Gates J, Cholewczynski W, Rosenblatt M, Chang Y. Successful nonoperative management of the most severe blunt liver injuries: a multicenter study of the research consortium of new England centers for trauma. *Arch Surg*. 2012;147(5):423–8. doi: 10.1001/archsurg.2012.147.
- Demetriades D, Hadjizacharia P, Constantinou C, Brown C, Inaba K, Rhee P, Salim A. Selective nonoperative management of penetrating abdominal solid organ injuries. *Ann Surg*. 2006;244(4):620–8. doi: 10.1097/01.sla.0000237743.22633.01.
- Manka M, Moscati R, Raghavendran K, Priya A. Sonographic scoring for operating room triage in trauma. *West J Emerg Med*. 2010;11(2):138–43.
- Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, Shackford SR, Malangoni MA, Champion HR. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision). *J Trauma*. 1995;38(3):323–4.
- Huang MS, Liu M, Wu JK, Shih HC, Ko TJ, Lee CH. Ultrasonography for the evaluation of hemoperitoneum during resuscitation: a simple scoring system. *J Trauma*. 1994;36(2):173–7.
- McKenney KL, McKenney MG, Cohn SM, Comp-ton R, Nunez DB, Dolich M, Namias N. Hemoperitoneum score helps determine need for therapeutic laparotomy. *J Trauma*. 2001;50(4):650–4.

Non-operative management of blunt abdominal trauma: positive predictors

Pankratov A.A.^{1,2} • Izrailov R.E.¹ • Chudnykh S.M.¹ • Khat'kov I.E.¹

Background: Over the last years a non-operative management (NOM) of blunt abdominal trauma has been included into the standard treatment guidelines in leading trauma centers all over the world. The success of NOM is based on careful patient selection. Nevertheless, the selection criteria have not been clearly determined up to now. **Aim:** To identify predictors of successful NOM and to create a diagnostic and treatment algorithm for its implementation. **Materials and methods:** 209 patients with abdominal trauma who underwent laparoscopy or NOM from January 2006 to September 2015 were included in the study. The hemoperitoneum volume and organ injury rate evaluated by using ultrasonography and computed tomography scan, as well as hemoglobin level, blood pressure, and peripheral pulse were analyzed. We performed comparative analysis of prognostic values of various selection criteria for NOM, such as: 1) Huang and McKenney ultrasound scoring systems for hemoperitoneum quantification; 2) hemodynamic parameters; 3) hemoglobin levels; 4) various combinations of the above

mentioned factors; 5) Sonographic Scoring for Operating Room Triage in Trauma (SSORTT) scoring system. **Results:** Positive prognostic values of parameters included into the study varied from 88 to 91.7% when used separately or in combination with other scored factors. Furthermore, there was no significant difference between positive predictive value of all combinations of factors and McKenney ultrasound hemoperitoneum scoring system used alone. **Conclusion:** The proposed predictors as well as diagnostic and treatment algorithm are easy-to-use and available in clinical practice.

Key words: non-operative management, abdominal trauma, predictors

For citation: Pankratov AA, Izrailov RE, Chudnykh SM, Khat'kov IE. Non-operative management of blunt abdominal trauma: positive predictors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):416–22. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-416-422.

Received 12 April 2017; Accepted 18 April 2017

Pankratov Aleksey A. – MD, PhD, Assistant Lecturer, Chair of Faculty Surgery No. 2¹, Surgeon²
✉ 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 130 25 68.
E-mail: aapankratov@mail.ru

Izrailov Roman E. – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Surgery No. 2¹

Chudnykh Sergey M. – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Surgery No. 2¹

Khat'kov Igor' E. – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Surgery No. 2¹

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

²City Clinical Hospital No. 68 of Moscow City Health Department; 4 Shkuleva ul., Moscow, 109263, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Клинический случай наследственной тромбофилии у больной язвенным колитом

Фадеева Н.А.¹ • Донченко И.А.¹ • Князев О.В.¹ • Лищинская А.А.¹ • Дудина Г.А.¹ • Ручкина И.Н.¹ • Субботин В.В.¹ • Носкова К.К.¹ • Рогозина В.А.¹ • Парфенов А.И.¹

Приведено описание пациентки 24 лет, поступившей в клинику с высокой активностью язвенного колита, ассоциированного с латентной наследственной тромбофилией, активизация которой была вызвана обострением язвенного колита и применением местной стероидной терапии. Пациентке назначена комбинированная терапия системными глюкокортикостероидами, адалимумабом и антикоагулянтами. Подчеркивается необходимость мультидисциплинарного подхода в лечении пациентки. Приведенный клинический случай демонстрирует, что больным язвенным колитом с высоким

риском тромбообразования возможно безопасное назначение антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений под постоянным наблюдением, контролем коагулограммы и тромбоэластограммы. Обсуждается необходимость создания четких рекомендаций по определению тактики лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, у которых развиваются коагулопатии и тромбоэмболические осложнения.

Ключевые слова: язвенный колит, коагулопатия, тромбофилия, тромбоэмболические осложнения

Для цитирования: Фадеева НА, Донченко ИА, Князев ОВ, Лищинская АА, Дудина ГА, Ручкина ИН, Субботин ВВ, Носкова КК, Рогозина ВА, Парфенов АИ. Клинический случай наследственной тромбофилии у больной язвенным колитом. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):423–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-423-428.

Поступила 28.07.2017;

принята к публикации 10.08.2017

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа аутоиммунных заболеваний органов пищеварения, характеризующихся наличием хронического воспаления, сопровождающегося нарушением коагуляции. Этиология ВЗК, к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, до сих пор неизвестна [1]. Пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития венозной тромбоэмболии вследствие комбинированного воздействия воспалительных процессов, дефицита микроэлементов, хирургических осложнений и наследственных факторов. Риск тромбоэмболических осложнений при ВЗК в 3,5 раза выше, чем в общей популяции [2]. Венозный тромбоз и тромбоэмболические осложнения признаны неблагоприятными прогностическими факторами, они

повышают риск летального исхода у пациентов с ВЗК по сравнению с общей популяцией [3].

Патогенез тромбоза при ВЗК считается многофакторным и не до конца изучен. Развитие тромбоза у пациентов с ВЗК связано с дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами. К факторам риска тромбоэмболических осложнений причисляют также повреждение эндотелия при ВЗК и наличие наследственной тромбофилии. Обусловленное аутоиммунным процессом воспаление кишечной стенки при ВЗК ведет к дисрегуляции системы гемостаза, нарушению реологических свойств крови, микротромбозам и микротромбоваскулитам. Возникающая при этом коагулопатия потребления обуславливает выраженность воспалительных изменений, кровопотерю при кишечном



Фадеева Нина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение воспалительных заболеваний кишечника¹
✉ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 484 85 90. E-mail: chuevana@mail.ru

Донченко Ирина Алексеевна – врач-гастроэнтеролог, отделение воспалительных заболеваний кишечника¹

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника¹

Лицинская Альбина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение воспалительных заболеваний кишечника¹

Дудина Галина Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение онкогематологии¹

Ручкина Ирина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., отделение воспалительных заболеваний кишечника¹

Субботин Валерий Вячеславович – д-р мед. наук, заведующий центром анестезиологии и реаниматологии¹

Носкова Карина Кадиевна – канд. мед. наук, заведующая лабораторией¹

Рогозина Вера Александровна – врач-эндоскопист, отделение диагностической эндоскопии¹

Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом патологии кишечника¹

кровотечении и ухудшает прогноз заболевания. Уровень растворимого фибрин-мономерного комплекса при обострении язвенного колита и болезни Крона увеличивается от 55 до 80% по сравнению с нормой [4]. В ряде клинических наблюдений отмечалось наличие тромбоцитоза, повышение уровней факторов V, VIII, фибриногена [5–7], ускоренная генерация тромбопластина, приобретенный дефицит антитромбина III [8–10], снижение протеина С и S [11, 12].

Таким образом, воспалительные процессы могут способствовать патологической гиперкоагуляции, которая, в свою очередь, может поддерживать воспаление. В качестве примера приводим наше наблюдение, демонстрирующее возможность терапии антикоагулянтами и глюкокортикостероидами у пациентки с тяжелой атакой язвенного колита, наследственной тромбофилией и наличием тромбоэмболических осложнений [11, 12].

Клиническое наблюдение

Больная И., 24 года. Считает себя больной с февраля 2015 г., когда появился жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью слизи и крови. Обратилась в частный медицинский центр, где при колоноскопии в прямой, сигмовидной, нисходящей кишке отмечались отечность слизистой оболочки, отсутствие сосудистого рисунка, множественные дефекты слизистой оболочки до 2–3 мм, в восходящей и слепой кишке – единичные эрозии. Впервые поставлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, впервые выявленный, легкой степени, умеренной активности. Назначено лечение месалазином 4 г в сутки, кишечными антисептиками. На фоне терапии положительной динамики не было. Обратилась в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. При проведении сигмоскопии выявлены следующие изменения: слизистая оболочка на всем протяжении толстой кишки отечна, гиперемирована, сосудистый рисунок отсутствует, наличие множественных эрозий. К терапии добавлены микроклизмы с дексаметазоном 8 мг в сутки. При контрольной колонофиброскопии через 1 месяц наблюдалась положительная динамика в виде снижения активности воспалительных изменений до минимальной степени. В дальнейшем проводилась поддерживающая терапия месалазином в дозе 3 г в сутки и микроклизмами с месалазином 2 г в сутки. По словам пациентки, на фоне терапии стул был до 2 раз в сутки, кашицеобразный, без примеси крови.

Однако в июле 2015 г. стали беспокоить боли в левой нижней конечности, стул участился до 5 раз

в сутки с примесью темно-красной крови. При ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей выявлен тромбоз глубоких вен левой нижней конечности, а при компьютерной томографии органов грудной клетки – признаки тромбоэмболии легочной артерии (крупных и мелких ветвей с обеих сторон). Больная бригадой скорой медицинской помощи доставлена в городскую клиническую больницу № 70 в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проводилась инфузионная, антикоагулянтная, противогрибковая, антибактериальная, противовоспалительная терапия. Терапия микроклизмами с глюкокортикостероидами отменена. 05.08.2015 выполнена имплантация кава-филтра. На фоне лечения сохранялся неоформленный стул 3–4 раза в сутки с примесью сгустков крови. При контрольной ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей от сентября 2015 г. отмечались посттромбофлебитические изменения, кава-фильтр проходим, наблюдались признаки реканализации тромба. Пациентка была обследована на тромбофилию, выявлены две гомозиготные тромбофилические мутации: 4G/5G в гене PAI-1 (ген ингибитора активатора плазминогена-1) – гомозиготная мутация; I/D полиморфизм в гене ACE (ген ангиотензинконвертирующего фермента). Консультирована сосудистым хирургом: впервые установлен диагноз наследственной тромбофилии. Рекомендован прием комбинированного препарата диосмина и гесперидина (Детралекс) по 1 таблетке 2 раза в день 2 месяца, курсами 2 раза в год; эноксапарин натрия 0,4 мл или надропарин кальция 0,3 мл под контролем уровня тромбоцитов 1 раз в месяц, не менее 6 месяцев; прием системных и местных глюкокортикостероидов – только по жизненным показаниям.

Для подбора противовоспалительной терапии пациентка в сентябре 2015 г. поступает в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с жалобами на боли в левой подвздошной области, кашицеобразный стул 3–4 раза в сутки с примесью сгустков крови, общую слабость. Ультразвуковая доплерография сосудов нижних и верхних конечностей показала наличие признаков посттромботических изменений глубоких вен левой голени, подколенной, бедренной (в средней и нижней трети бедра) вен левой нижней конечности с реканализацией, эхопризнаков посттромботических изменений в участке медиальной подкожной вены правой руки. При обследовании, включая компьютерную томографию брюшной полости, энтерографию, ангиографию брюшной полости с внутривенным контрастированием, выявлены воспалительные изменения на уровне прямой, сигмовидной, нисходящей ободочной кишки,

¹ ГБУЗ г. Москвы Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация

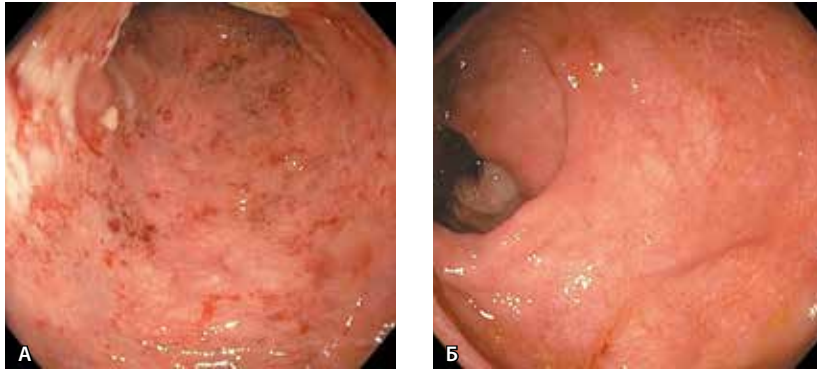


Рис. 1. Колонофиброскопия от 05.09.2015: сигмовидная и нисходящая кишка (А) – слизистая оболочка данных отделов толстой кишки гиперемирована, отечна, с множественными точечными геморрагиями и мелкими эрозиями, сосудистый рисунок не прослеживается, контактная кровоточивость минимальная; прямая кишка (Б) – слизистая оболочка умеренно гиперемирована, отечна, сосудистый рисунок стерт

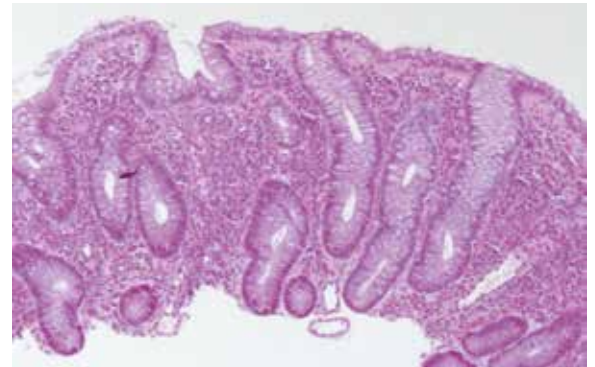


Рис. 2. Патоморфологическое заключение: в слизистой оболочке толстой кишки выявлены изменения – истончение слизистой оболочки, углощение поверхностного эпителия, умеренно выраженная лимфоплазмозитарная инфильтрация, уменьшение числа бокаловидных клеток и наличие крипт-абсцессов (окраска гематоксилином и эозином; х 120)

более соответствующие язвенному колиту, а также множественные увеличенные лимфатические узлы на уровне прямой и сигмовидной кишки. При компьютерной томографии органов грудной клетки данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено (положительная динамика в сравнении с исследованием от августа 2015 г.). Кава-фильтр находится в просвете нижней полой вены (на уровне фильтра в просвете вены пристеночный тромб), в остальном в просвете нижней полой вены и подвздошных вен тромботические массы не определялись, очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не обнаружено. По данным колонофиброскопии диагностирован язвенный колит, левостороннее поражение: в сигмовидной и нисходящей кишке отмечена умеренная активность (рис. 1А), в прямой кишке – минимальная активность (рис. 1Б). При гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки обнаружены характерные признаки язвенного колита умеренной активности (рис. 2). Изменения, выявленные в лабораторных показателях, отражены в табл. 1.

Тромбоэластограмма показала наличие признаков умеренной гиперкоагуляции: снижение активированного времени свертывания (R) – 4,2 минуты (норма 5–10), повышение активности фибриногена – 73,4° (норма 53–72), повышение агрегации тромбоцитов (МА) – 71,7 мм (норма 50–70), повышение коагуляционного индекса (СI) – 3,5 (норма -3–3), повышение прочности сгустка (G) – 12,7 °/с (норма 4,6–10,9).

Пациентка консультирована гематологом. Учитывая данные генетического анализа, наличие высокого риска ретромбирования, наличие кава-фильтра, рекомендован постоянный прием пероральных антикоагулянтов (дабигатран) 75 мг в сутки (с учетом массы тела пациентки 45 кг).

Таблица 1. Данные лабораторного обследования от 16.09.2015

Показатель	Норма	Значение
Гемоглобин, г/дл	12–16	11
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,4–30,2	5,2
С-реактивный белок, мг/л	0–5	6,4
Фибриноген, г/л	2–4	4,5
Антитромбин III, %	70–130	98,2

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Норма	26.09.2016	03.10.2016	10.10.2016
Гемоглобин, г/дл	12–16	9,8	9,2	11
Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	150–400	562	566	536
Лейкоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	4–9	13,28	15	7,8
Палочкоядерные, %	1–6	33	33	3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	1–20	38	38	28
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,4–30,2	5,3		
Альбумин, г/л	35–52	19	23	30
С-реактивный белок, мг/л	0–5	75,63	391,25	43,66
Пресепсин, пг/мл	Менее 200	502	644	163
Международное нормализованное отношение	0,9–1,2	1,85	1,45	1,9
Протромбин, %	70–130	51,9	59,6	68,9
Антитромбин III, %	70–130	62	61	78

В стационаре проведено лечение: микроклизмы с месалазином 2 г в сутки, месалазин 4 г в сутки, препараты железа внутримышечно, антибактериальная терапия – с положительным эффектом в виде уменьшения болей в животе, урежения стула до 2 раз в сутки, отсутствия примеси крови. В качестве постоянной противовоспалительной терапии пациентке рекомендован прием месалазина 4 г в сутки длительно, микроклизмы с месалазином 2 г в сутки 1 месяц, затем 2 раза в неделю длительно, прием антикоагулянтов под наблюдением гематолога по месту жительства, повторная консультация сосудистого хирурга для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения в связи с установкой кава-фильтра.

Далее больная по собственному решению антикоагулянтную терапию не принимала, у сосудистого хирурга наблюдалась нерегулярно, дозу месалазина снизила самостоятельно до 3 г в сутки, местную терапию месалазином проводила нерегулярно.

В сентябре 2016 г. пациентка повторно поступает в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с жалобами на учащенный стул до 5 раз в сутки, больше в вечерние часы, кал полуоформленный, периодически с примесью крови, спастические боли по ходу ободочной кишки перед дефекацией. Результаты проведенного лабораторного обследования (26.09.2016) даны в табл. 2.

По тромбозастрограмме определены признаки выраженной гиперкоагуляции: повышение активности фибриногена – 77,7°, агрегации тромбоцитов (МА) – 77,4 мм, коагуляционного индекса (СІ) – 4, прочности сгустка (G) – 17,1 %с.

Заключение по данным колонофиброскопии (без подготовки): язвенный колит, тотальное поражение, высокая степень активности (рис. 3). При ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей обнаружены эхопризнаки посттромботических изменений подколенной вены слева, состояние после имплантации кава-фильтра, проходимость поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности не нарушена. При компьютерной томографической ангиопульмонографии данных за тромбоэмболию легочной артерии и ее ветвей не получено, патологии в легких не выявлено.

Проведено лечение: метронидазол 1 г в сутки внутривенно, цефтриаксон 2 г в сутки внутривенно, месалазин 4 г в сутки, препараты железа внутримышечно, трансфузия свежзамороженной плазмы, альбумин 20% 100 мл внутривенно 1 раз в сутки. На фоне терапии через 7 дней сохранялся жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью алой крови в каждой порции, повышение температуры до 38,5 °С. В лабораторных показателях (03.10.2016) также отмечалась отрицательная динамика (см. табл. 2).



Рис. 3. Колонофиброскопия от 06.09.2016. Колоноскоп проведен на 10 см в подвздошную кишку: в данном отделе без особенностей; слизистая оболочка поперечно-ободочной кишки гиперемирована, отечна, с множественными сливающимися эрозиями, микроабсцессами, сосудистый рисунок не прослеживается, контактная кровоточивость минимальная; слизистая сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, отечна, с множественными сливающимися эрозиями и язвами, покрывающими практически всю поверхность микроабсцессами, сосудистый рисунок не прослеживается

Вследствие отсутствия эффекта от проводимой терапии произведена смена антибиотиков (отменен цефтриаксон, добавлен эртапенем 2 г в сутки внутривенно, ванкомицин 2 г в сутки перорально), назначен флуконазол 150 мг перорально.

В связи с повышенным риском тромбозов, обусловленным наследственной тромбофилией и активностью ВЗК, больная консультирована сосудистым хирургом и гематологом, по рекомендации которых был назначен эноксапарин 0,6 мл подкожно в комбинации со свежзамороженной плазмой. Поскольку у пациентки были два отягощающих друг друга заболевания (язвенный колит высокой активности и наследственная тромбофилия), хроническая кровопотеря, гиперкоагуляция, сохраняющиеся лихорадка и активность язвенного колита, отсутствовал эффект от проводимой терапии, был проведен мультидисциплинарный консилиум (в составе гастроэнтерологов, колопроктологов, реаниматологов, гематологов), на котором принято решение о необходимости выполнения колопроктэктомии с формированием постоянной илеостомы. Однако от хирургического лечения пациентка отказалась. По этой причине, а также с учетом высокой активности и протяженности воспаления принято решение о назначении системной гормональной терапии преднизолоном 60 мг в сутки внутривенно капельно в комбинации с эноксапарином 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки и индукционным курсом адалимумаба



по стандартной схеме 160 мг – 80 мг – 40 мг. Контроль коагулограммы и тромбоэластограммы осуществлялся 2 раза в сутки до введения антикоагулянтов и через 4 часа после введения.

На фоне терапии через 10 дней у больной уредился стул до 4–5 раз в сутки, примесь крови в стуле исчезла. По лабораторным данным (10.10.2016) отмечалась положительная динамика (см. табл. 2).

Пациентка консультирована выездной реанимационной гематологической бригадой, рекомендовано продолжить терапию надропарином 0,6 мл 2 раза в сутки, отменить эноксапарин. В тромбоэластограмме на фоне терапии надропарином зарегистрирована нормокоагуляция – нормализация активированного времени свертывания (R) – 5,3 минуты (норма 5–10), активности фибриногена – 70,4° (норма 53–72), агрегации тромбоцитов (МА) – 68 мм (норма 50–70) и коагуляционного индекса (CI) – 1,9 (норма -3–3), а также снижение прочности сгустка (G) – 10,6 %с (норма 4,6–10,9).

Установлен клинический диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное тяжелое течение, высокой степени активности. Белково-энергетическая недостаточность 2–3-й степени. Дефицит массы тела (индекс массы тела 16). Хроническая железодефицитная анемия средней степени тяжести. Наследственная тромбофилия. Тромбоз вен левой нижней конечности, тромбоэмболия ветвей легочной артерии от 28.07.15, имплантация кава-фильтра от 05.08.15. Посттромботические изменения подвздошной вены слева.

Далее пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжить антицитокиновую терапию адалимумабом в дозе 40 мг подкожно каждые 14 дней; прием месалазина 4 г в сутки – длительно, прием глюкокортикостероидов по схеме с постепенным снижением дозы каждые 7 дней до полной отмены, микроклизмы с месалазином 2 г в сутки, надропарин подкожно 0,6 мл 2 раза в сутки под наблюдением гематолога и сосудистого хирурга и контролем коагулограммы и тромбоэластограммы.

При контрольном обследовании в феврале 2017 г. у больной отмечается стул 2 раза в сутки, оформленный, без видимых патологических примесей. Показатели коагулограммы в норме, сохраняются легкая анемия (гемоглобин 109 г/л), признаков системного воспаления нет (лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, пресепсин в пределах нормальных значений).

Обсуждение и заключение

Гиперкоагуляция – характерная особенность пациентов с ВЗК, играющая роль как в возникновении тромбоэмболических осложнений, так

и в патогенезе самой болезни [13]. Данный клинический пример показывает, что язвенный колит может быть ассоциирован с латентной наследственной тромбофилией, активизация которой была вызвана обострением язвенного колита и применением местной терапии глюкокортикостероидами.

Пациенты с ВЗК, имеющие такие факторы, как проведение оперативных вмешательств в течение предыдущих 6 месяцев, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, обострения ВЗК, длительная иммобилизация, стероидная терапия, считаются более подверженными риску развития тромбоэмболических осложнений. Использование глобального теста лизиса сгустка позволяет в каждом конкретном случае оценить целесообразность назначения тромбопрофилактики.

Решение о тромбопрофилактике принимается на основании консилиума врачей [14] и рекомендаций Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO) [3]. Длительность лечения зависит от баланса между риском рецидива (анамнез, факторы риска) и риском кровотечения, которое может быть индуцировано этой терапией.

Поскольку антикоагулянтная терапия повышает риск усиления кишечного кровотечения (общего симптома для пациентов ВЗК), ведение пациентов с ВЗК, имеющих тромбоэмболические осложнения или их высокий риск, как у нашей пациентки, должно быть индивидуализировано (в отношении каждого конкретного случая) с учетом особенностей клинической картины заболевания и требует мультидисциплинарного подхода.

Учитывая отсутствие четких рекомендаций и стандартов по терапии тромбоэмболических осложнений у больных ВЗК, ведение данной группы больных представляет клинические трудности [14].

Таким образом, приведенное описание клинического наблюдения подтверждает возможность назначения антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных язвенным колитом, имеющих высокий риск тромбообразования, под постоянным наблюдением, контролем коагулограммы и тромбоэластограммы, а также необходимость создания четких рекомендаций по определению тактики лечения для пациентов с ВЗК, у которых развиваются коагулопатии и тромбоэмболические осложнения. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература / References

- Algahtani FH, Farag YM, Aljebreen AM, Alazzam NA, Aleem AS, Jabri FF, Rajab MH, Shoukri MM. Thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(6):423–7. doi: 10.4103/1319-3767.195558.
- Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1245–55. doi: 10.1002/ibd.20896.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2272–80. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x.
- Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thromb J.* 2015;13:14. doi: 10.1186/s12959-015-0044-2.
- Lee LC, Spittell JA Jr, Sauer WG, Owen CA Jr, Thompson JH Jr. Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis: changes in blood coagulation factors. *Gastroenterology.* 1968;54(1):76–85. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(68\)80041-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(68)80041-1).
- Lam A, Borda IT, Inwood MJ, Thomson S. Coagulation studies in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1975;68(2):245–51. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(75\)80005-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(75)80005-9).
- Lake AM, Stauffer JQ, Stuart MJ. Hemostatic alterations in inflammatory bowel disease: response to therapy. *Am J Dig Dis.* 1978;23(10):897–902.
- Souto JC, Martínez E, Roca M, Mateo J, Pujol J, González D, Fontcuberta J. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1995;40(9):1883–9. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02208650>.
- Heneghan MA, Cleary B, Murray M, O'Gorman TA, McCarthy CF. Activated protein C resistance, thrombophilia, and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1998;43(6):1356–61. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1018840715357>.
- Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, Frey PL, Wittersheim C, Sapin R, Baumann R, Cazenave JP. Prothrombin fragment 1+2 and thrombin-antithrombin III complex as markers of activation of blood coagulation in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7(12):1183–8.
- Jorens PG, Hermans CR, Haber I, Kockx MM, Vermynen J, Parizel GA. Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis. *Blut.* 1990;61(5):307–10.
- Aadland E, Odegaard OR, Røseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(4):333–5. doi: <https://doi.org/10.3109/00365529409094844>.
- Owczarek D, Cibor D, Głowacki MK, Rodacki T, Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):53–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.53.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, Mine T. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(10):953–62. doi: 10.1111/apt.12294.

A clinical case of hereditary thrombophilia in a patient with ulcerative colitis

Fadeeva N.A.¹ • Donchenko I.A.¹ • Knyazev O.V.¹ • Lishchinskaya A.A.¹ • Dudina G.A.¹ • Ruchkina I.N.¹ • Subbotin V.V.¹ • Noskova K.K.¹ • Rogozina V.A.¹ • Parfenov A.I.¹

We present a clinical case of a 24-year old female patient who was hospitalized with high active ulcerative colitis associated with latent hereditary thrombophilia uncontrolled due to the exacerbation of ulcerative colitis and local steroid treatment. The patient was treated with combination of systemic steroids, adalimumab and anticoagulants. We emphasize the necessity of the multidisciplinary approach to her treatment. The clinical case demonstrates the possibility of safe use of anticoagulants to prevent thromboembolic complications in patients with ulcerative colitis and high risk of thrombus formation, under careful monitoring of coagulation parameters and thromboelastography. We discuss the need in clear guidelines to determine treatment strategy for patients with

inflammatory bowel diseases, coagulopathies and thromboembolic complications.

Key words: ulcerative colitis, coagulopathy, thrombophilia, thromboembolic complications

For citation: Fadeeva NA, Donchenko IA, Knyazev OV, Lishchinskaya AA, Dudina GA, Ruchkina IN, Subbotin VV, Noskova KK, Rogozina VA, Parfenov AI. A clinical case of hereditary thrombophilia in a patient with ulcerative colitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(5):423–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-423-428.

Received 28 July 2017;

Accepted 10 August 2017

Fadeeva Nina A. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases¹
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 484 85 90.
E-mail: chuevana@mail.ru

Donchenko Irina A. – MD, Gastroenterologist, Department of Inflammatory Bowel Diseases¹

Knyazev Oleg V. – MD, PhD, Head of Department of Inflammatory Bowel Diseases¹

Lishchinskaya Al'bina A. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases¹

Dudina Galina A. – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Oncohematology¹

Ruchkina Irina N. – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Inflammatory Bowel Diseases¹

Subbotin Valeriy V. – MD, PhD, Head of Center of Anesthesiology and Intensive Care¹

Noskova Karina K. – MD, PhD, Head of Laboratory¹

Rogozina Vera A. – MD, Endoscopist, Diagnostic Endoscopy Department¹

Parfenov Asfold I. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Bowel Diseases¹

¹ Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation



Гематологические манифестации болезни Крона: описание двух клинических наблюдений

Таратина О.В.¹ • Ломакина Е.Ю.¹ • Белоусова Е.А.¹ • Сташук Г.А.¹

Таратина Олеся Валериевна – канд. мед. наук, науч. сотр., отделение гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 245 66 59.
E-mail: taratina.o@gmail.com

Ломакина Екатерина Юрьевна – мл. науч. сотр., отделение гастроэнтерологии¹

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей¹

Сташук Галина Александровна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. рентгенологического отделения, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей¹

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) часто сопровождаются внекишечными проявлениями, среди которых особое место занимают гематологические. В ряде случаев они преобладают в клинической картине, маскируя кишечные проявления основного заболевания. Апластическая анемия – крайне редкое внекишечное проявление ВЗК. В литературе описано лишь два клинических случая сочетания апластической анемии с язвенным колитом и ни одного – с болезнью Крона. Сочетание болезни Крона и В₁₂-дефицитной анемии более распространено, но встречается, как правило, после резекции более 20 см подвздошной кишки. В представленном в настоящей статье первом клиническом случае наблюдалось сочетание тяжелого течения свищевой формы болезни Крона с формированием стриктуры на уровне терминального отдела подвздошной кишки и глубокой панцитопении в исходе апластической анемии. Трудности ведения этой пациентки заключались в том, что при имеющейся глубокой панцитопении крайне высоки риски жизнеугрожающих осложнений как хирургического лечения, так и применения нескольких иммуносупрессивных препаратов. Второй клинический случай демонстрирует манифестацию болезни Крона в форме илеоколита с симптомами дефицита кобаламина: тяжелой В₁₂-дефицитной анемии, фуникулярного миелолиза и сенситивной атаксии – при смазанности кишечных проявлений заболевания, что затрудняло постановку диагноза на первоначальном этапе и своевременное начало лечения.

Заместительная терапия инъекциями кобаламина и лечение глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами позволили достичь эндоскопической ремиссии болезни Крона и нормализации гематологических показателей при сохраняющейся полинейропатии. Таким образом, при ведении пациентов с болезнью Крона необходимо применять мультидисциплинарный подход. В случае наличия анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении у больных ВЗК следует исключить возможное развитие миелодисплазии и аплазии костного мозга. В случае развития мегалобластной анемии и/или прогрессирующей полинейропатии следует помнить о возможности дефицита кобаламина. В то же время при развитии тяжелой анемии важно проводить диагностический поиск ВЗК, прежде всего болезни Крона, особенно при наличии кишечных симптомов.

Ключевые слова: воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, апластическая анемия, В₁₂-дефицитная анемия, внекишечные проявления

Для цитирования: Таратина ОВ, Ломакина ЕЮ, Белоусова ЕА, Сташук ГА. Гематологические манифестации болезни Крона: описание двух клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2017;45(5):429–38. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-429-438.

Поступила 21.07.2017;
принята к публикации 01.08.2017

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



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – идиопатические аутоиммунные заболевания, помимо кишечника поражающие кожу, суставы, печень и желчный пузырь, а также систему кроветворения. В ряде случаев внекишечные симптомы преобладают в клинической картине, маскируя кишечные проявления основного заболевания, что затрудняет постановку диагноза и препятствует своевременному началу адекватной терапии. Они могут значительно снижать качество жизни больных ВЗК и определять летальный исход [1, 2]. Большая часть внекишечных проявлений носит аутоиммунный характер и по механизму развития сходна с ВЗК, другие же представляют собой осложнения болезни Крона и язвенного колита [3–5]. Анемия – самое частое гематологическое нарушение у больных ВЗК: оно регистрируется от 8,8 до 74% случаев в зависимости от изучаемой когорты пациентов [6]. Механизмы развития анемии при ВЗК разнообразны и включают хроническую кровопотерю, нарушение всасывания железа, фолатов и витамина В₁₂ в тонкой кишке (при болезни Крона с поражением этого отдела), анемию хронических заболеваний и аутоиммунный гемолиз [7, 8]. Кроме того, причиной анемии может быть воздействие лекарственных препаратов, применяемых при ВЗК: сульфасалазина, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и, чаще всего, тиопуринов [7]. Наконец, редкими причинами анемии при болезни Крона и язвенном колите могут быть апластическая анемия и миелодиспластический синдром.

Клиническое наблюдение 1

Больная С., 65 лет, впервые поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в августе 2016 г. с жалобами на резкую слабость, полуоформленный стул 1 раз в 2–3 дня, постоянные боли в околопупочной и левой подвздошной области, потерю массы тела 20 кг за предшествующие 6 месяцев.

Из анамнеза известно, что в течение 15 лет пациентка работала инженером на урановых рудниках. Считает себя больной с мая 2015 г., когда появилась и стала прогрессировать резкая слабость. Обследование у онколога по месту жительства выявило умеренную анемию, тромбоцитопению и тенденцию к лейкопении (табл. 1).

Онкопоиск (эзофагогастродуоденоскопия, маммография, ирригоскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости) объемных новообразований не выявил. Эмпирически были назначены фолиевая кислота, витамин В₁₂ – без эффекта, изменения в клиническом анализе крови прогрессировали (см. табл. 1). Результаты повторного обследования (октябрь 2015 г.) по месту жительства показали наличие анемии, панцитопении; уровень ферритина, фолатов, кобаламина – в норме. Проводились трансфузии эритроцитарной массы с кратковременным положительным эффектом. При стерильной пункции костного мозга обнаружено: сужение гранулоцитарного и эритроцитарного ростков, нормобластический эритропоэз, отсутствие мегакариоцитов при нормальном содержании бластов, много жира. Результаты трепанобиопсии: низкая клеточность костного мозга, отсутствие

Таблица 1. Динамика гематологических и биохимических показателей пациентки С.

Показатель	Май 2015	Август 2015	Октябрь 2015	Ноябрь 2015	Июль 2016	Август 2016	Сентябрь 2016	Норма		
Гемоглобин, г/л	100	78	67	96	62	80	68	109	102,1	117–160
Эритроциты, 10 ¹² /л		2,1	1,7	2,75	1,72	2,7	1,9	3,24	3,2	3,8–5,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,0	3,09	3,6	2,6	2,4	2,7	2,28	4,5	4,5	4,5–11
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	68	25	21	16	31	23	24	113	13	150–400
СОЭ			68			34	30	39	10	2–15
СРБ, г/л							9,5	0,46	17,18	0,01–4,99
АЛТ, МЕ/л						N	N	6 N	9 N	0–40
АСТ, МЕ/л						N	N	5,7 N	3,7 N	0–40
Ферритин, мкг/л			N				626	601		10–120
Железо, мкмоль/л							33,3	39,5		6,6–28,3

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, N – норма



15 лет работала на урановых рудниках

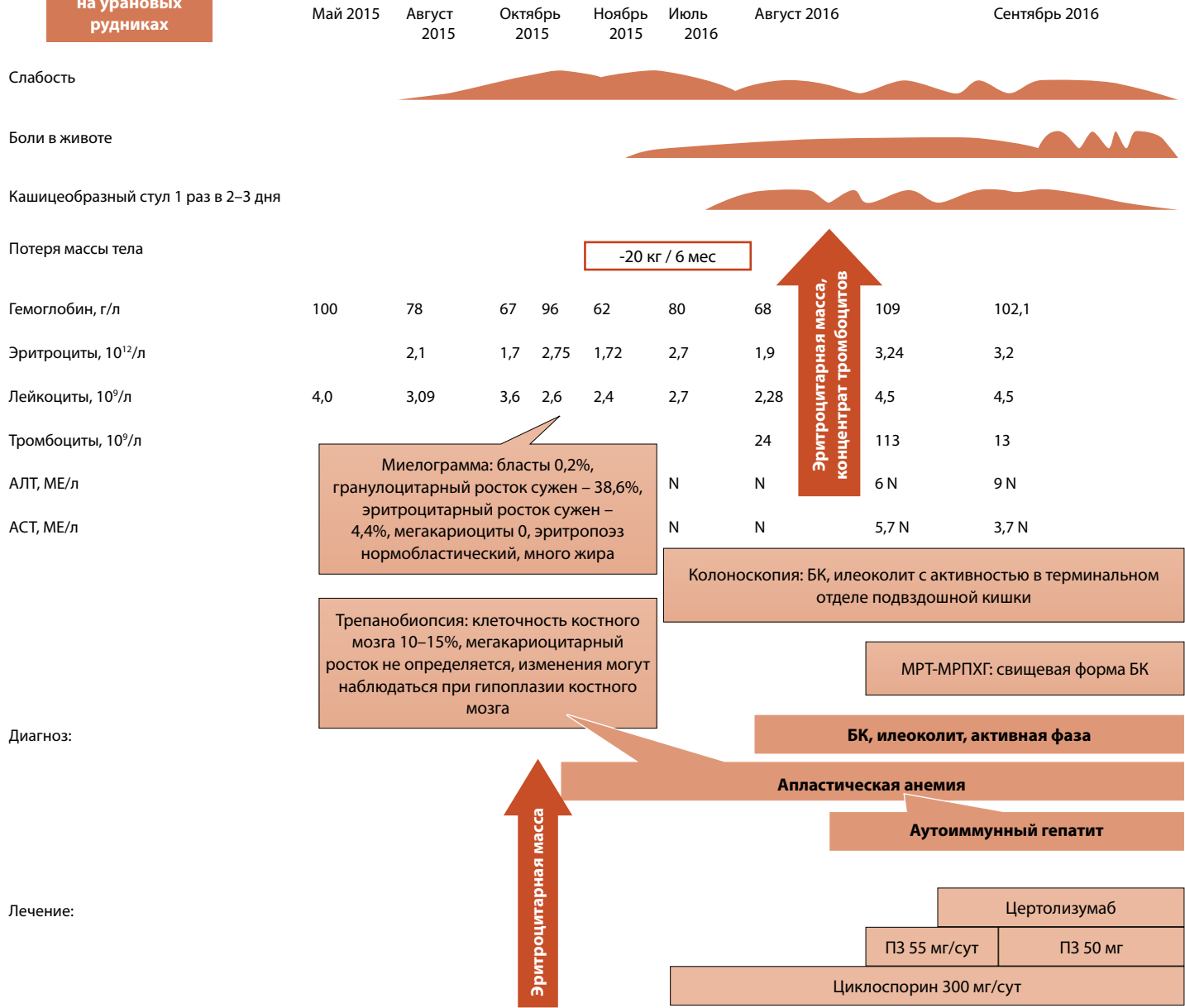


Рис. 1. Схема анамнеза пациентки С.; АЛТ – аланиновая трансминаза, АСТ – аспарагиновая трансминаза, БК – болезнь Крона, ПЗ – преднизолон, МРТ-МРПХГ – магнитно-резонансная томография с режимом панкреатохолангиографии

мегакариоцитарного роста. В ноябре 2015 г. гематологом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского был установлен диагноз апластической анемии, назначено лечение циклоспорином А в дозе 300 мг/сут (рис. 1).

С конца ноября 2015 г. появилась боль в животе, вновь усилилась слабость, летом 2016 г. стул уредился до 1 дефекации в 2–3 дня, стал кашицеобразным, появились тенезмы с выделением слизи, потеря массы тела составила 20 кг за 6 месяцев. С этими симптомами в августе 2016 г. больная впервые поступила

в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре: бледность кожных покровов, контактные гематомы на предплечьях, при пальпации – болезненность живота во всех отделах. Лабораторное обследование показало: повышение С-реактивного белка (СРБ) до 9,5 мг/л, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 39 мм/ч, наличие нормохромной макроцитарной анемии тяжелой степени, тяжелой тромбоцитопении и умеренной лейкопении

(см. табл. 1) при повышенном уровне сывороточного железа (33,3 мкмоль/л), ферритина и нормальном уровне других биохимических показателей.

По данным колоноскопии обнаружено выраженное сужение устья баугиниевой заслонки, непроходимое для эндоскопа. Видимая слизистая оболочка подвздошной кишки гиперемирована, отечна, с множественными эрозиями, покрытыми фибрином. В поперечной ободочной кишке – белесоватые постъязвенные рубцы линейной формы, в других отделах толстой кишки патологии не выявлено.

При гистологическом исследовании биоптата подвздошной кишки получена картина неспецифического воспаления (полиповидная трансформация микро-рельефа, гиперплазия эпителия, дискомплексация крипт, умеренная полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация собственной пластинки).

Рентгенография тонкой кишки с контрастированием бариевой взвесью показала: дистальные петли подвздошной кишки в виде конгломерата петель с четкими неровными контурами, сглаженным рельефом слизистой, неравномерным стойким сужением просвета и ригидностью стенок в отдельных петлях. Заключение: рентгенологическая картина более характерна для болезни Крона с поражением подвздошной кишки.

На основании эндоскопических и рентгенологических данных установлен предварительный диагноз: активная болезнь Крона в форме илеоколита. Был назначен преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг массы тела (55 мг/сут), трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. На фоне проводимого лечения уменьшилась слабость и боль в животе, повысился уровень гемоглобина и тромбоцитов. Одновременно у пациентки впервые было отмечено повышение активности трансаминаз – превышение верхней границы референсных значений в 6 раз – при нормальном уровне щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и билирубина. Вирусная природа поражения печени была исключена по данным иммунофлуоресцентного анализа и полимеразной цепной реакции, изменение печеночных проб трактовалось в рамках аутоиммунного гепатита, однако подтверждения этому получено не было.

При проведении магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости в режиме холангиопанкреатографии и с контрастированием кишечника (рис. 2) подтвержден диагноз стенозирующей формы болезни Крона с поражением подвздошной кишки, с обострением на уровне дистальных отделов, подозрение на

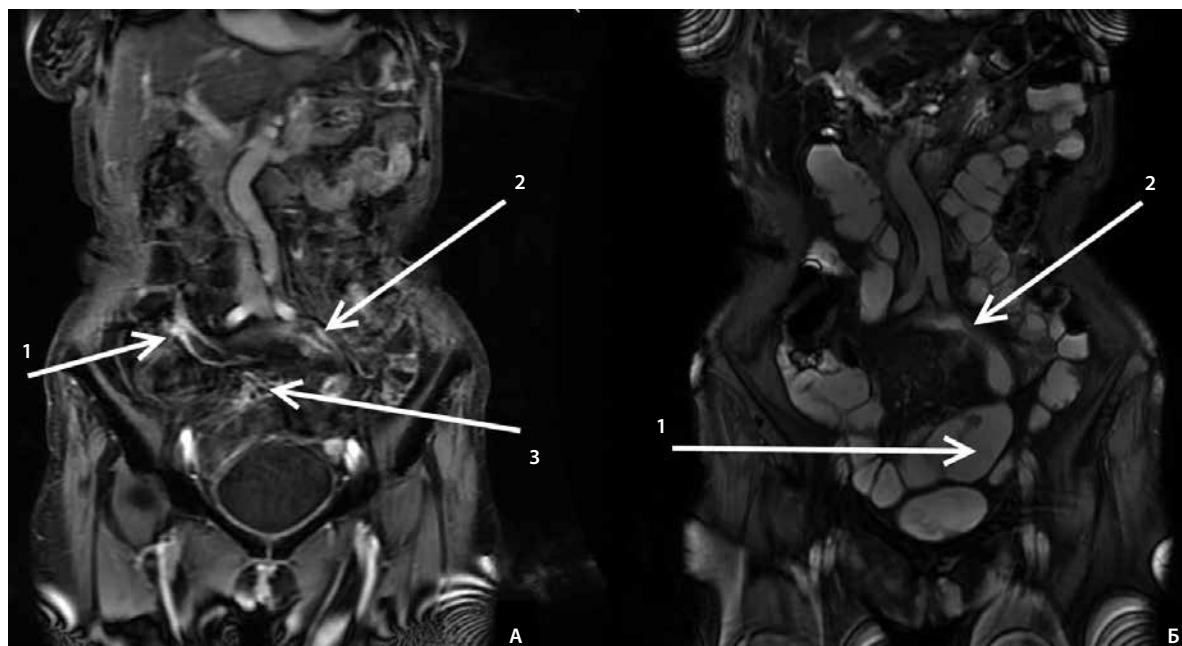


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациентки С. с контрастированием кишечника. Неравномерное утолщение стенки терминальных отделов подвздошной кишки на протяжении до 20 см (**А**, стрелка 1; **Б**, стрелка 1) и расширение вышележащих отделов подвздошной кишки (**Б**, стрелка 2). Сразу за баугиниевой заслонкой визуализируется петля подвздошной кишки с утолщенной до 11 мм стенкой и резко суженным просветом (**А**, стрелка 1). Проксимальнее стриктуры находится участок тонкой кишки с утолщением стенки от 4 до 6 мм (**Б**, стрелка 1) с щелевидным изъязвлением и подозрением на наличие свища с прилежащей петлей подвздошной кишки (**А**, стрелка 2), расположенной спереди и книзу. Брюшечка измененного участка кишки несколько уплотнена с расширенными сосудами и визуализацией по их ходу мелких лимфатических узлов до 3 мм (**А**, стрелка 3)



наличие тонкокишечного свища, признаков первичного склерозирующего холангита не выявлено.

После проведения магнитно-резонансной томографии (возможно, в результате подготовки к исследованию) у пациентки развился эпизод частичной динамической тонкокишечной непроходимости, который был купирован консервативно. При этом рентгенологические признаки частичной непроходимости оставались.

В результате полного обследования был установлен следующий диагноз: болезнь Крона, свищевая форма, тяжелое течение с формированием стриктуры на уровне терминального отдела подвздошной кишки и внекишечными проявлениями в виде апластической анемии (панцитопении) и аутоиммунного гепатита высокой активности. Осложнения: частичная динамическая тонкокишечная непроходимость.

В связи с тяжелым течением болезни Крона, формированием стриктуры подвздошной кишки с явлениями кишечной непроходимости и тонкокишечного свища обсуждалась необходимость оперативного лечения. Однако с учетом апластической анемии и выраженной тромбоцитопении специалисты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России настоячиво рекомендовали проводить оперативное вмешательство только по витальным показаниям. Была предпринята попытка проведения антицитокиновой терапии препаратом цертолизумаба пэгол по стандартной схеме, было продолжено лечение преднизолоном и циклоспорином А, продолжили трансфузии эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата. Отметим: на этом этапе проводилось лечение тремя препаратами с иммуносупрессивным эффектом: преднизолоном, циклоспорином и цертолизумаба пэголом. С учетом наименьшего эффекта кортикостероидов в отношении апластической анемии гематологом было рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона.

Клинически после 3-й инъекции цертолизумаба у пациентки уменьшились боли в животе, нормализовался стул, однако сохранялись рентгенологические признаки частичной тонкокишечной непроходимости, панцитопения с потребностью в трансфузиях эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата, а также синдром цитолиза (коэффициент де Ритиса составил 9,5/4,5 верхних границ нормы). Антицитокиновая терапия была признана неэффективной, планировалось срочное оперативное лечение болезни Крона. Но в ноябре 2016 г. у больной развилась правосторонняя полисегментарная средне- и нижнедолевая пневмония, пациентка скончалась.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представлено в связи с крайне редким развитием апластической анемии как внекишечного проявления ВЗК.

Основная сложность ведения пациентки заключалась в том, что хирургическое лечение при имеющейся глубокой панцитопении сопряжено с крайне высоким риском интра- и постоперационных жизнеугрожающих осложнений. Наряду с этим апластическая анемия сама по себе может привести к инфекционным осложнениям, а с учетом терапии тремя иммуносупрессивными препаратами такой риск возрастал многократно, что, к сожалению, и привело к летальному исходу.

Апластическая анемия – группа заболеваний системы крови, развивающихся в результате угнетения всех ростков костномозгового кроветворения и характеризующихся глубокой панцитопенией в периферической крови, жировой атрофией костного мозга и отсутствием признаков опухолевого процесса. Один из ведущих механизмов костномозговой недостаточности при апластической анемии – иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза (подавление пролиферации гемопоэтических стволовых клеток активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами) [7]. При апластической анемии повышена продукция цитокинов: фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ (ингибируют гемопоэтические клетки), а также интерлейкина-2 (стимулирует пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов). Более половины больных апластической анемией отвечают на иммуносупрессоры.

К основным критериям диагноза апластической анемии относят следующие:

- наличие трехростковой цитопении: анемии (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопении (гранулоциты $< 2 \times 10^9$ /л) и тромбоцитопении (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л);
- снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга;
- наличие аплазии костного мозга в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового костного мозга) [7].

Для апластической анемии нехарактерно изменение кариотипа, ретикулиновый фиброз (в трепанобиоптатах) и гепатоспленомегалия. Диагностическим критерием может служить активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови, так как у больных рефрактерными анемиями при миелодиспластическом синдроме она ниже нормы, а у больных апластической анемией выше нормы [7].

Возможным патогенетическим механизмом сочетания апластической анемии и ВЗК могут выступать общие иммунологические нарушения,

в частности, повышенный уровень секреции фактора некроза опухоли- α . Он считается ключевым провоспалительным цитокином при ВЗК, а также способствует ингибированию гемопоэтических клеток-предшественников при апластической анемии. При выборе терапии учитываются такие факторы, как возраст пациента, длительность трансфузионного анамнеза, соматический статус, тяжесть заболевания и наличие HLA-совместимого донора [7]. Тактика лечения взрослых больных апластической анемией предполагает трансплантацию аллогенного костного мозга и/или комбинированную иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным глобулином либо циклоспорином А. Что касается ВЗК, циклоспорин доказал свою эффективность при язвенном колите, но не при болезни Крона. Это подтверждает и приведенное нами клиническое наблюдение: нашей пациентке понадобилось дополнительное назначение других иммуносупрессоров.

В англоязычной литературе нам встретилось описание лишь двух клинических случаев сочетания апластической анемии с ВЗК (язвенным колитом) [8], в русскоязычной – ни одного.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка П., 40 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в декабре 2016 г. с жалобами на выраженную слабость, боль в нижних отделах живота, запоры, снижение аппетита, похудание на 20 кг за 3 месяца, наличие болезненных афт на слизистой рта, снижение кожной чувствительности и онемение верхних и нижних конечностей, кожи живота, груди, лица и верхней части спины, головокружение.

В сентябре 2016 г. больная впервые отметила тошноту, рвоту съеденной пищей, онемение нижних конечностей, общую слабость, а также периодически возникающую боль внизу живота. Позднее присоединились головокружение, онемение рук, распространившееся на спину, грудь и лицо до уровня носа, неустойчивость при ходьбе, боль в мышцах конечностей. В течение нескольких лет пациентка страдала сахарным диабетом 2-го типа, на момент появления жалоб медикаментозно компенсированным.

Сначала обследовалась и лечилась в гематологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. На этом этапе выявлена гипергликемия, прогрессирующая макроцитарная анемия, к которой присоединилась лейкопения, гиперсегментация ядер нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ, гипопроteinемия, нарастающая гипоальбуминемия, гипокалиемия, гипокальциемия и повышение

ферритина при нормальном уровне железа (табл. 2), низкий уровень витамина B_{12} .

Колоноскопия показала: начиная со средней трети восходящей и до средней трети сигмовидной кишки по всей окружности определялись продольные и штампованные эрозии и язвенные дефекты, покрытые фибрином, размерами от $0,3 \times 0,3$ до $0,5 \times 2$ см. Между дефектами слизистая оболочка была практически не изменена. Наблюдалась гистологическая картина неспецифического воспаления: фрагмент слизистой толстой кишки с эрозированием, отеком основы и мало-кровоием сосудов, умеренной лимфоплазмодитарной инфильтрацией с примесью небольшого количества нейтрофилов, выраженными дистрофическими изменениями эпителия крипт и наличием клеток с крупными ядрами и внутриядерными включениями.

Для исключения колита, обусловленного цитомегаловирусной инфекцией, проведена полимеразная цепная реакция, ДНК цитомегаловируса в крови не определялась.

При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены афты в постбульбарных отделах двенадцатиперстной кишки, но слизистая оболочка желудка визуально изменена не была. Для исключения аутоиммунного гастрита с развитием дефицита витамина B_{12} проведено исследование на антитела к париетальным клеткам, которое нарушений не выявило.

При ультразвуковом исследовании и мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечено утолщение кишечной стенки до 0,5 см в поперечной ободочной кишке и левых отделах ободочной кишки с участками жировой пролиферации подслизистого слоя.

Для исключения центральных причин неврологических нарушений была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, отмечены лишь признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

В пункте костного мозга наблюдалась богатая клеточность, нормальное содержание бластных клеток и мегакариоцитов, мегалобластический тип эритропоэза, в гранулоцитарном ростке встречались гигантские метамелоциты и палочкоядерные нейтрофилы.

Пациентке установлен диагноз: B_{12} -дефицитная пернициозная анемия Аддисона – Бирмера, тяжелое течение с афтозным поражением слизистой оболочки ротовой полости, афтозным поражением постбульбарных отделов двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенным поражением ободочной кишки. Назначены трансфузии эритроцитарной массы, инъекции витамина B_{12} 1000 мг/сут, перорально – фолиевая кислота и ингибиторы протонной помпы, но значимого эффекта от лечения не было. На этом этапе больная поступила в отделение гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

**Таблица 2.** Динамика гематологических и биохимических показателей пациентки П.

Показатель	01.12.2016	07.12.2016	09.12.2016	12.12.2016	19.12.2016	28.12.2016	17.04.2017	26.04.2017
Гемоглобин, г/л	54	87	78	90	93	84	123	128
Эритроциты, $10^{12}/л$	1,98	3,22	2,75	3,18	3,21	2,98	4,19	4,27
Лейкоциты, $10^9/л$	2,31	1,10	3,7	2,6	6,6	5,0	8,02	9,72
Тромбоциты, $10^9/л$	162	50	23	156	580	250	212	210
Ретикулоциты, %				6,9		2,3		
СОЭ, мм/ч	13	19	170	110	54	60	12	40
Калий, ммоль/л	2,7	3,2		3,1	5,1	3,9	4,8	4,8
Кальций общий, ммоль/л					2,18			
Общий белок, г/л	58	51		50	63	59		
Альбумин, г/л	34	31		28	35	33		
СРБ, мг/л	32,5	62,1			23,59	9,16		
Железо, мкмоль/л	24,7				2,6	7,7		
Ферритин, мкг/л	612							
Витамин В ₁₂ , пмоль/л		51				300		2180

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

При осмотре общее состояние квалифицировано как тяжелое, отмечены выраженные изменения в двигательной и чувствительной сферах ног и рук, неустойчивость при ходьбе. Кожа лица и нижних конечностей бледная, туловища – бронзовая, гематомы на нижних конечностях, стрии на коже живота. На слизистой оболочке внутренней поверхности щек, на деснах обнаружены эрозивные изменения по типу штампованных афт от 0,3 до 0,5 см. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах, кожная чувствительность снижена. Стул – запоры (частота 1 раз в 7 дней); оформленный; коричневый, без примеси крови и слизи.

Лабораторное обследование показало умеренную макроцитарную анемию, повышение СОЭ и СРБ (см. табл. 2), снижение уровня железа, остальные показатели были в пределах нормы.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием кишечника наблюдалось утолщение стенки поперечной ободочной кишки максимально до 6,5 мм с трансмуральным характером накопления в ней контрастного вещества и признаками гиперваскуляризации брыжеечного края кишки, неравномерное сужение просвета в дистальных отделах поперечной ободочной кишки. Заключение: картина трансмурального воспаления на уровне поперечной ободочной кишки.

При колоноскопии выявлено утолщение ворсинок слизистой подвздошной кишки. В восходящей

и нисходящей кишке на фоне неизменной слизистой множественные язвенные дефекты овальной и линейной формы, покрытые фибрином. Заключение: болезнь Крона толстой кишки.

Гистологическое исследование показало выраженную воспалительную инфильтрацию собственной пластинки слизистой как толстой, так и тонкой кишки. Определялись отдельные клетки эндотелия сосудов, подозрительные в отношении цитомегаловирусной инфекции.

Пациентка консультирована неврологом, установлен диагноз фуникулярного миелоза. Сенситивная атаксия с выраженными нарушениями двигательной активности как следствие дефицита витамина В₁₂. Рекомендовано продолжение инъекций витамина В₁₂, лечебная физкультура, массаж.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентке установлен диагноз: активная болезнь Крона в форме илеоколита, острая форма, тяжелого течения (гипопротеинемия, гипокалиемия). Хроническая анемия смешанного генеза (В₁₂- и железodefицитная). Фуникулярный миелоз. Сенситивная атаксия с выраженными нарушениями двигательной активности. Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2-го типа, медикаментозно компенсированный.

Назначена терапия преднизолоном 120 мг/сут внутривенно капельно с переходом на пероральный

прием 60 мг/сут и дальнейшим постепенным снижением, внутривенные инфузии антибиотиков (офлоксацина, метронидазола) и 10% раствора альбумина, продолжены инъекции витамина В₁₂ 1000 мг/сут.

В результате проводимого лечения через 5 месяцев достигнута эндоскопическая ремиссия болезни Крона, нормализация гематологических показателей и повышенное содержание витамина В₁₂ в крови, однако сохраняется полинейропатия (подтвержденная данными электромиографии), тетрапарез с выраженным нарушением функции движения. Генез неврологических нарушений расценен в рамках сочетанных метаболических нарушений (длительно существующего дефицита кобаламина и сахарного диабета 2-го типа). Продолжено ступенчатое снижение преднизолона, к лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сут, тиоктовая кислота, ингибиторы холинэстеразы, комплекс витаминов В₁, В₆.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представлено с целью демонстрации яркой манифестации неврологических и гематологических осложнений болезни Крона при смазанности кишечных проявлений заболевания, что затрудняло постановку диагноза на первоначальном этапе и своевременное начало лечения. Даже выявленные эрозивно-язвенные изменения в толстой кишке сначала трактовались в рамках ишемического повреждения на фоне тяжелой анемии, наряду с повреждением слизистой полости рта и двенадцатиперстной кишки.

Длительное время оставался неясным генез дефицита кобаламина, поскольку в участках желудочно-кишечного тракта, ответственных за всасывание этого витамина, патологии обнаружено не было: не отмечено ни развития атрофического гастрита, ни ярких эндоскопических или рентгенологических признаков вовлеченности в патологический процесс тонкой кишки. Лишь морфологическое исследование выявило умеренные воспалительные изменения в терминальном отделе неизменной эндоскопически подвздошной кишки. На ранних этапах обследования в качестве причины колита рассматривалась цитомегаловирусная инфекция, на которую косвенно указывал высокий титр антител к цитомегаловирусу и данные биопсии при первой колоноскопии. Однако отсутствие ДНК цитомегаловируса в крови и биоптатах толстой кишки по данным повторно проведенной полимеразной цепной реакции, эндоскопическая ремиссия заболевания на фоне применения кортикостероидов и в отсутствие противовирусного лечения позволили исключить вирусную этиологию заболевания.

Дефицит витамина В₁₂ приводит к тяжелейшим нарушениям процесса кроветворения, иммунодефициту, разнообразным симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта, поражению нервной системы и психическим расстройствам [9–12]. Причинами недостаточности витамина В₁₂ у пациентов с болезнью Крона могут быть активность заболевания в подвздошной кишке, резекция этого отдела, тяжелые белковые нарушения, синдром избыточного бактериального роста, развитие фистул и несбалансированная диета [7, 13]. Тем не менее В₁₂-дефицитная анемия – редкое осложнение болезни Крона и, как правило, развивается у больных, перенесших резекцию более 20 см подвздошной кишки [14], чего не было в приведенном нами клиническом случае. Неврологические проявления дефицита витамина В₁₂ (периферическая полинейропатия, фуникулярный миелоз) не зависят от причины этого дефицита [15] и связаны с демиелинизацией нервных волокон, с нарушением синтеза нейротрансмиттеров и нейротоксическим воздействием воспалительных цитокинов [16]. Неврологические и гематологические нарушения при дефиците кобаламина могут протекать диссоциированно. При восполнении дефицита В₁₂ мегалобластная анемия и изменения в костном мозге регрессируют за 2–4 недели, а неврологические нарушения после начала адекватной терапии перестают прогрессировать, но коррекция поддается значительно хуже. В большинстве случаев клиническое улучшение наиболее выражено в первые 2 месяца от начала лечения и может продолжаться до 6 месяцев; в дальнейшем, особенно у взрослых пациентов, возможна лишь стабилизация состояния.

Заключение

Гематологические нарушения при болезни Крона носят многофакторный характер и могут маскировать проявления основного заболевания, определять тяжесть клинической картины и прогноз заболевания. При наличии анемии, лейкопении и/или тромбоцитопении у больных ВЗК следует исключить возможное развитие миелодисплазии и аплазии костного мозга, в случае мегалобластной анемии и/или прогрессирующей полинейропатии необходимо помнить о возможности дефицита кобаламина. В то же время при развитии тяжелой анемии важно проводить диагностический поиск ВЗК, прежде всего болезни Крона, особенно при наличии кишечных симптомов (боль в животе, диарея и примесь слизи или крови в стуле или запоры). ☉

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Михайлова ЗФ. Системная патология при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(3):95–8.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Кохно АВ, Паровичникова ЕН, Михайлова ЕА, Савченко ВГ. Миелодиспластические синдромы и апластическая анемия. В: Савченко ВГ, ред. Программное лечение заболеваний системы крови. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012. с. 83–150.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.
- Leishear K, Ferrucci L, Lauretani F, Boudreau RM, Studenski SA, Rosano C, Abbate R, Gori AM, Corsi AM, Di Iorio A, Guralnik JM, Bandinelli S, Newman AB, Strotmeyer ES. Vitamin B₁₂ and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(5):537–43. doi: 10.1093/gerona/67.5.537.
- Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(12):1590–606. doi: 10.1515/CCLM.2007.356.
- Battat R, Kopylov U, Szilagy A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.000000000000024.
- Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Ito Y, Wakimoto N, Nakamura Y, Kawai N, Ino H, Jinnai I, Mori S, Matsuda A, Bessho M. [Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis]. *[Rinsho ketsueki] The Japanese Journal of Clinical Hematology.* 2012;53(2):224–8.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5(11):4521–39. doi: 10.3390/nu5114521.
- Литвицкий ПФ. Нарушения обмена витаминов. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):40–7.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Mikhaylova ZF. Systemic abnormalities in chronic inflammatory bowel disorders. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2010;(3):95–8. Russian.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Kokhno AV, Parovichnikova EN, Mikhaylova EA, Savchenko VG. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. In: Savchenko VG, editor. Programmed treatment of blood system disorders. A compendium of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders. Moscow: Praktika; 2012. p. 83–150. Russian.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.

References

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juille-rat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Mikhaylova ZF. Systemic abnormalities in chronic inflammatory bowel disorders. *Experimental & Clinical Gastroenterology.* 2010;(3):95–8. Russian.
- Vegh Z, Kurti Z, Gonczi L, Golovics PA, Lovasz BD, Szita I, Balogh M, Pandur T, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos L, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(7):848–54. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807.
- van Sommeren S, Janse M, Karjalainen J, Fehrmann R, Franke L, Fu J, Weersma RK. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease: from shared genetics to shared biological pathways. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(6):987–94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000032.
- Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2702–7. doi: 10.3748/wjg.v17.i22.2702.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birge-gård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, Reboredo MM, Malaguti C, Castro AC, Chebli JM. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925. doi: 10.1155/2015/728925.
- Kokhno AV, Parovichnikova EN, Mikhaylova EA, Savchenko VG. Myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. In: Savchenko VG, editor. Programmed treatment of blood system disorders. A compendium of diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system disorders. Moscow: Praktika; 2012. p. 83–150. Russian.
- Ghavidel A. Ulcerative colitis associated with aplastic anemia; a case report. *Middle East J Dig Dis.* 2013;5(4):230–4.



11. Leishear K, Ferrucci L, Lauretani F, Bou-dreau RM, Studenski SA, Rosano C, Abbate R, Gori AM, Corsi AM, Di Iorio A, Guralnik JM, Bandinelli S, Newman AB, Strotmeyer ES. Vitamin B₁₂ and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(5):537–43. doi: 10.1093/gerona/gle202.
12. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(12):1590–606. doi: 10.1515/CCLM.2007.356.
13. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, Bessissow T, Seidman E, Bitton A. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1120–8. doi: 10.1097/MIB.000000000000024.
14. Shimada T, Maeda T, Ishikawa M, Okamura D, Ito Y, Wakimoto N, Nakamura Y, Kawai N, Ino H, Jinnai I, Mori S, Matsuda A, Bessho M. [Aplastic anemia complicated with ulcerative colitis] [Rinsho ketsueki]. *The Japanese Journal of Clinical Hematology*. 2012;53(2):224–8.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013;5(11):4521–39. doi: 10.3390/nu5114521.
16. Litvitskiy PF. Vitamin metabolism disorders. *Current Pediatrics*. 2014;13(4):40–7. Russian.

Hematologic manifestations of Crohn's disease: two clinical cases

Taratina O.V.¹ • Lomakina E.Yu.¹ • Belousova E.A.¹ • Stashuk G.A.¹

Inflammatory bowel diseases (IBD) are commonly associated with extraintestinal manifestations, hematological disorders being the most special among them. In some cases, they dominate the clinical picture masking the intestinal manifestations of the underlying disease. Aplastic anemia is an extremely rare extraintestinal IBD manifestation. There are only two clinical cases of aplastic anemia associated with ulcerative colitis and non with Crohn's disease reported in the literature. Combination of Crohn's disease and B₁₂-deficient anemia is more prevalent, but is seen usually only after more than 20 cm of the ileus has been resected. The first clinical case presented in this paper is a combination of severe fistula-forming Crohn's disease with a constriction in the terminal part of the ileus and profound pancytopenia as an outcome of aplastic anemia. This profound pancytopenia is associated with an extremely high risk of life-threatening complications both of surgical treatment, as well as of several chemotherapeutic agents, which made the management of this patient difficult. The second clinical case demonstrates the manifestation of Crohn's disease as ileocolitis starting from the symptoms of cobalamin deficiency: severe B₁₂-deficient anemia, funicular myelosis and sensory ataxia, with blunted intestinal symptoms. This made the initial diagnosis and timely treatment difficult. Replacement therapy

with cobalamin injections and treatment with glucocorticoids and antibacterials led to endoscopically confirmed remission of Crohn's disease and normalization of hematological parameters, with persistent polyneuropathy. Thus, management of patients with Crohn's disease should be multidisciplinary. In the case of anemia, leucopenia and/or thrombocytopenia in IBD patients it is necessary to exclude potential myelodysplasia and bone marrow aplasia. In the event of megaloblastic anemia and/or progressive polyneuropathy one should bear in mind potential cobalamin deficiency. However, in severe anemia it is important to perform diagnostic assessment for IBD, first of all, for Crohn's disease, especially, if any intestinal symptoms are present.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, aplastic anemia, B₁₂ deficiency, extraintestinal manifestations

For citation: Taratina OV, Lomakina EYu, Belousova EA, Stashuk GA. Hematologic manifestations of Crohn's disease: two clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(5):429–38. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-429-438.

Received 21 July 2017;
Accepted 1 August 2017

Taratina Olesya V. – MD, PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology; Associate Professor, Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 245 66 59.
E-mail: taratina.o@gmail.com

Lomakina Ekaterina Yu. – Junior Research Fellow, Department of Gastroenterology¹

Belousova Elena A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology; Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty¹

Stashuk Galina A. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Roentgenology; Chair of Radiology, Postgraduate Training Faculty¹

Conflicts of Interest

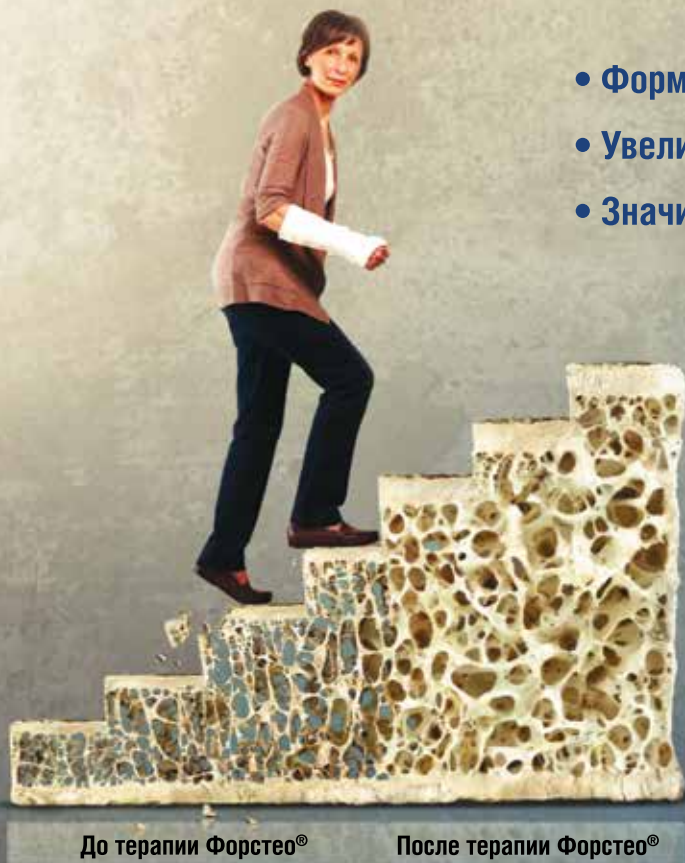
The authors declare that they have no conflict of interest.

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

СЛЕДУЮЩИЙ ШАГ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА –

НОВАЯ КОСТЬ


ФОРСТЕО®
терипаратид (ΔНК–рекомбинантный)



- Формирует новую костную ткань¹
- Увеличивает массу и прочность костной ткани²
- Значительно снижает риск переломов^{3,4}



Показания к применению:

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде
- Лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин
- Лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРСТЕО®

Регистрационный номер: П N015927/01 от 12.05.2011. **Торговое название препарата:** ФОРСТЕО®. **МНН:** терипаратид. **Фармакотерапевтическая группа:** паратиреоидного гормона аналог. Форстео® (рекомбинантный человеческий ПТГ (1-34)) является активным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. **Показания к применению:** лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин, лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным веществам препарата, предшествующая гиперкальциемия, тяжелая почечная недостаточность, метаболические заболевания костей (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета), за исключением первичного остеопороза и остеопороза, обусловленного длительной системной терапией глюкокортикостероидами, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, предшествующая лучевая терапия костей скелета, метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе, беременность и лактация, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендованная доза терипаратида составляет 20 мкг, вводится 1 раз в день подкожно в область бедра или живота. Максимальная продолжительность лечения терипаратидом составляет 24 месяца. Терипаратид не должен применяться у детей или подростков. **Побочное действие:** к числу наиболее частых побочных эффектов (≥ 10%) относятся боли в конечностях. Частыми побочными эффектами (от 1 до 10%) являются головокружение, головная боль, тошнота, рвота, ощущение сердцебиения, понижение артериального давления, одышка, мышечные судороги, чувство усталости, астения, легкие и преходящие явления в месте инъекции, такие как боль, припухлость, эритема, зуд, образование синяков и незначительное кровотечение в месте инъекции, повышенное потоотделение, анемия, гиперхолестеринемия, депрессия. **Передозировка:** передозировка может проявляться гиперкальциемией и развитием ортостатического коллапса. Также возможны тошнота, рвота, головокружение, головная боль. **С осторожностью:** у пациентов в стадии обострения мочекаменной болезни или недавно ее перенесших, из-за возможного ухудшения состояния (следует контролировать экскрецию кальция с мочой), у пациентов с умеренными нарушениями функции почек; гиповитаминоз D, клинически значимая гипокальциемия. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 2,4 мл. **Срок годности:** 2 года. Отпускается по рецепту. **Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.** **Название и адрес производителя:** «Лилли Франс», Франция, 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Фегершайм, Франция, «Lilly France», 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France. Представительство в России. Адрес для предъявления претензий: ООО «Лилли Фарма», 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 495 258-50-01, факс +7 495 258-50-05.

* Снижение относительного риска переломов

1. Jiang Y, et al. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1932-1941. 2. Graetl C et al JBMR 2009; 24(10): 1672-1680. 3. Prevtrial S et al Curr Med Res Opin 2009; 25(4):921-928. 4. Neer R et al N Engl J Med 2001; 344 (19): 1434-1441. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Форстео®

10 ЛЕТ
ЛИРИКА
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕГАБАЛИН
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ



Препарат **1** ой линии терапии

- Нейропатической боли¹
- Генерализованного тревожного расстройства²

ЛИРИКА® 6
капсулы **25 мг** упаковка по 14 капсул;
капсулы **75, 150 и 300 мг** упаковка по 14 и 56 капсул

Рецепт^{4,5}
формы
148-1/
у-88

Оригинальные антиконвульсанты **Pfizer**



НЕЙРОНТИН®
таблетки **600 мг**
упаковка по 50
и 100 таблеток

НЕЙРОНТИН
ОРИГИНАЛЬНЫЙ ГАБАПЕНТИН
ГАБАПЕНТИН СТАЛ УДОБНЕЕ

Рецепт^{4,5}
формы
107-1/у



**600
МГ**

**В ОДНОЙ
ТАБЛЕТКЕ
С РИСКОЙ**

Адекватный курс — 2 месяца и более³

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Лирика® (прегабалин)

Фармакотерапевтическая группа: противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX16. Лирика (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α-2-дельта-протенин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов. **Показания к применению:** Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых. **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3 – 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели. **Побочное действие:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие частые явления включали: повышение аппетита, эйфорию, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонницу, дезориентацию, атаксию, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрию, парестезию, нарушение равновесия, амнезию, седацию, летаргию, нечеткость зрения, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, вздутие живота, утомляемость, периферические отеки, нарушение походки, увеличение массы тела. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в том числе непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). С осторожностью: В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагибан и топрамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама. Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Препарат Лирика может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач. Форма выпуска: капсулы по 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 300 мг. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Лирика® ЛС-001752.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Нейронтин® (габапентин)

Международное непатентованное название: габапентин. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** противосудорожное средство. Код АТХ: N03AX12. **Показания к применению:** Лечение нейропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше. Эффективность и безопасность у пациентов в возрасте до 18 лет не установлены. Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше. Эффективность и безопасность монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше. Безопасность и эффективность дополнительной терапии габапентином у детей в возрасте менее 3 лет не установлены. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к габапентину или вспомогательным компонентам препарата. Применение в качестве монотерапии парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 12 лет. Применение в качестве дополнительного средства при лечении парциальных судорог с вторичной генерализацией и без нее у детей в возрасте до 3 лет. Для лечения нейропатической боли у детей и подростков в возрасте до 18 лет. **Способ применения и дозы:** Нейронтин® назначают внутрь независимо от приема пищи. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели. Нейропатическая боль у взрослых: начальная доза составляет 900 мг/сут в три приема равными дозами; при необходимости, в зависимости от эффекта, дозу постепенно увеличивают до максимальной — 3600 мг/сут. Необходимо учитывать, что при применении препарата Нейронтин® в дозе выше 1800 мг/сут дополнительная эффективность не отмечается. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза в сутки) или можно увеличивать дозу постепенно до 900 мг в сутки в течение первых 3-х дней. **Допускается деление таблетки пополам.** **Парциальные судороги:** при эпилепсии обычно требуется длительное лечение. Доза препарата при этом определяется лечащим врачом в зависимости от индивидуальной переносимости и эффективности препарата. Нет необходимости контролировать концентрацию габапентина в плазме крови. Он может применяться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме крови или концентрации других противосудорожных препаратов в сыворотке. **Побочное действие:** очень часто и часто – вирусные инфекции; лейкопения; аллергические реакции, включая крапивницу; повышение аппетита; беспокойство, нервозность, эмоциональная лабильность; сонливость, головокружение; одышка; запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия; утомляемость; периферические отеки. **Форма выпуска:** Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 600 мг и 800 мг. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейронтин® № 013567/02.

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Издательство РАМН, 2008. С. 15–19.
2. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., et al. Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.
3. Dworkin R.H., et al. Recommendations for the Pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // Mayo Clin Proc, 2010. V. 85. Suppl.
4. Приказ МЗ РФ №183н от 22.04.2014 в ред. 10.09.2015 «Об утверждении перечня лекарственных средств медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» в ред. 21 апреля 2016 г.
6. www.grfs.rosminzdrav.ru



ООО «Пфайзер» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 50 00; Факс: +7 495 287 53 00 www.pfizerprofi.ru

PP-LYR-RUS-0196 от 09.11.2017

VI Национальный конгресс ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

«Radisson Royal Hotel, Moscow»
10–12 декабря 2017 года

При поддержке:

Министерства здравоохранения РФ
Департамента здравоохранения города Москвы
Российской академии медицинских наук
Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов
Российского общества хирургов
Российского общества реконструктивной микрохирургии
Кафедры пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Национального альянса дерматологов и косметологов
Общества Эстетической Медицины
Общества специалистов эстетической медицины
Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии

Основные темы научной программы:

- Пластическая хирургия:
 - и эстетика
 - и общая хирургия
 - и челюстно-лицевая хирургия
 - и нейрохирургия
 - и онкология
 - и травматология и ортопедия
 - и гинекология
 - и офтальмология
 - и оториноларингология
 - и детская хирургия
 - и урология
 - Трансплантология в пластической хирургии. Социальная значимость
 - Робототехника в пластической хирургии
 - Аспекты психологии в пластической хирургии и косметологии
 - Развитие эстетического подхода пластического хирурга методами изобразительного искусства в художественной студии
 - Анестезиология и реаниматология в пластической хирургии
- Регенеративная медицина
- Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры)
- Проблемы дерматокосметологии
- Эстетическая медицина и косметология
 - Комбинация малоинвазивных методов в косметологии: нитевые технологии, филлеры, ботулотоксины. Оптимальные алгоритмы, правильные сочетания, безопасность применения.
 - В сессии «Дуэт пластического хирурга и косметолога» доклады впервые пройдут в новом формате. Одна проблема – два докладчика – разные решения: коррекция орбитальной зоны, губ, средней трети лица, формирование овала лица, скульптурирование тела «в плюс» и «в минус»
 - Методы косметологического воздействия в свете антивозрастной медицины. Последние открытия в фармакологии гиалуроновой кислоты, пептидная революция в косметологии, антиоксиданты в коррекции и профилактике старения.
 - Практическая анатомия лица.
 - Осложнения в косметологии (филлеры, нити, ботулинотерапия, лазеры).
 - В сессии примут участие приглашенные смежные специалисты – офтальмологи, ЛОР, неврологи, стоматологи.
 - Проблемы дерматокосметологии. Дерматологический пациент на приеме у косметолога – акне, розацеа, атопический дерматит, псориаз и пр.
- Отдельные тематические блоки:
 - Эстетическая флебология
 - Эстетическая гинекология
 - Трихология
 - Коррекция фигуры
 - Эстетическая стоматология
 - Дерматоскопия и дерматоонкология
 - Лазерные технологии
- Сестринское дело в пластической хирургии и косметологии

Место проведения: Конгресс-парк гостиницы «Украина»
Адрес: Россия, Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1.

Официальный сайт конгресса: www.plastsur.ru

Конгресс-оператор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20

Электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет Конгресса

Координатор научной программы по косметологии:
Шарова Алиса Александровна Тел.: +7 (916) 646-13-56
Электронная почта: aleca@mail.ru

Координатор научной программы по пластической хирургии:
Шарбаров Валентин Ильич Тел.: +7 (499) 245-73-88
Электронная почта: mail@interforum.pro

* В программе возможны изменения

