

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

46 (1) • 2018

Распространенность ревматических заболеваний в России

Цирроз печени в Московской области: цифры и факты

Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе

Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста

Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении

Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области

Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения

Эпидемиология целиакии в мире

ТЕМА НОМЕРА:

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 46 • № 1 • 2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (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» Минздравсоцразвития 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 «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением 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., директор 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, профессор, зав. отделением гастроэнтерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

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)

Вольффенбюттель 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-Рафээле (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 ПВИЦ Уро РАН (Перль, Россия)

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

ТЕМА НОМЕРА:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Альманах клинической медицины.
2018; 46 (1)

Содержание

| | |
|--|----|
| Обзор | |
| <i>Пикколи Д.Б., Альрухами М., Лиу Ж.-Х., Захарова Е.В., Левин А. (от имени Организационного комитета Всемирного дня почки)</i> | |
| Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня | 2 |
| <i>Пикун Д.Ю., Тобоева М.Х., Цуканов А.С.</i> | |
| Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения | 16 |
| <i>Быкова С.В., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А.</i> | |
| Эпидемиология целиакии в мире | 23 |
| <hr/> | |
| Оригинальные статьи | |
| <i>Галушко Е.А., Насонов Е.Л.</i> | |
| Распространенность ревматических заболеваний в России | 32 |
| <i>Бордин Д.С., Плавник Р.Г., Невмержицкий В.И., Буторова Л.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Войнован И.Н., Эмбутникс Ю.В.</i> | |
| Распространенность <i>Helicobacter pylori</i> среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³С-уреазного дыхательного теста | 40 |
| <i>Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Бушманова А.Д., Ингабире Т., Останкова Ю.В.</i> | |
| Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе | 50 |
| <i>Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д.</i> | |
| Цирроз печени в Московской области: цифры и факты | 59 |
| <i>Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г.</i> | |
| Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении | 68 |
| <i>Баткаева Н.В., Кортаева Т.В., Баткаев Э.А.</i> | |
| Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения | 76 |
| <i>Молочкова Ю.В., Молочков В.А., Гринева Н.К.</i> | |
| Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области | 82 |
| <i>Балканов А.С., Базаев В.В., Гуров А.Н.</i> | |
| Анализ заболеваемости и смертности как основа совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы в Московской области | 88 |

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

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

© 2018 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

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

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, 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 46 • Number 1 • 2018

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (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, Head of Department of Thoracic Surgery, 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, Director of NMRCPM (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, Professor, Head of Department of Gastroenterology, 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 (Ghent, 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)

TOPIC OF THE ISSUE:

EPIDEMIOLOGY

Almanac of Clinical Medicine.

2018; 46 (1)

Content

| | |
|--|----|
| Review | |
| <i>G.B. Piccoli, M. Alrukhaimi, Zh.-H. Liu, E.V. Zakharova, A. Levin on behalf of the World Kidney Day Steering Committee</i> | |
| What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day | 2 |
| <i>D.Yu. Pikunov, M.Kh. Toboeva, A.S. Tsukanov</i> | |
| The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement | 16 |
| <i>S.V. Bykova, A.I. Parfenov, E.A. Sabel'nikova</i> | |
| Global epidemiology of celiac disease | 23 |
| Articles | |
| <i>E.A. Galushko, E.L. Nasonov</i> | |
| Prevalence of rheumatic diseases in Russia | 32 |
| <i>D.S. Bordin, R.G. Plavnik, V.I. Nevmerzhitkiy, L.I. Butorova, R.A. Abdulkhakov, S.R. Abdulkhakov, I.N. Voinovan, Iu.V. Embutnieks</i> | |
| Prevalence of <i>Helicobacter pylori</i> among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test | 40 |
| <i>E.V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, A.D. Bushmanova, T. Ingabire, Yu.V. Ostankova</i> | |
| Current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in Russia | 50 |
| <i>P.O. Bogomolov, M.V. Matsievich, A.O. Bueverov, K.Yu. Kokina, N.V. Voronkova, V.D. Beznosenko</i> | |
| Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts | 59 |
| <i>E.E. Grishina, M.Yu. Lerner, E.G. Gemdzhian</i> | |
| Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment | 68 |
| <i>N.V. Batkaeva, T.V. Korotaeva, E.A. Batkaev</i> | |
| Multiplicity of comorbidities in patients with severe psoriasis | 76 |
| <i>Yu.V. Molochkova, V.A. Molochkov, N.K. Grineva</i> | |
| Prevalence and characteristics of various types of lichen planus in the Moscow Region | 82 |
| <i>A.S. Balkanov, V.V. Bazaev, A.N. Gurov</i> | |
| Analysis of the prostate cancer incidence and mortality as a basis to optimize medical care in the Moscow Region | 88 |

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

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

© 2018 MONIKI
www.monikiweb.ru

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

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

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

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

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

Editorial Office

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



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2018 год

Том 46. № 1. Тема номера: **эпидемиология**

Том 46. № 2. Тема номера: **эндокринология**

Том 46. № 3. Тема номера: **педиатрия**

Том 46. № 4. Тема номера: **клиническая патоморфология**

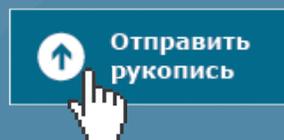
Том 46. № 5. Тема номера: **онкология**

Том 46. № 6. Тема номера: **гастроэнтерология и гепатология**

Том 46. № 7. Тема номера: **высокотехнологическая хирургия печени
и поджелудочной железы, трансплантация печени,
лапароскопическая и роботическая хирургия**

Том 46. № 8. Тема номера: **терапия**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru





Обзор

Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня

Пикколи Д.Б.^{1,2} • Альрухами М.³ • Лиу Ж.-Х.⁴ • Захарова Е.В.^{5,6,7} • Левин А.⁸

от имени Организационного комитета Всемирного дня почки

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Кам Тао Ли Ф., Гарсиа-Гарсиа Г., Венджамен-Гариби М., Калантар-Заде К., Кернан Ч., Кумарасвами Л., Пикколи Д.Б., Саади Г., Фокс Л., Захарова Е.В., Андреоли Ш.

Пикколи Джорджина Барбара – профессор, отдел клинических и биологических наук¹; врач-невролог, отделение неврологии²

Альрухами Мона – профессор, отдел медицины³

Лиу Жи-Хонг – канд. мед. наук, профессор, директор Национального центра клинических исследований заболеваний почек, госпиталь Джинлинг⁴

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, доцент, заведующая отделением нефрологии⁵; доцент кафедры нефрологии^{6,7}

Левин Адера – профессор, член Королевского колледжа терапевтов и хирургов Канады, руководитель отделения нефрологии, отдел медицины⁸

✉ Adeera Levin, Department of Medicine, The University of British Columbia, 1081 Burrard Street, RM 6010A, Vancouver, British Columbia, Canada V6Z 1Y6.
Tel.: 604 682 2344 (62232).
E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

Около 10% взрослого населения планеты страдает хронической болезнью почек, которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный день почки в 2018 г. совпадает с Международным женским днем, что дает повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин и в особенности о «почечном здоровье» для ныне живущей популяции и будущих поколений. Нам представляется уникальная возможность не только как можно больше узнать об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания. Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира. Очевиден их огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. Вместе с тем гендерные различия в доступе к образованию, медицинской помощи и участию в клинических исследованиях все еще существуют практически повсеместно. Беременность, создающая особую нагрузку на организм женщины и нередко оказывающаяся поводом для выявления уже существующих заболеваний почек, может также приводить к манифестации острых и хронических почечных заболеваний, которые, в свою очередь, могут сказываться на потомстве, в том числе и на состоянии почек. Многие аутоиммунные и другие заболевания чаще развиваются у женщин,

чем у мужчин, и неблагоприятно сказываются на способности к деторождению и на состоянии плода. Осложнения диализа у женщин отличаются от осложнений у мужчин, и кроме того, женщины с большей вероятностью оказываются донорами, нежели чем реципиентами почечного трансплантата. В этой обзорной статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего мы не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек во всем мире.

Ключевые слова: женщины, доступ к медицинской помощи, здоровье почек, острые и хронические заболевания почек, неравноправие

Для цитирования: Пикколи ДБ, Альрухами М, Лиу Ж-Х, Захарова ЕВ, Левин А (от имени Организационного комитета Всемирного дня почки). Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):2–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-2-15.

Поступила 04.02.2018;
принята к публикации 28.02.2018

¹ Туринский университет; 101248, Турин, Виа Верди, 8, Италия

² Госпитальный центр Ле-Ман; 72037, Ле-Ман, Авеню Рубиллар, 194, Франция

³ Дубайский медицинский колледж; 20170, Дубай, Аль Мухайсанах, Аль Мижар, 1, Объединенные Арабские Эмираты

⁴ Медицинская школа Нанкинского университета; 210093, провинция Жиангсу, Нанкин, район Гулоу, Ханку Род, 22, Китайская Народная Республика

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» ДЗМ; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, 2, Российская Федерация

⁸ Университет Британской Колумбии; V6T 1Z4, Ванкувер, 2329 Вест Молл Ванкувер, Британская Колумбия, Канада



Введение

Около 10% взрослого населения планеты страдает хронической болезнью почек (ХБП), которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире [1] и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный день почки в 2018 г. совпадает с Международным женским днем, что дает повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин и в особенности о «почечном здоровье» для ныне живущей популяции и будущих поколений. Нам представляется уникальная возможность не только как можно больше узнать об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания.

Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира. Очевиден их огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. И дело не только в вынашивании, рождении, вскармливании и воспитании детей, но и в заботе о здоровье семьи и общества в целом. Женщины в XXI в. продолжают стремиться к равенству в бизнесе, коммерции и профессиональных начинаниях, зачастую сталкиваясь с отсутствием равноправия во многих областях. В различных странах по всему миру доступ к образованию и здравоохранению не одинаков для мужчин и женщин; женщины недостаточно представлены во многих клинических исследованиях, что ограничивает доказательную базу, на основании которой формируются рекомендации по улучшению исходов (рис. 1).

В этой обзорной статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек для людей во всем мире.

Что мы знаем и чего мы не знаем

Беременность создает особую нагрузку на организм женщины и служит ведущей причиной острого почечного повреждения (ОПП) у женщин детородного возраста; ОПП и преэклампсия (ПЭ) могут приводить к последующему развитию ХБП, но степень реально существующего риска не вполне ясна [2–5]. В свою очередь, ХБП, даже на ранних стадиях, оказывает негативное влияние на течение беременности [6, 7]. Риск повышения скорости прогрессирования ХБП создает серьезные этические проблемы, касающиеся наступления и пролонгирования беременности [6–8]. Мы знаем, что ПЭ повышает вероятность развития артериальной гипертензии и ХБП в отдаленном периоде, но мы

не знаем, могут ли наблюдение и ренопротективные методы затормозить прогрессирующую потерю функции почек, и если могут, то каким образом [9–12].

Мы знаем, что системные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и системная склеродермия (СС) чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Но мы не знаем, каков вклад этих состояний в прогрессирование до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у женщин.

Мы знаем, что в когортных исследованиях распространенность ХБП у женщин всегда меньше и скорость прогрессирования в направлении тХПН ниже, чем у мужчин [13–15]. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в выявлении поражений почек, различиями в доступе к медицинской помощи или же с истинными различиями в тяжести процесса и заболеваемости, и если связано, то в какой степени.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ХБП выше, чем у женщин без ХБП [16], но все же ниже, чем у мужчин с такой же степенью повреждения почек. В когортах больных на гемодиализе отмечаются различия в типах



Рис. 1. Половые различия в континууме хронической болезни почек (ХБП); СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, СС – системная склеродермия, ОПП – острое почечное повреждение, АВФ – артериовенозная фистула

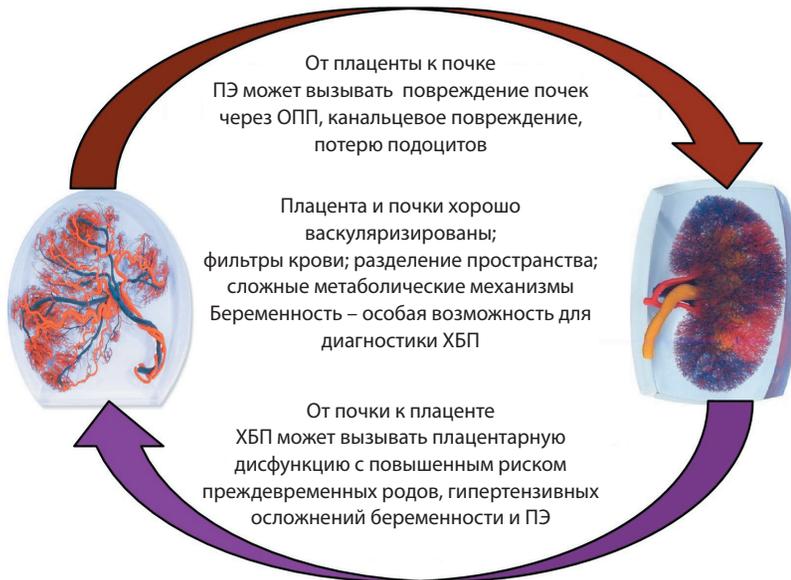


Рис. 2. Беременность и функция почек: сложные взаимодействия между двумя органами – почкой и плацентой; ПЭ – преэклампсия, ОПП – острое почечное повреждение, ХБП – хроническая болезнь почек

сосудистого доступа у женщин и у мужчин, что может быть связано с биологическими и системными факторами. В некоторых регионах имеются различия в использовании перитонеального диализа и гемодиализа у женщин и мужчин.

Мы знаем, что женщины с большей долей вероятности отдадут почку для пересадки, чем получат ее. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в заболеваемости ХБП у женщин по сравнению с мужчинами, с социокультурными факторами или же с другими причинами.

Мы знаем, что во многих регионах мира сохраняются гендерные различия в доступе к медицинской помощи, но у нас нет данных для непосредственной оценки этих различий, особенно в отношении беднейших стран и регионов.

Беременность, преэклампсия, гипертензивные осложнения беременности и здоровье плода. Значение здоровья женщин для «почечного здоровья» в настоящем и будущем

Что мы знаем

ПЭ признается основной причиной ОПП и материнской смертности в развивающихся странах [2, 17]. Беременность – самая частая причина ОПП у женщин детородного возраста [10, 18, 19]. Помимо ПЭ различные заболевания и состояния могут приводить к развитию ОПП, ассоциированного с беременностью. Причины ОПП различаются в зависимости от региона: криминальный

септический аборт – главная причина ОПП в странах, где легальные аборты запрещены, тогда как ПЭ, возникшая после искусственного оплодотворения, становится ведущей причиной ОПП в развитых странах [12, 20–22].

ПЭ и гипертензивные осложнения беременности составляют 3–10% от всех случаев беременности [2, 3, 18]. При этой патологии поражение почек, являющихся основной мишенью, развивается вследствие нарушения баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, ведущего к массивному эндотелиальному повреждению и развитию гипертензии и протеинурии. Заболеваемость ПЭ особенно высока в странах с низким и средним доходом (что, возможно, отражает наличие нераспознанных хронических заболеваний), пик заболеваемости приходится на начало и конец репродуктивного периода [12, 20–22].

Взаимоотношения между почками и плацентой, очевидно, носят двусторонний характер. Наличие ХБП служит фактором риска развития ПЭ и гипертензивных осложнений беременности (рис. 2). Кроме того, ряд других факторов риска ПЭ (диабет, иммунные заболевания, фоновая гипертензия, ожирение и метаболический синдром) являются также и факторами риска развития ХБП. Поскольку при многих из упомянутых заболеваний возникает та или иная степень нарушения функции почек, это также служит косвенным подтверждением роли почечной функции в развитии ПЭ. Современные определения ПЭ, основанные на новых ангиогенных-антиангиогенных маркерах, позволяют выявить различия между «плацентарными» и «материнскими» причинами ПЭ [23, 24], что может играть важную роль для ведения пациенток во время беременности и после родоразрешения.

Известно, что имеются отдаленные последствия ПЭ для здоровья как матери, так и плода, они активно изучаются, но до настоящего времени многое еще остается неизвестным и неизученным.

ПЭ – фактор риска развития ХБП и тХПН у матери [3–5]. Механизмы не вполне ясны, однако поскольку характерным признаком ПЭ является потеря подоцитов, предполагается значимая роль гломерулярного повреждения [25]. Ассоциированный с ПЭ эндотелиоз, наблюдаемый, однако, и при нормальной беременности, может предвещать гломерулосклероз; одновременно могут присутствовать также канальцевые и сосудистые повреждения [26, 27].

Помимо рисков для матери ПЭ ассоциирована с внутриутробной и перинатальной смертностью,



преждевременными родами и задержкой внутриутробного развития; последние два осложнения ведут к рождению «маловесных» детей [2, 3, 5]. Маловесные и недоношенные дети подвержены риску неврологического дефицита и постнатальных осложнений, в особенности сепсиса [28–32]. Эти риски могут быть особенно значимыми в странах с низким и средним доходом, поскольку выживаемость и бездефицитная выживаемость сильно зависят от возможности обеспечения интенсивной терапии и ухода в постнатальном периоде [20, 21]. Кроме того, маловесные дети имеют повышенный риск отдаленных последствий, таких как развитие диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП во взрослом возрасте [33–37]. Поскольку развитие почек завершается в последнюю фазу беременности, задержка и недоразвитие почек с уменьшением количества нефронов, по-видимому, служат основой повышенного риска ХБП и гипертензии у недоношенных детей и детей с гипотрофией [33–37].

Беременность при хронической болезни почек, на диализе и после трансплантации

Что мы знаем

Хроническая болезнь почек

ХБП представляет собой фактор риска неблагоприятных исходов беременности уже на ранних стадиях (табл. 1) [6, 38, 39]. Риск последовательно повышается от ХБП 1-й стадии к ХБП 5-й стадии и относительно более высок при гломерулярных, аутоиммунных заболеваниях и диабетической нефропатии [6, 7, 38–41]. Исходы беременности у женщин, ставших донорами почки, позволяют предположить, что уменьшение массы почечной паренхимы ассоциировано с повышенным риском ПЭ и гипертензивных осложнений беременности [42, 43].

Фоновая гипертензия и протеинурия – важные модуляторы рисков, связанных с беременностью, но не всех рисков в одинаковой степени. Мы знаем, что в данном случае риск возникновения пороков развития не повышен по сравнению с общей популяцией (исключая, разумеется, наследственные заболевания, такие как рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек или врожденные аномалии почек и мочевых путей); материнская смертность низка (в странах с высоким доходом), а вот частота преждевременных родов и рождения детей с гипотрофией действительно связана уже с 1-й стадией ХБП и растет по мере ухудшения функции почек. Влияние беременности на прогрессирование ХБП не вполне ясно, поскольку

дизайн, акушерская тактика и продолжительность наблюдения в проведенных исследованиях различались. В целом известно, что непосредственное и отдаленное снижение функции почек, ассоциированное с беременностью, несвойственно ранним стадиям ХБП, но по мере усугубления тяжести ХБП риск ее прогрессирования возрастает [6, 7, 38–41, 44–48].

Беременность может оказаться поводом для выявления и установления диагноза ХБП. В странах с низкими или неравномерно распределенными ресурсами даже далеко зашедшая ХБП у женщин может оказаться выявленной лишь во время беременности. Последствия, связанные с началом диализа, могут порождать важные клинические и этические проблемы; в странах с высокими ресурсами и развитой пренатальной медицинской помощью диагностика ранних стадий ХБП дает возможность обеспечить более интенсивное лечение и наблюдение [49–51].

Диализ и трансплантация

При тХПН репродуктивная способность снижена. Данные, полученные в Европе и Австралии, указывают, что между женщинами с трансплантированной почкой и общей популяцией имеется соотношение 1:10, такое же соотношение между женщинами на диализе и женщинами с трансплантированной почкой (вероятность забеременеть у женщин на диализе составляет 1:100 по отношению к общей популяции) [52, 53]. Тем не менее первые единичные случаи успешной беременности на диализе описаны еще в 1970-е гг., а в новом тысячелетии возможность беременности на диализе стала общепризнанной [8, 54, 55].

Имеются сообщения о более чем 1000 беременностей у женщин на диализе [55]. Наиболее важным достижением стала демонстрация мощной взаимосвязи между интенсивностью (частотой и продолжительностью) диализных процедур и благополучными исходами беременности. Так, увеличение интенсивности диализа вплоть до ежедневного считается в настоящее время стандартом оказания медицинской помощи беременным на диализе [8, 54]. Знание о возможности благоприятных исходов беременности на диализе как для женщин, так и для потомства может повлиять на тактику предгравидарного консультирования в случаях далеко зашедшей ХБП.

Репродуктивная способность отчасти восстанавливается после трансплантации почки [56–60]. Однако даже в идеальной ситуации (нормальная функция трансплантата, отсутствие гипертензии и протеинурии и как минимум 2 года после

**Таблица 1.** Неблагоприятные исходы беременности у пациенток с хронической болезнью почек и у их потомства

| Событие | Определение | Основные проблемы |
|--|--|---|
| Материнская смерть | Смерть в период беременности или в течение 1 недели – 1 месяца после родов | Наблюдается редко, поэтому не может быть оценена количественно, по крайней мере, в странах с высоким доходом, где в основном связана с тяжелыми обострениями иммунных заболеваний (в первую очередь СКВ). Остается проблемой смерть от ОПП в странах с низким доходом, обусловлена потребностью в диализе и также не может быть оценена количественно |
| Прогрессирование ХБП | Снижение СКФ, повышение сКр, переход в другую стадию ХБП | Оценивается и рассчитывается по-разному, в том числе и в зависимости от акушерской практики (родоразрешение при ухудшении функции почек); составляет от 20 до 80% при далеко зашедшей ХБП. Возможно, не ускоряется при ранних стадиях ХБП |
| Иммунологические обострения и СКВ у новорожденных | Обострение иммунных заболеваний во время беременности | Частота считается повышенной в период беременности, особенно при СКВ, что, вероятно, происходит за счет тех пациенток, кто вступает в беременность с активным заболеванием или свежим обострением. Нет общепризнанного определения «безопасной» зоны, но складывается впечатление, что при неактивном, хорошо контролируемом заболевании частота не повышена по сравнению с тщательно подобранным контролем (не беременные пациентки) |
| Отторжение трансплантата | Острое отторжение в период беременности | Так же как при СКВ, частота эпизодов отторжения не повышена по сравнению с подобранными контрольными случаями; проблему могут представлять незапланированные беременности у пациенток с нестабильной функцией трансплантата |
| Выкидыш | Потеря плода на сроке менее 21–24 недель гестации | Частота может быть повышена при ХБП, но данных недостаточно. Проблему представляют иммунные заболевания (преимущественно, хотя не исключительно выкидыши связаны с присутствием ВПАК) и диабетическая нефропатия |
| Мертворождение | Рождение нежизнеспособного ребенка после 21–24 недель гестации | Вероятно, частота не повышена при ранних стадиях ХБП, может быть проблемой у пациенток на диализе; если мертворождение не связано с крайней степенью недоношенности, оно может быть обусловлено наличием СКВ, других иммунных заболеваний и диабетической нефропатии |
| Перинатальная смерть | Смерть в течение 1 недели – 1 месяца после рождения | Обычно происходит вследствие крайней степени недоношенности, которая несет в себе риск респираторного дистресса, неонатального сепсиса и внутримозговых кровоизлияний |
| Рождение «маловесных» и «очень маловесных» детей | Вес ребенка при рождении < 2500 и < 1500 грамм соответственно | Необходим анализ в соответствии с гестационным возрастом (см. специальные таблицы) |
| Преждевременные роды, ранние преждевременные роды, крайне преждевременные роды | Роды на сроке до 37–34 или 28 недель гестации соответственно | Повышен риск преждевременных и ранних преждевременных родов при разных стадиях ХБП; ранние преждевременные роды могут представлять проблему при недиагностированной ХБП, при ХБП с поздним обращением, и при ПЭ-ОПП (см. специальные таблицы) |
| МГВП (ВУЗР) | < 5-го или < 10-го центиля для гестационного возраста | Находятся в обратной зависимости от преждевременных родов; вероятно, имеется связь МГВП/ВУЗР с риском гипертензии, метаболического синдрома и ХБП во взрослом возрасте |
| Пороки развития | Любой порок развития | Частота пороков развития при ХБП не повышена, если матери не получали тератогенных препаратов (ММФ, ингибиторы mTOR, иАПФ, БРА); исключение составляет диабетическая нефропатия (связывают с диабетом) и наследственные заболевания, такие как ПКБП и рефлюкс-нефропатия, а также ВАПМП, которые могут быть обнаружены уже при рождении |
| Наследственные заболевания почек | Любая ХБП | Некоторые формы ХБП носят наследственный характер или характеризуются наследственной предрасположенностью; помимо ПКБП, рефлюкса и ВАПМП, генетическую основу имеют болезнь Альпорта, IgA-нефропатия, канальцевые дисфункции и митохондриальные болезни; они обычно проявляются во взрослом возрасте и недостаточно хорошо изучены |
| ХБП-гипертензия | Повышенный риск гипертензии и ХБП во взрослом возрасте | Позднее созревание нефронов ведет к уменьшению их количества у недоношенных детей; риск, вероятно, выше для МГВП и детей с ВУЗР, по сравнению с недоношенными детьми нормального для гестационного возраста веса |
| Другие отдаленные последствия | Нарушения развития | В основном развиваются вследствие преждевременных родов – внутримозговые кровоизлияния и неонатальный сепсис не являются специфичными для ХБП, но угрожают всем преждевременно рожденным детям |

СКВ – системная красная волчанка, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, сКр – сывороточный креатинин, ХБП – хроническая болезнь почек, ВПАК – волчаночноподобный антикоагулянт, ПЭ-ОПП – презекламсия – острое почечное повреждение, МГВП – маленький для гестационного возраста плод, ВУЗР – внутриутробная задержка развития, ММФ – микрофенолата мифетил, mTOR – механистическая мишень рапамицина, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецептора ангиотензина II, ПКБП – поликистозная болезнь почек, ВАПМП – врожденные аномалии почек и мочевых путей, IgA – иммуноглобулин А



Таблица 2. Половые различия заболеваемости и тяжести течения аутоиммунных заболеваний

| Показатель | СКВ | РА | СС |
|---------------------------|------------------------|------------------|-----------------|
| Пик заболеваемости | Репродуктивный возраст | Перименопауза | После 50–60 лет |
| Соотношение женщин/мужчин | Пиковое 15:1 | Пиковое 4:1 | Пиковое 14:1 |
| | Общее 9:1 | После 60 лет 1:1 | Общее 3:1 |
| Влияние эстрогенов | Высокий уровень | Негативное | Положительное |
| | Негативное | Положительное | Не установлено |
| | Низкий уровень | Не установлено | Негативное |

СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, СС – системная склеродермия

трансплантации без эпизодов отторжения) риск осложнений у женщин с трансплантированной почкой выше, чем в общей популяции. В целом, если исключено применение тератогенных препаратов (микофеноловой кислоты и рапамицина), исходы беременности после трансплантации почки обусловлены теми же факторами риска, что и при ХБП в целом (функция почек, гипертензия и протеинурия) [59].

Опыт ведения беременности у женщин со сниженной или почти полностью утраченной функцией трансплантата ограничен, и консультирование в таких случаях основывается преимущественно на индивидуальном опыте врача и косвенных доказательствах [61, 62]. Технологии искусственного оплодотворения в некоторых ситуациях приобретают все большую популярность, но исследования в этой области у женщин с ХБП немногочисленны; многоплодная беременность может представлять дополнительный риск при ХБП, причем как для женщин с заболеваниями собственных почек, так и для реципиенток почечного трансплантата.

Аутоиммунные заболевания, женщины и заболевания почек

Что мы знаем

Аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, РА и СС, поражают преимущественно женщин и характеризуются системным воспалением, приводящим к дисфункции органов-мишеней, в том числе и почек. Половые различия в заболеваемости и тяжести течения этих заболеваний служат следствием сложных взаимодействий множества гормональных, генетических и эпигенетических факторов (табл. 2). Аутоиммунные заболевания, в совокупности формирующие ведущую причину заболеваемости и смертности у взрослых женщин, тяжелым бременем ложатся на систему здравоохранения [63–65].

СКВ представляет собой аутоиммунное заболевание с вовлечением многих органов и тканей, поражающее около пяти миллионов людей по всему миру. Среди больных с СКВ преобладают женщины (соотношение женщин и мужчин 9:1) и лица неевропейского происхождения. Особенно значительно преобладание женщин на пике репродуктивного возраста – в этот период оно достигает 15:1. Биологическая основа данной предрасположенности активно изучается: одним из объяснений является количество X-хромосом и генетические варианты X-хромосом [66–68]. Другим важным этиологическим фактором, по-видимому, может служить уровень эстрогенов. Основное действие эстрогенов медируется транскрипционной активностью рецепторов к эстрогену, при том что у женщин с СКВ T-клеточный рецепторный профиль этих рецепторов нарушен [69, 70]. Недавно была идентифицирована еще одна возможная причина СКВ – белок катепсин S, являющийся триггером иммунной атаки на здоровые клетки, особенно у женщин [71]. Многочисленные генетические маркеры, не относящиеся к HLA-системе, могут быть основой предрасположенности к СКВ у лиц европейского, латиноамериканского и афроамериканского происхождения [72]. Предрасположенность к СКВ в период беременности также носит многофакторный характер, одним из факторов признается повышение экспрессии интерферона-α. Повышенное количество интерферона-α, экспрессируемого плацентой, играет патогенетическую роль при СКВ, с одной стороны, оказывая влияние на успешную плацентацию, а с другой – увеличивая предрасположенность к СКВ [73]. Структурные и функциональные нарушения регуляторных T-клеток (которые, по-видимому, обеспечивают модулирование толерантности материнского организма к антигенам плода) также могут вносить вклад в патологию беременности у женщин с СКВ [74]. Поражение почек при СКВ наблюдается примерно в половине случаев и включает как гломерулярные, так и интерстициальные и сосудистые повреждения. Волчаночный нефрит считается основным фактором риска заболеваемости и смертности при СКВ и, несмотря на применение мощных терапевтических вмешательств, по-прежнему ведет к значительному нарушению функции почек у множества больных [75]. Поражение почек вызывает особое беспокойство при консультировании женщин с СКВ, планирующих беременность. Предсуществующая почечная патология и снижение уровня С4 обуславливают высокий риск развития активного нефрита в период беременности [76]. Социоэкономические различия

также оказывают влияние на состояние здоровья пациентов с СКВ. Бедность ассоциирована с большим количеством отдаленных последствий и повреждений, связанных с СКВ, и в 1,67 раза повышает вероятность развития клинически значимых последствий. Частота неблагоприятных исходов беременности при СКВ у черных женщин и у женщин латиноамериканского происхождения вдвое выше по сравнению с белыми. У черных женщин социоэкономический статус оказался определяющим для исходов беременности, внося основной вклад в развитие неблагоприятных исходов [77, 78].

РА также поражает преимущественно женщин (соотношение женщин и мужчин 4:1) с пиком заболеваемости в возрасте 45–55 лет, что совпадает с перименопаузальным периодом. Эти данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между дефицитом эстрогенов и началом заболевания. Соотношение женщин и мужчин в возрасте старше 60 лет составляет 1:1, что подразумевает роль изменения уровня половых гормонов в развитии РА; об этом же свидетельствует и хорошо известное смягчение симптоматики и даже развитие ремиссии РА в период беременности [79–81]. Поражение почек при РА наблюдается достаточно часто, носит многофакторный характер и служит предиктором смертности. Риск развития ХБП у больных с РА превышает таковой в общей популяции. Развитие ХБП может быть результатом целого ряда длительно протекающих процессов, в том числе специфического поражения почек в рамках РА (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), хронического воспаления, нефротоксического воздействия применяемых лекарственных препаратов и наличия коморбидных состояний. Мощная ассоциация между активностью РА и АА-амилоидозом повышает заболеваемость, амилоидоз является основной причиной тХПН у пациентов с РА и поражением почек. Необходимо также отметить, что некоторые пожизненно применяемые виды комбинированной фармакотерапии сами по себе обладают различными побочными эффектами в отношении почек [82–84].

Преобладает у женщин и склеродермия (соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 14:1) с пиком заболеваемости на пятом и шестом десятилетиях жизни. Возможная роль эстрогенов в патогенезе СС опосредована через их стимулирующее воздействие на рецепторы трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и тромбоцитарного фактора роста [85]. Васкулопатия считается одним из ведущих проявлений СС, предполагается, что гипоестрогемия в постменопаузальном

периоде усиливает сосудистые изменения у женщин с СС [86]. При СС наблюдаются различные поражения почек, самым серьезным из которых признается склеродермический почечный криз, протекающий с клиникой злокачественной артериальной гипертензии и острой почечной недостаточности. Однако чаще наблюдается ишемическая нефропатия с альбуминурией, гипертензией и медленным прогрессированием ХБП [87]. Острая почечная недостаточность без гипертензии у пациентов с СС может быть обусловлена интерстициальным нефритом или сочетанием СС с АНЦА-ассоциированным васкулитом, в последнем случае исходы неблагоприятны [88–98].

Женщины, хроническая болезнь почек и доступ к заместительной почечной терапии

Что мы знаем

Несмотря на то что заместительная почечная терапия (ЗПТ), включая диализ и трансплантацию почки, является жизнеобеспечивающим методом лечения, ее получают не все пациенты. Доля больных с тХПН, получающих ЗПТ, значительно различается между странами и регионами и сложным образом зависит от экономического состояния страны и от системы здравоохранения [90, 91]. Лишь 50% всех больных в мире, нуждающихся в ЗПТ, получают это лечение [92], а если рассматривать отдельно страны с низким и средним доходом, то эта доля оказывается еще меньше; почти на всей территории субэкваториальной Африки ЗПТ получают менее 2% пациентов с тХПН [93]. Неравный доступ к ЗПТ вызывает особую озабоченность, поскольку во многих сообществах имеет место дискриминация женщин и девочек в отношении такого доступа. Причины этой дискриминации коренятся главным образом в социокультурных факторах [94, 95].

Гендерные различия в доступе к диализу

Как минимум 2,284 млн людей могут преждевременно умереть из-за недостаточной доступности ЗПТ, причем различия в лечении особенно велики в странах с низким доходом. По самым скромным подсчетам, в Азии и Африке 1,907 млн и 432 тыс. пациентов соответственно не получают ЗПТ. К 2030 г. оценочное количество больных на ЗПТ должно увеличиться более чем вдвое и достичь 5,439 млн (3,899–7,640 млн), наибольший прирост ожидается в Азии (с 0,968 млн до предполагаемых 2,162 млн (1,71–3,14 млн)) [92]. Эти цифры получены в результате тщательного систематического анализа.



Данные, которые позволяли бы оценивать гендерные различия в лечении, немногочисленны. Исследования, проведенные в Африке, показали, что мужчины с большей вероятностью будут получать ЗПТ по сравнению с женщинами [96, 97]. В Японии лечение тХПН у женщин осуществляется более чем вдвое реже, чем у мужчин (3,287 мужчин и 1,764 женщин на млн популяции, получающей лечение) [91]; никаких объяснений этим данным не представлено. В одном из исследований, проведенных в США, сообщается, что у женщин отношение шансов позднего начала диализа значительно выше, чем у мужчин, – 1,70 [98]. Установлено, что осведомленность о наличии заболевания почек у женщин существенно ниже, чем у мужчин (2,9 ± 1,6% у женщин и 17,9 ± 59% у мужчин), что может быть одной из причин позднего начала ЗПТ [99].

Смертность на диализе у мужчин и женщин одинакова, но частота некоторых осложнений диализа и заболеваемость у женщин выше. По данным американского отчета о 111,653 госпитализациях пациентов, получающих программный гемодиализ, частота госпитализаций и вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней у женщин оказалась выше [100].

Кроме того, у женщин, получающих гемодиализ, преимущественное использование артериовенозных фистул, обеспечивающее снижение смертности, частоты осложнений и стоимости лечения, менее распространено, чем у мужчин [101]. Этому можно найти целый ряд объяснений, включая анатомические/хирургические проблемы, обусловленные диаметром сосудов, время обращения за медицинской помощью и разногласия в позициях. Систематически этот вопрос не изучался.

Оценка дозы диализа по Kt/V может приводить к «недодиализу» у женщин, поскольку у них в среднем ниже объем распределения мочевины и общее количество воды в организме по сравнению с мужчинами [102]. Имеются данные о худших клинических показателях, в том числе более выраженной анемии и худшем питании и качестве жизни у женщин, получающих диализ [103]. Причины этого остаются не ясными.

Гендерные различия в доступе к трансплантации почки

Трансплантация признается оптимальным методом ЗПТ для пациентов, не имеющих противопоказаний. Данные, полученные во всем мире, свидетельствуют, что женщины с меньшей вероятностью окажутся реципиентами почечного трансплантата, будь то трансплантация от трупного или живого донора. Вместе с тем женщины с большей

вероятностью станут живыми донорами для трансплантации почки [104]. Данные из различных стран, в том числе из США, Франции, Китая и Индии, подтверждают различия в частоте трансплантации почек (у женщин ниже, чем у мужчин), а также меньшую вероятность попасть в лист ожидания и большую длительность пребывания на диализе до включения в лист ожидания для женщин. Матери и жены с большей вероятностью окажутся донорами почки [91,105–108]. Гендерное неравенство существует и в педиатрической популяции. Опрос, проведенный в 35 странах, участвующих в Регистре Европейского общества педиатрической нефрологии / Европейской почечной ассоциации-Европейской ассоциации диализа и трансплантации, показал, что девочки имеют худший доступ к трансплантации почки по сравнению с мальчиками [109].

Социальноэкономические факторы, несомненно, играют роль в неравенстве между полами в отношении трансплантации, особенно в странах и регионах с низким и средним доходом. Как правило, именно мужчины обеспечивают основной доход семьи, и это может быть для них препятствием к донорству почки. Гендерные различия в служебном положении и доходах могут вносить вклад в различия доступности трансплантации, поскольку занятость и более высокий доход обычно связаны с лучшей страховкой, покрывающей стоимость трансплантации.

Психологические факторы и образование также влияют на гендерное неравенство. Данные, полученные в США, свидетельствуют, что черные женщины с меньшей вероятностью захотят трансплантацию от живого донора, – невостребованные предложения трансплантации почки у них случаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. В то же время они с меньшей долей вероятности будут рассматриваться как кандидаты на трансплантацию [110]. В других сообщениях описывают возрастное и гендерное неравенство в доступе к трансплантации почки, причиной которого служит более позднее информирование о трансплантации почки; при этом независимо от возраста женщины, скорее всего, не будут иметь возможности обсудить перспективы трансплантации с представителями профессионального сообщества. Эти данные свидетельствуют о потребности в клинических рекомендациях и образовании для женщин, социальных служб и медицинских работников [111].

Настоящее и будущее: чего мы не знаем

Представленные выше данные, касающиеся беременности, ОПП, аутоиммунных заболеваний, ХБП,

Перевод с английского Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен Организационным комитетом Всемирного дня почки.



диализа и трансплантации, свидетельствуют о том, что остается еще много нерешенных вопросов. В странах с высоким доходом, в которых растет материнский возраст и частота искусственного оплодотворения, возможен рост ПЭ, что в случаях неблагоприятных исходов для плода может сказаться на будущих поколениях. Рост частоты применения методов экстракорпорального оплодотворения у женщин старшего материнского возраста может вести к возникновению многоплодных беременностей, предрасполагающих к ПЭ, внутриутробной задержке развития или и к тому, и к другому сразу. Означает ли это вероятный рост ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в будущем?

Из-за значительной гетерогенности ХБП мы не знаем, сказываются ли различия в характере нефропатий на исходах беременности, и если сказываются, то каким образом? Доказательства, помимо касающихся наиболее распространенных нефропатий, таких как IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия и рефлюкс-нефропатия, крайне скудны [44, 45, 112–114]. Как следует определять предгравидарные риски беременности в свете пороговых значений протеинурии? Показания в отношении времени начала диализа в период беременности не установлены, так же как не установлена роль частоты и длительности диализа в таких случаях. Для реципиенток почечного трансплантата (особенно с учетом таких факторов, как политика расширенного донорства, старший возраст на момент трансплантации и возрастное снижение репродуктивной функции) возможен пересмотр взглядов на беременность при субоптимальной функции трансплантата [56, 60]. Однако не ясно, как это может повлиять на непосредственные и отдаленные исходы для матери и плода.

Беременность у девочек-подростков весьма распространена в некоторых регионах и часто ассоциирована с низкими доходами и низким уровнем культуры. Неустоявшиеся правовые нормы для искусственного оплодотворения и недостаток систематической оценки функции почек в таких ситуациях указывают на необходимость дальнейших исследований.

Несмотря на убедительные доказательства роли половых гормонов для здоровья сосудов и иммунорегуляции, остается неясным столь значимое преобладание женщин среди больных СКВ, РА и СС по сравнению с другими системными заболеваниями, например, такими как АНЦА-ассоциированные васкулиты и гемолитико-уремический синдром. При этом следует отметить, что тромботическая тромбоцитопеническая пурпура также чаще встречается у женщин, хотя это,

вероятно, обусловлено связью данной патологии с другими заболеваниями, более распространенными у женщин. Частота вовлечения почек у женщин с СКВ во время беременности и сходства/различия с теми, у кого развивается ПЭ, еще недостаточно изучены. Роль различных лекарственных препаратов и ответ на терапию при аутоиммунных заболеваниях в зависимости от пола пациентов также остаются не изученными.

Особое внимание к сходству между различными состояниями, роли половых гормонов в воспалении, иммуномодуляции и сосудистом здоровье со временем может привести к важным выводам и клиническим открытиям. Если женщины разного возраста с большей вероятностью становятся живыми донорами, влияет ли это на риск ССЗ и тХПН? Достаточно ли изучен этот вопрос в настоящее время, когда имеется возможность применения современных диагностических критериев ХБП и сложных инструментов оценки почечного резерва? Осложняются ли дополнительные воздействия, которые испытывают женщины, ставшие донорами почки, гормональными изменениями сосудов при старении? И повышен ли риск ХБП и ПЭ у молодых женщин, ставших донорами почки?

В контексте специфических видов терапии, направленных на лечение и замедление прогрессирования ХБП, знаем ли мы о гендерных различиях в ответе на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / блокаторами рецепторов ангиотензина II? Должны ли мы корректировать дозы в зависимости от пола больных? Если биология сосудов иммунной системы подвержена, как это указано выше, влиянию половых гормонов, то что мы знаем о влиянии различных видов терапии на уровень и соотношение половых гормонов? Как сказываются изменения экономической, социальной и культурной ситуации на здоровье женщин в странах с низким и средним доходом и каково влияние нутриционного статуса на ХБП в свете роста частоты таких заболеваний, как ожирение, диабет и гипертензия?

Заключение

У женщин имеются специфические риски заболеваний почек; заболевания почек, так же как и проблемы, связанные с доступом к лечению, оказывают серьезное влияние на здоровье ныне живущих и будущих поколений. Для того чтобы поддерживать здоровье семей, общества и популяции в целом необходимо активно выступать за повышение доступности медицинской помощи для женщин.

Исследования, направленные на изучение уникальной роли половых гормонов и взаимодействия

Авторский вклад

Все авторы принимали равное участие в формировании общей концепции, подготовке и редактировании статьи.

Конфликт интересов

Никто из авторов не имеет конфликта интересов в отношении этой статьи и содержащихся здесь материалов. Полное раскрытие конфликта интересов содержится в индивидуальных формах каждого из авторов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



половых гормонов с другими физиологическими механизмами, чрезвычайно важны для лучшего понимания особенностей прогрессирования заболеваний почек. Дальнейшие исследования специфических иммунологических состояний, таких как беременность (рассматриваемая как состояние иммунной толерантности к «не-своему»), а также СКВ и другие аутоиммунные и системные заболевания, могут привести к открытиям в понимании их сути и к изменениям парадигмы лечения.

Имеется отчетливая необходимость в повышении осведомленности, своевременной диагностике и адекватном наблюдении женщин с ХБП в период беременности. В свою очередь, беременность может оказаться поводом для обследования и ранней диагностики ХБП, что позволит планировать ранние терапевтические вмешательства.

Всемирный день почки 2018 и Международный женский день отмечают одновременно, что дает нам повод привлечь внимание общественности к важности состояния здоровья женщин, и в особенности их «почечного здоровья».

13-й Всемирный день почки пропагандирует приемлемый по уровню затрат и равный доступ к образованию по вопросам здоровья, медицинской помощи и мерам профилактики для женщин, девушек и девочек во всем мире.

Совпадение Всемирного дня почки и Международного женского дня также дает нам возможность разработать и предложить наилучшую практику и спланировать будущие исследования, чтобы в конечном итоге оптимизировать исходы для всех людей с заболеваниями почек или с риском этих заболеваний. ☺

Литература / References

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*. 2011;377(9761):219–27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7.
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
4. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2008;359(8):800–9. doi: 10.1056/NEJMoa0706790.
5. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, Esplin MS. All-cause and cause-specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):238–44. doi: 10.1097/AOG.0000000000001534.
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Maxia S, Lepori N, Tuveri M, Massidda M, Marchi C, Mura S, Coscia A, Biolcati M, Gaglioti P, Nichelatti M, Pibiri L, Chessa G, Pani A, Todros T. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011–22. doi: 10.1681/ASN.2014050459.
7. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, Liu LJ, Lv JC, Zhang H. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964–78. doi: 10.2215/CJN.09250914.
8. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):252–9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000119.
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Spotti D, Giachino F, Attini R, Limardo M, Maxia S, Fois A, Gammaro L, Todros T; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol*. 2017;30(3):307–17. doi: 10.1007/s40620-017-0390-1.
10. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):235. doi: 10.1186/s12884-017-1402-9.
11. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):378–85. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.010.
12. Acharya A. Management of acute kidney injury in pregnancy for the obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(4):747–65. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.007.
13. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(4):415–7. doi: 10.1038/ki.2008.261.
14. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324. doi: 10.1136/bmj.f324.
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):661–71. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.023.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(3):217–24. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.037.
17. Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA, Chama C, Etuk SJ, Aboyeji AP, Onah HE, Abasiattai AM, Adamu AN, Adegbola O, Adeniran AS, Aimakhu CO, Akinsanya O, Aliyu LD, Ande AB, Ashimi A, Bwala M, Fabamwo A, Geidam AD, Ikechebelu JI, Imaralu JO, Kuti O, Nwachukwu D, Omo-Aghoja L, Tunau K, Tukur J, Umeora O, Umezulike AC, Dada OA, Tunçalp Ö, Vogel JP, Gülmezoglu AM; Nigeria Near-miss and Maternal Death Surveillance Network. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG*. 2016;123(6):928–38. doi: 10.1111/1471-0528.13450.
18. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97–104. doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.



19. Liu YM, Bao HD, Jiang ZZ, Huang YJ, Wang NS. Pregnancy-related acute kidney injury and a review of the literature in China. *Intern Med.* 2015;54(14):1695–703. doi: 10.2169/internal-medicine.54.3870.
20. Prakash J, Pant P, Prakash S, Sivasankar M, Vohra R, Doley PK, Pandey LK, Singh U. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol.* 2016;26(4):262–7. doi: 10.4103/0971-4065.161018.
21. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML, Garrido-Roldan R, Jiménez-Alvarado MP, Castro KB, Villa-Villagrana F, Borbolla M, Gallardo-Gaona JM, García-García G, Reyes-Paredes N, Piccoli GB. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol.* 2017;30(6):773–80. doi: 10.1007/s40620-017-0444-4.
22. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaeve V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(7):855–63. doi: 10.1007/s10815-016-0701-9.
23. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, Carbone IF, Duteymeyer V, Fiolna M, Frick A, Karagiotis N, Mastrodima S, de Paco Matallana C, Papaioannou G, Pazos A, Plasencia W, Nicolaides KH. Multi-center screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756–60. doi: 10.1002/uog.17455.
24. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838.
25. Garovic VD. The role of the podocyte in preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1337–40. doi: 10.2215/CJN.05940614.
26. Wide-Swensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;98(2):88–92. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.03.049.
27. Shiiki H, Dohi K, Hanatani M, Fujii Y, Sanai H, Ichijo M, Shimamoto I, Ishikawa H, Watanabe T. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10(3):205–12. doi: 10.1159/000168082.
28. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Risk factor models for neurodevelopmental outcomes in children born very preterm or with very low birth weight: a systematic review of methodology and reporting. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):601–12. doi: 10.1093/aje/kww135.
29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S, Picaud JC, Mitancher D, Charkaluk ML, Fresson J, Arnaud C, Flamand C, Cambonie G, Kaminski M, Roze JC, Ancel PY; Étude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels (EPIPAGE; [Epidemiological Study on Small Gestational Ages]) Study Group. Effect of intra- and extrauterine growth on long-term neurologic outcomes of very preterm infants. *J Pediatr.* 2016;175:93–9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.027.
30. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961. doi: 10.1136/bmj.e7961.
31. Guillén U, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, Kirpalani H. Relationship between attrition and neurodevelopmental impairment rates in extremely preterm infants at 18 to 24 months: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(2):178–84. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.616.
32. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevo A, Martin DD, Goelz R, Wollmann HA, Krägeloh-Mann I, Binder G. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(2):163–72. doi: 10.1515/jpem-2015-0266.
33. Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker M, van der Beek EM, van Buuren S, Ong KK. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr.* 2017;106(8):1230–8. doi: 10.1111/apa.13868.
34. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Latulippe ME, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker MH, van der Beek EM, van Buuren S, Fewtrell M. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2015;104(10):974–86. doi: 10.1111/apa.13128.
35. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron.* 2017;136(1):3–49. doi: 10.1159/000457967.
36. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382(9888):273–83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60311-6.
37. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes – a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Mar;11(3):135–49. doi: 10.1038/nrneph.2014.251.
38. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):86–99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.008.
39. Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(4):633–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.022.
40. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2587–98. doi: 10.2215/CJN.10841210.
41. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, Gregorini G, Giachino F, Attini R, Loi V, Limardo M, Gammara L, Todros T, Piccoli GB. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2016;29(3):277–303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6.
42. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, Hildebrand AM, Reese PP, Storsley L, Gill JS, Seggev DL, Habbous S, Bugeja A, Knoll GA, Dipchand C, Monroy-Cuadros M, Lentine KL; DONOR Network. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med.* 2015;372(2):124–33. doi: 10.1056/NEJMoa1408932.
43. Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5(9):495–7. doi: 10.1038/nrneph.2009.129.
44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G, Raffiotta F, Messa P, Moroni G. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun.* 2017;84:46–54. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.003.
45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862–72. doi: 10.2215/CJN.00130117.
46. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammara L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):753–62. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.022.
47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(2):132–45. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.004.
48. Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):362–9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.008.
49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, Snigdha K, Midhun M, Kaushik K, Chennabasappa GK, Sujeeth B. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from



- a single center in India. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(2):279–84. doi: 10.4103/1319-2442.202790.
50. Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J Nephrol.* 2012;22(3): 159–67. doi: 10.4103/0971-4065.98750.
51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, Parisi S, Biolcati M, Ferraresi M, Pagano A, Daidola G, Deagostini MC, Gaglioti P, Todros T. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 3:iii111–8. doi: 10.1093/ndt/gfs302.
52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, Postorino V, Loi V, Ghiotto S, Nichelatti M, Attini R, Coscia A, Postorino M, Pani A; Italian Study Group “Kidney and Pregnancy”. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy – an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8): 1578–86. doi: 10.1093/ndt/gfu092.
53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):143–9. doi: 10.2215/CJN.03560413.
54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, Tennankore K, Keunen J, Hui D, Chan CT. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5): 1103–9. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Rolfo A, Giuffrida D, Colombi N, Pani A, Todros T. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1915–34. doi: 10.1093/ndt/gfv395.
56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boryarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, Segev DL. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388–404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x.
57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(3–4):116–25.
58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):290–8. doi: 10.2215/CJN.06170612.
59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Gerbino M, Todeschini P, Perrino ML, Manzione AM, Piredda GB, Gnappi E, Caputo F, Montagnino G, Bellizzi V, Di Loreto P, Martino F, Montanaro D, Rosini M, Castellino S, Biolcati M, Fassio F, Loi V, Parisi S, Versino E, Pani A, Todros T; Italian Study group on Kidney and Pregnancy of the Italian Society of Nephrology. Working Group on Pregnancy in Renal Transplantation. Outcomes of pregnancies after kidney transplantation: lessons learned from CKD. A comparison of transplanted, nontransplanted chronic kidney disease patients and low-risk pregnancies: a multicenter nationwide analysis. *Transplantation.* 2017;101(10):2536–44. doi: 10.1097/TP.0000000000001645.
60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1047–56. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B, Szymusik I, Grzechocińska B, Pazik J, Jabiry-Zieniewicz Z, Popow A, Wielgos M. Successful pregnancy outcome after in vitro fertilization in a kidney graft recipient: a case report and literature review. *Ann Transplant.* 2015;20:338–41. doi: 10.12659/AOT.893735.
62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm UB. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod.* 2015;30(1):205–13. doi: 10.1093/humrep/deu293.
63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol.* 2013;149(2):211–8. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.003.
64. Marder W, Vinet É, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health.* 2015;1. pii: 11. doi: 10.1186/s40695-015-0012-9.
65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2016;52(2):205–12. doi: 10.4415/ANN_16_02_12.
66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):847–58. doi: https://doi.org/10.1053/berh.2002.0259.
67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(1): 42–9. doi: 10.1007/s12016-009-8192-4.
68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Alarcón GS, Vilá LM, Reid J, Harris B, Li S, Kelly JA, Harley JB. Klinefelter’s syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2511–7. doi: 10.1002/art.23701.
69. Pierdominici M, Ortona E. Estrogen impact on autoimmunity onset and progression: the paradigm of systemic lupus erythematosus. *International Trends in Immunity.* 2013;1(2):24–34.
70. Maselli A, Conti F, Alessandri C, Colasanti T, Barbati C, Vomero M, Ciarlo L, Patrizio M, Spinelli FR, Ortona E, Valesini G, Pierdominici M. Low expression of estrogen receptor β in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor α antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ.* 2016;7:3. doi: 10.1186/s13293-016-0057-y.
71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS, Haap W, Jang SH, Gregersen PK, Georgiou G, Diamond B. Increased cathepsin S in Prdm1-/- dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol.* 2017;18(9):1016–24. doi: 10.1038/ni.3793.
72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunnigham Graham DS, Kelly JA, Comeau ME, Marion MC, Howard TD, Ramos PS, Croker JA, Morris DL, Sandling JK, Almlöf JC, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS, Babini AM, Baca V, Bengtsson AA, Berbotto GA, Bijl M, Brown EE, Brunner HI, Cardiel MH, Catoggio L, Cervera R, Cucho-Venegas JM, Dahlqvist SR, D’Alfonso S, Da Silva BM, de la Rúa Figueroa I, Doria A, Edberg JC, Endreffy E, Esquivel-Valerio JA, Fortin PR, Freedman BI, Frostegård J, García MA, de la Torre IG, Gilkeson GS, Gladman DD, Gunnarsson I, Guthridge JM, Huggins JL, James JA, Kallenberg CGM, Kamen DL, Karp DR, Kaufman KM, Kottyan LC, Kovács L, Laustrop H, Lauwerys BR, Li QZ, Maradiaga-Cecea MA, Martín J, McCune JM, McWilliams DR, Merrill JT, Miranda P, Mocketzuma JF, Nath SK, Niewold TB, Orozco L, Ortego-Centeno N, Petri M, Pineau CA, Pons-Estel BA, Pope J, Raj P, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Russell LP, Sabio JM, Aguilar-Salinas CA, Scherbarth HR, Scorza R, Seldin MF, Sjöwall C, Svenungsson E, Thompson SD, Toloza SMA, Truedsson L, Tusié-Luna T, Vasconcelos C, Vilá LM, Wallace DJ, Weisman MH, Wither JE, Bhangale T, Oksenberg JR, Rioux JD, Gregersen PK, Syvänen AC, Rönnblom L, Criswell LA, Jacob CO, Sivils KL, Tsao BP, Schanberg LE, Behrens TW, Silverman ED, Alarcón-Riquelme ME, Kimberly RP, Harley JB, Wakeland EK, Graham RR, Gaffney PM, Vyse TJ. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017;8:16021. doi: 10.1038/ncomms16021.
73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2007;8(6):492–502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408.
74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(6):588–95. doi: 10.1111/aji.12081.
75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5): 825–35. doi: 10.2215/CJN.05780616.



76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Lu S, Reeves E, Petri M, Laskin CA, Lockshin MD, Sammaritano LR, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Salmon JE. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/de novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):940–6. doi: 10.2215/CJN.11431116.
77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship between process of care and a subsequent increase in damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(6):927–32. doi: 10.1002/acr.22977.
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M, Laskin CA, Buyon JP, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano LR, Branch DW, Merrill JT, Katz P, Salmon JE. Contribution of socioeconomic status to racial/ethnic disparities in adverse pregnancy outcomes among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(2):230–5. doi: 10.1002/acr.23263.
79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therasseau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576–82. doi: 10.1002/art.27425.
80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, De Keyser F, Van der Straeten C, Verbruggen G, Mielants H, Veys EM. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1620–2.
81. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1241–8. doi: 10.1002/art.24003.
82. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2003;55(2):76–85. doi: <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2003.76>.
83. Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):222. doi: 10.1186/ar3256.
84. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.
85. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587.
86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6–7):A430–6. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.006.
87. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(6):692–6. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283108df7.
88. Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C, Sanden S, Combe C, Schlöndorff D. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis*. 1999;33(4):e3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70244-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70244-1).
89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES (2016) ANCA-associated vasculitis in patient with crest-syndrome – case report. *Arch Clin Nephrol*;21(1):049–052. doi: <http://dx.doi.org/10.17352/acn.000015>.
90. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382(9887):158–69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.
91. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Cao J, Chen JL, Cope E, Dharmarajan S, Dietrich X, Eckard A, Eggers PW, Gaber C, Gillen D, Gipson D, Gu H, Hailpern SM, Hall YN, Han Y, He K, Hebert H, Helmut M, Herman W, Heung M, Hutton D, Jacobsen SJ, Ji N, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Katz R, Kovesdy CP, Kurtz V, Lavalee D, Li Y, Lu Y, McCullough K, Molnar MZ, Montez-Rath M, Morgenstern H, Mu Q, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Pearson J, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Potukuchi P, Rao P, Ratkowiak K, Ravel V, Ray D, Rhee CM, Schaubel DE, Selwiski DT, Shaw S, Shi J, Shieue M, Sim JJ, Song P, Soohoo M, Steffick D, Streja E, Tamura MK, Tentori F, Tilea A, Tong L, Turf M, Wang D, Wang M, Woodside K, Wyncott A, Xin X, Zang W, Zepel L, Zhang S, Zho H, Hirth RA, Shahinian V. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3 Suppl 1):A7–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, Zhao MH, Lv J, Garg AX, Knight J, Rodgers A, Gallagher M, Kotwal S, Cass A, Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:229–43.
94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO, editor. Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038_eng.pdf.
95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The status of women, sex preference, decision-making and fertility control in Ekpoma community of Nigeria. *J Soc Sci*. 2007;15(1):43–9. doi: 10.1080/09718923.2007.11892561.
96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP, Kaze FF, Ngu KB. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol*. 2015;16:59. doi: 10.1186/s12882-015-0044-2.
97. Ajayi S, Raji Y, Bello T, Jinadu L, Salako B. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology*. 2016;18(Supplement C):15–9. doi: 10.1016/j.hkjn.2015.11.002.
98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJ. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(12):2351–7.
99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):180–8. doi: 10.1681/ASN.2004070539.
100. Adams SV, Rivara M, Streja E, Cheung AK, Arah OA, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Sex differences in hospitalizations with maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2721–8. doi: 10.1681/ASN.2016090986.
101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, Canaud BJ, Pisoni RL. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3219–26. doi: 10.1093/ndt/gfn261.
102. Depner TA. Prescribing hemodialysis: the role of gender. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(1):71–7. doi: 10.1053/jarr.2003.50007.
103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4 Suppl 1):S148–52. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70242-3.
104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I, Murthy MH, Baines LS. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol*. 2005;25(5):474–83. doi: 10.1159/000087920.
105. Couchoud C, Bayat S, Villar E, Jacquelinet C, Ecohard R; REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation*. 2012;94(5):513–9. doi: 10.1097/TP.0b013e31825d156a.
106. Liu G, Li X, Liu T, Zhao X, Zhang S, Wang J, Ji C, Gan W, Guo H. Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant*. 2013;27(1):98–103. doi: 10.1111/ctr.12003.
107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(4):545–50.
108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys



- in India? *Transplant Proc.* 2007;39(10):2961–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.08.089.
109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M, Groothoff JW, Jager KJ, Schaefer F, Van Stralen KJ; ESPN/ERA-EDTA Registry. Gender disparities in access to pediatric renal transplantation in Europe: data from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2097–105. doi: 10.1111/ajt.13723.
110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S, Polychronopoulou A, Ouzienko V, Obradovic Z, Urbanski MA, Browne T, Silva P. Sex differences and attitudes toward living donor kidney transplantation among urban black patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(10):1764–72. doi: 10.2215/CJN.12531213.
111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A, Kamil RJ, Meoni LA, Jaar BG, Sozio SM, Kao WH, Parekh RS, Segev DL. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(5):843–9. doi: 10.1111/jgs.12801.
112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G, Kooij I, Fasio F, Gerbino M, Maxia S, Biolcati M, Versino E, Todros T. Maternal-foetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun.* 2017;79:91–8. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.008.
113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R, Wagner CA, Mohebbi N. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol.* 2017;30(3):455–60. doi: 10.1007/s40620-016-0370-x.
114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):739–47. doi: 10.1007/s00404-015-3893-9.

What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day

G.B. Piccoli^{1,2} • M. Alrukhaimi³ • Zh.-H. Liu⁴ • E.V. Zakharova^{5,6,7} • A. Levin⁸

on behalf of the World Kidney Day Steering Committee

Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Ph. Kam Tao Li, G. Garcia-Garcia, M. Benganhem-Gharbi, K. Kalantar-Zadeh, C. Kernahan, L. Kumaraswami, G.B. Piccoli, G. Saadi, L. Fox, E. Zakharova, S. Andreoli.

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly. Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely

to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants. In this review, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

Keywords: women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities

For citation: Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu Zh-H, Zakharova EV, Levin A on behalf of the World Kidney Day Steering Committee. What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):2–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-2-15.

Received 4 February 2018; accepted 28 February 2018

Author's Contribution

All the authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Giorgina B. Piccoli – MD, Professor, Department of Clinical and Biological Sciences¹; Nephrologist, Department of Nephrology²

Mona Alrukhaimi – MD, Professor, Department of Medicine³

Zhi-Hong Liu – MD, PhD, Professor, Director of National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital⁴

Elena V. Zakharova – MD, PhD, Head of Nephrology Department⁵; Associate Professor, Chair of Nephrology^{6,7}

Adeera Levin – MD, Professor, Fellow of the Royal College of Physicians of Canada, Head of Department of Medicine, Division of Nephrology⁸
 ✉ 1081 Burrard Str., RM 6010A, Vancouver, V6Z 1Y6, British Columbia, Canada.
 Tel.: 604 682 2344 (62232).
 E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

¹University of Turin; 8 Via Verdi, Turin, 10124, Italy

²Centre Hospitalier Le Mans; 194 Avenue Rubillard, Le Mans, 72037, France

³Dubai Medical College; 1 Al Muhaisanah, Al Mizhar, Dubai, 20170, United Arab Emirates

⁴Nanjing University School of Medicine; 22 Hankou Road, Gulou District, Nanjing, Jiangsu Province, 210093, Peoples' Republic of China

⁵Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin; 5 2nd Botkinskiy pr., Moscow, 125284, Russian Federation

⁶Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁷Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2 Barrikadnaya ul., Moscow, 123242, Russian Federation

⁸University of British Columbia; 2329 West Mall Vancouver, BC Canada, Vancouver, V6T 1Z4, British Columbia, Canada



Обзор

Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения

Пикунов Д.Ю.¹ • Тобоева М.Х.² • Цуканов А.С.¹

Пикунов Дмитрий Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела онкопроктологии¹

✉ 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (499) 199 25 54.

E-mail: pikunov.gnck@mail.ru

Тобоева Маргарита Хетаговна – врач-ординатор кафедры колопроктологии²

Цуканов Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий кабинетом лабораторной генетики¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России; 123423, г. Москва, ул. Саяма Адиля, 2, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, Российская Федерация

Считается, что до 10% случаев sporadического колоректального рака могут быть обусловлены наследственными генетическими факторами. При этом частота выявления больных раком толстой и прямой кишки, обусловленным уже изученными генетически детерминированными причинами, составляет около 5%. Благодаря расширению за последние несколько десятилетий семейных регистров рака и развитию геномики, разработаны клинические диагностические критерии конкретных наследственных синдромов, а также обнаружены множественные гены, в которых герминальные мутации предрасполагают к развитию синдромов, связанных с неопластическими проявлениями. Выявление отдельных пациентов и семей с наследственными синдромами (семейный аденоматоз толстой кишки, синдром Линча, МУН-ассоциированный полипоз, гамартомные синдромы) может способствовать разработке эффективной стратегии наблюдения и, как следствие, сокращению заболеваемости раком

и увеличению выживаемости. Целью настоящего обзора литературы стала оценка влияния ведения регистров больных наследственными формами колоректального рака на частоту его выявления и отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, регистры больных, скрининг, семейный аденоматоз толстой кишки, синдром Линча, заболеваемость, смертность

Для цитирования: Пикунов ДЮ, Тобоева МХ, Цуканов АС. Роль регистров наследственных форм колоректального рака в выявлении групп риска и улучшении результатов лечения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):16–22. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.

Поступила 30.01.2018;

принята к публикации 05.02.2018

Практика ведения регистров пациентов становится все более актуальной в медицинском сообществе. Применение регистров в рамках системы здравоохранения можно считать одним из наиболее удобных и доступных инструментов для решения всевозможных организационных и исследовательских проблем [1]. Особый интерес к регистрации пациентов с разными патологиями определяется потребностью в информации о реальном клиническом течении заболеваний, а также в повышении эффективности лечения в условиях клинической практики [2].

Несмотря на широкую распространенность регистров в медицинской сфере, до сих пор не

существует четкого общепринятого определения этого термина [3]. При этом вполне правомочной можно считать следующую дефиницию: «регистр пациентов – проспективное, обсервационное (наблюдательное) когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенным фактором риска или одинаковым клиническим состоянием» [4].

Данные, полученные в результате функционирования корректно разработанных и вовремя заполняемых регистров, дают возможность получить фактическое представление о клинической практике ведения пациентов с различными заболеваниями, а также оценить эффективность использования отдельных



лекарственных препаратов, их качество и безопасность [2].

Регистры пациентов с определенной нозологией представляют собой многофункциональное программное обеспечение, охватывающее как проспективный сбор клинических данных об эффективности, так и анализ долгосрочных результатов при использовании тех или иных схем лечения [2]. Помимо этого, на основании полученной из данных регистра информации появляется возможность проведения скрининга в отношении изучаемой нозологии среди ближайшего окружения пациента. Особенно наглядно это проявляется при оценке результатов заполнения регистров по наследственным заболеваниям. Так, одним из наиболее «ранних» в мире можно считать Регистр больных семейным полипозом госпиталя Св. Марка в Великобритании, основанный в 1925 г. после того, как было продемонстрировано значимое снижение частоты возникновения колоректального рака (КРР) в результате введения профилактических осмотров родственников больных этим облигатным предрakovым заболеванием [5].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации за 2015 г. КРР занял второе место среди всех онкологических заболеваний с долей 11% (абсолютное число впервые заболевших составило 68064) [6]. Согласно данным литературы, около 10% от общего числа случаев КРР составляют больные с наследственной предрасположенностью [7]. К наследственным формам КРР с установленной генетической причиной относятся синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, МУН-ассоциированный полипоз, а также гаматомный полипозный синдром Пейтца – Егерса [8, 9]. Ведение этих заболеваний имеет ряд особенностей: во-первых, наследственный КРР может развиваться в молодой возрастной группе до 35–40 лет, что существенно раньше, чем спорадический КРР; во-вторых, обнаружение наследственной мутации у больного должно инициировать ее поиск у всех кровных родственников пациента, а в случае выявления – привести к тщательному клиническому мониторингу всех носителей мутации для диагностики возможного рака на ранней стадии; развитие КРР у носителя мутации предполагает определение индивидуального плана лечения с учетом высокого риска метастатического поражения [10].

Целью настоящего обзора литературы стала оценка влияния ведения регистров больных наследственными формами КРР на частоту выявления и смертность от КРР.

Влияние скрининга на частоту выявления колоректального рака и смертность при семейном аденоматозе толстой кишки

В одной из наиболее репрезентативных работ Е.К. Mallinson и соавт. [11] приводятся результаты применения данных Манчестерского полипозного регистра (Manchester Polyposis Registry), основанного в 1988 г. За период с 1989 по 2009 г. в регистр были занесены данные всего 186 пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки. По данным авторов, частота выявления КРР у пациентов до основания регистра составила 28,7%, в то время как этот показатель среди пациентов, внесенных в регистр, уменьшился вдвое и составил 14%. Одновременно с этим средний возраст «дожития» пациентов с семейным аденоматозом в период существования регистра (69,6 года, 95% доверительный интервал (ДИ) 64–75,2) оказался на 11,5 года больше, чем в предыдущий период (58,1 года, 95% ДИ 53,2–63, $p=0,007$). Интересными выглядят данные о значительной разнице в частоте выявления КРР (43,5% vs. 3,8%, $p<0,001$) среди пациентов, обратившихся с клиническими признаками заболевания, по сравнению с теми, кто подвергся скрининговому обследованию в бессимптомном периоде.

В другой работе – D.C. Gibbons и соавт. [12] – приводятся сведения о 439 пациентах с семейным аденоматозом толстой кишки, из которых у 293 диагноз установлен на основании результатов скрининга, а остальные 146 обратились с клинической симптоматикой. Оказалось, что применение скрининга позволило снизить частоту выявления КРР с 33,6 до 5,1% и увеличить среднюю выживаемость на 4 года. Анализ выживаемости методом Каплана – Мейера показал наибольшую эффективность скрининга в возрасте до 50 лет, после этого смертность была обусловлена внекишечными новообразованиями и другими несвязанными причинами.

Одним из наиболее известных регистров больных семейным аденоматозом толстой кишки считается Датский регистр (Danish Polyposis Register). Он был основан в 1971 г., а в 1975 г. стал национальным [13]. По данным на 2001 г., регистр содержал информацию о 434 пациентах из 165 семей, среди которых было 252 (58%) пробанда и 182 (42%) активно выявленных больных семейным аденоматозом. КРР был диагностирован у 170 из 252 пробандов (67%) одновременно с установкой диагноза семейного аденоматоза и у 5 из 182 (3%) вызванных для обследования родственников ($p<0,001$). При этом общая 10-летняя



Таблица 1. Анализ исследований, сравнивающих частоту выявления колоректального рака в зависимости от типа диагностики семейного аденоматоза толстой кишки (при скрининговом обследовании *versus* при обследовании по поводу клинической симптоматики) [Источник 14]

| Источник | Год публикации | Частота выявления при семейном аденоматозе толстой кишки | | Отношение шансов | Отношение шансов |
|---|----------------|--|--------------------------|-------------------|------------------|
| | | скрининг | клиническая симптоматика | | |
| Alm T. | 1975 | 8 из 68 | 70 из 100 | 0,06 (0,02; 0,13) | |
| Bussey H.J.R. | 1975 | 11 из 117 | 194 из 293 | 0,05 (0,03; 0,10) | |
| Utsonomiya J., Iwama T. | 1978 | 38 из 115 | 165 из 290 | 0,37 (0,24; 0,59) | |
| Järvinen H.J., Husa A., Aukee S. и соавт. | 1984 | 3 из 43 | 36 из 62 | 0,05 (0,02; 0,19) | |
| Gebert H.F., Jagelman D.G., McGannon E. | 1986 | 77 из 772 | 330 из 501 | 0,06 (0,04; 0,08) | |
| Bülöw S. | 1986 | 2 из 79 | 115 из 168 | 0,01 (0,00; 0,05) | |
| Berk T., Cohen Z., Mcleod R.S. и соавт. | 1987 | 4 из 73 | 86 из 151 | 0,04 (0,02; 0,13) | |
| Macrae F.A., St John D.J.B., Muir E.P. и соавт. | 1989 | 2 из 33 | 32 из 44 | 0,02 (0,01; 0,12) | |
| Vasen H.F., Griffioen G., Offerhaus J.A. и соавт. | 1990 | 5 из 126 | 49 из 104 | 0,05 (0,02; 0,12) | |
| Rhodes M., Chapman P.D., Burn J. и соавт. | 1991 | 1 из 25 | 10 из 31 | 0,09 (0,01; 0,74) | |
| Campbell W.J., Irwin S.T., Parks T.G. | 1991 | 10 из 47 | 8 из 18 | 0,34 (0,11; 1,08) | |
| Penna C.P., Tired E., Kartheuser A.H. и соавт. | 1992 | 2 из 70 | 32 из 71 | 0,04 (0,01; 0,16) | |
| Järvinen H.J. | 1992 | 7 из 76 | 76 из 116 | 0,05 (0,02; 0,13) | |
| Goh H.S., Wong J. | 1992 | 4 из 32 | 23 из 26 | 0,02 (0,00; 0,09) | |
| Morton D.G., Macdonald F., Haydon J. и соавт. | 1993 | 3 из 51 | 34 из 53 | 0,03 (0,01; 0,13) | |
| Bertario L., Presciuttini S., Sala P. и соавт. | 1994 | 16 из 163 | 215 из 441 | 0,11 (0,07; 0,20) | |
| Bülöw S., Bülöw C., Faurschou Nielsen T. и соавт. | 1995 | 2 из 116 | 142 из 205 | 0,01 (0,00; 0,03) | |
| Goldberg P.A., Madden M.V., du Toit E. и соавт. | 1995 | 1 из 30 | 7 из 30 | 0,11 (0,01; 0,99) | |
| De Pietri S., Sassatelli R., Roncucci L. и соавт. | 1995 | 2 из 32 | 62 из 82 | 0,02 (0,00; 0,10) | |
| Björk J., Akerbrant H., Iselius L. и соавт. | 1999 | 7 из 215 | 144 из 216 | 0,02 (0,01; 0,04) | |
| Heiskanen I., Luostarinen T., Järvinen H.J. | 2000 | 5 из 120 | 71 из 116 | 0,03 (0,01; 0,07) | |
| Ho J.W., Chu K.M., Tse C.W. и соавт. | 2002 | 3 из 31 | 47 из 77 | 0,07 (0,02; 0,24) | |
| Bülöw S. | 2003 | 5 из 182 | 170 из 252 | 0,01 (0,01; 0,03) | |
| Garzón-Benavides M., Pizarro-Moreno A., García-Lozano R. и соавт. | 2010 | 2 из 46 | 10 из 31 | 0,10 (0,02; 0,48) | |
| Mallinson E.K., Newton K.F., Bowen J. и соавт. | 2010 | 7 из 185 | 73 из 168 | 0,05 (0,02; 0,12) | |
| Dalpatadu K.U., Anwar N., Wijesuriya S.R.E. и соавт. | 2011 | 1 из 8 | 17 из 27 | 0,08 (0,01; 0,79) | |
| Gibbons D.C., Sinha A., Phillips R.K.S. и соавт. | 2011 | 15 из 293 | 49 из 146 | 0,11 (0,06; 0,20) | |





выживаемость составила 94% среди вызванных пациентов по сравнению с 44% среди пробандов ($p < 0,0001$). При оценке влияния ведения регистра отмечено, что доля активно вызываемых пациентов значительно увеличилась – с 19 до 52% ($p < 0,00001$), а частота установления диагноза КРР одновременно с семейным аденоматозом уменьшилась с 60 до 27% ($p < 0,00001$) [13].

В систематическом обзоре Р. Varrow и соавт. [14] содержатся сводные данные о влиянии скрининга на частоту выявления КРР (табл. 1). Результаты всех приведенных исследований свидетельствуют о значительном положительном влиянии профилактического обследования пациентов высокой группы риска на своевременность выявления КРР и, соответственно, на отдаленные результаты лечения.

Влияние скрининга на частоту выявления колоректального рака и смертность при синдроме Линча

Синдром Линча – наследственный синдром, вызванный герминальной мутацией в одном из генов системы репарации неспаренных оснований ДНК, обуславливающий высокий риск развития рака толстой кишки, а также других органов. До 3% всех случаев КРР обусловлено синдромом Линча. Риск развития рака толстой кишки при синдроме Линча достигает 75% [15].

В исследовании Н.Я. Järvinen и соавт. [16] проанализированы результаты 15-летнего

проспективного наблюдения за 252 ближайшими родственниками больных с синдромом Линча, среди которых 133 пациента подверглись скрининговой программе, а 119 от скрининга отказались. Результаты демонстрируют снижение частоты выявления КРР на 63% (6% vs. 16%, $p = 0,014$), а также снижение уровня общей смертности на 65,6% (7,5% vs. 21,8%, $p = 0,009$) в группе регулярно наблюдающихся пациентов [16].

Аналогичные результаты получены D.A. Stupart и соавт. [17], изучившими данные о 178 пациентах с подтвержденным наличием мутации в гене *MLH1*. Из них 129 человек подвергались регулярно плановому обследованию, а 49 на осмотры не являлись. «Дисциплинированность» пациентов ассоциировалась со значительно более низким уровнем частоты возникновения КРР (10,9% vs. 27%, $p = 0,019$) и более ранней стадией на момент диагностирования ($p = 0,032$). Уровень смертности, связанной с КРР, также оказался более низким (2,3% vs. 12%, $p = 0,021$) среди пациентов группы регулярного наблюдения.

Р. Varrow и соавт. [14] приводят сводные данные о влиянии скрининга на частоту выявления КРР у больных с синдромом Линча (табл. 2). И в этом случае установлено значительное положительное влияние профилактического обследования пациентов высокой группы риска на своевременность выявления КРР и на отдаленные результаты лечения.

Таблица 2. Анализ исследований, сравнивающих частоту выявления колоректального рака у пациентов с синдромом Линча (при скрининговом обследовании versus при обследовании по поводу клинической симптоматики) [Источник 14]

| Источник | Год публикации | Частота выявления при синдроме Линча | | Отношение шансов | Отношение шансов |
|---|----------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------|
| | | скрининг | клиническая симптоматика | | |
| Järvinen H.J., Mecklin J.P., Sistonen P. | 1995 | 6 из 135 | 14 из 118 | 0,35 (0,13; 0,93) | |
| Järvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. и соавт. | 2000 | 8 из 133 | 19 из 119 | 0,34 (0,14; 0,80) | |
| Arrigoni A., Sprujevnik T., Alvisi V. и соавт. | 2005 | 7 из 199 | 5 из 132 | 0,93 (0,29; 2,98) | |
| Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U. и соавт. | 2009 | 14 из 129 | 13 из 49 | 0,34 (0,15; 0,78) | |
| Stupart D.A., Goldberg P.A., Algar U. и соавт. | 2009 | 14 из 129 | 36 из 71 | 0,12 (0,06; 0,24) | |
| Stuckless S., Green J.S., Morgenstern M. и соавт. | 2012 | 28 из 152 | 116 из 170 | 0,11 (0,06; 0,18) | |



Во многом интересна работа A.E. de Jong и соавт. [18], в которой авторы рассчитали стандартизованный показатель смертности от КРР среди 2788 носителей мутаций и их ближайших родственников в периоды до образования Нидерландского регистра больных с синдромом Линча и во время его активного функционирования. При этом отмечено значительное снижение показателя – с 32,3 (период 1960–1975 гг.) до 19,1 (1975–1990 гг.) непосредственно перед введением регистра и до 10,1 в течение последующих 14 лет функционирования регистра (1990–2004 гг.) ($p < 0,001$).

Обсуждение

подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что активная интеграция регистров наследственных колоректальных заболеваний в широкую практику ведет к ранней выявляемости онкологической патологии и, следовательно, дает возможность для адекватного лечения и улучшения отдаленных результатов. Безусловно, регистры облегчают систематическое отслеживание родственников из группы повышенного риска и позволяют координировать программу наблюдения. Возможность профилактики рака в этих семьях обеспечивается благодаря ранней диагностике, своевременному скринингу и профилактическому вмешательству. Регистры обеспечивают оптимальный метод оказания помощи и несут ряд других дополнительных организационных и исследовательских преимуществ [1].

При этом необходимо отметить, что практически все существующие регистры работают в лучшем случае на региональном уровне, и лишь отдельные из них имеют статус национальных. Так, по результатам работы J. Church и соавт. [19], предпринявших попытку выяснить состояние помощи больным с наследственными формами КРР в США, оказалось: к 2003 г. в стране было 30 центров по изучению наследственных форм КРР, в которых функционировало 18 различных регистров (к тому же они были построены на основе разного программного обеспечения).

Исходя из общих правил создания и функционирования медицинских баз данных, важно подчеркнуть: при планировании регистра следует предусмотреть несколько ключевых шагов, включающих постановку целей, определение регламента ведения регистра, утверждение его структуры и спланированное завершение или подведение промежуточного итога. Регистр не должен становиться базой максимально возможного количества данных, соответственно, цели его дальнейшего использования должны быть поставлены уже

в момент разработки, а набор регистрируемых данных четко определен заранее. Для повышения эффективности, упрощения обобщения и слияния данных различных исследований разрабатываемые системы должны быть валидны [1]. Для выполнения этого условия всю аккумулируемую информацию следует приводить в одинаковой форме для каждого пациента, то есть данные по всем больным и по всем особенностям лечения должны быть стандартными [3].

Вместе с тем регистры наследственных заболеваний имеют свои особенности. В частности, регистр наследственных форм КРР должен выглядеть не просто грамотно устроенной базой данных, в которую заносится информация для последующей оценки. Идеальный регистр видится отлаженной системой, в которой особую важную роль играет тщательный сбор семейного анамнеза пациента с определением возможного круга носителей заболевания; содержатся результаты генетического исследования, позволяющего определить наличие/отсутствие клинически важных мутаций; предусмотрена система «обратной связи», дающая возможность разъяснить родственникам пациента потенциальные опасности заболевания, определить группу высокого риска, а также методично контролировать проведение скрининговых программ [20]. В противоположном случае становятся возможными ситуации, с которыми столкнулись H.J. Järvinen и соавт. [16], а также D.A. Stupart и соавт. [17], когда до половины родственников из группы высокого риска отказывались от скрининга и планового наблюдения, формируя так называемую контрольную группу.

Заключение

В настоящее время в России предпринимаются попытки разработки и ведения регистров на базах отдельных лечебно-профилактических учреждений и/или ведущих научно-исследовательских центров, что служит предпосылкой для создания регистров на более высоких – региональном и национальном – уровнях. По всей видимости, в будущем это может стать одним из главных элементов персонализированной медицины. В частности, в Государственном научном центре колопроктологии имени А.Н. Рыжих ведется работа по созданию и адаптации Регистра больных наследственными формами колоректального рака, который в дальнейшем может стать базой для развития регионального и, возможно, национального проекта по выявлению и профилактике наследственных форм рака толстой кишки. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Овчинников ЕН, Стогов ЕМ, Чегуров ОК. Медицинские регистры как инструмент менеджмента качества: аналитический обзор. Экономический анализ: теория и практика. 2016;(8):98–107.
2. Ягудина РИ, Литвиненко ММ, Сороковиков ИВ. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011;4(4):3–7.
3. Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. 219 p.
4. Noe L, Larson L, Trotter J, Ovation Research Group. Utilizing patient registries to support health economics research: integrating observational data with economic analyses, models, and other applications [Internet]. The Official News & Technical Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research. Available from: https://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp.
5. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet*. 1925;205(5296):427–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)95996-8.
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250 с.
7. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–15. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
8. Цуканов АС, Шельгин ЮА, Семенов ДА, Пикунов ДЮ, Поляков АВ. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. Медицинская генетика. 2017;16(2):11–8.
9. Шельгин ЮА, Кашников ВН, Фролов СА, Кузьминов АМ, Сачков ИЮ, Порхаева АА, Завадский СВ, Шубин ВП, Поспехова НИ, Цуканов АС. Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки. Колопроктология. 2013;1(43):9–14.
10. Schlusser AT, Gagliano RA Jr, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(5):326–35. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.069.
11. Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, Lalloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(10):1378–82. doi: 10.1136/gut.2010.212449.
12. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer*. 2011;10(1):11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
13. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003;52(5):742–6. doi: 10.1136/gut.52.5.742.
14. Barrow P, Khan M, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(13):1719–31. doi: 10.1002/bjs.9316.
15. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellié C; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.
16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829–34. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70168-5.
17. Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, Ramesar R. Cancer risk in a cohort of subjects carrying a single mismatch repair gene mutation. *Fam Cancer*. 2009;8(4):519–23. doi: 10.1007/s10689-009-9281-5.
18. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, Nagengast FM, Nelis FG, Rookus MA, Vasen HF. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*. 2006;130(3):665–71. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.032.
19. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):674–8. doi: 10.1007/s10350-003-0115-5.
20. Цуканов АС, Поспехова НИ, Шубин ВП, Кузьминов АМ, Кашников ВН, Фролов СА, Шельгин ЮА. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. Генетика. 2017;53(3):356–63. doi: 10.7868/S0016675817030134.

References

1. Ovchinnikov EN, Stogov MV, Chegurov OK. Medical registers as a quality management tool: an analytical review. *Economic Analysis: Theory and Practice*. 2016;(8):98–107. Russian.
2. Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patients registry: structure, functions, opportunities of appliance. *Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011;4(4):3–7. Russian.
3. Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. 219 p.
4. Noe L, Larson L, Trotter J, Ovation Research Group. Utilizing patient registries to support health economics research: integrating observational data with economic analyses, models, and other applications [Internet]. The Official News & Technical Journal Of The International Society For Pharmacoeconomics And Outcomes Research. Available from: https://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp.
5. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. *Lancet*. 1925;205(5296):427–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)95996-8.
6. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC; 2017. 250 p. Russian.
7. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J*. 2011;17(6):405–15. doi: 10.1097/PPO.0b013e318237e408.
8. Tsukanov AS, Shelygin YA, Semenov DA, Pikunov DY, Polyakov AV. Lynch syndrome: current status. *Medical Genetics*. 2017;16(2):11–8. Russian.
9. Shelygin YuA, Kashnikov VN, Frolov SA, Kuzminov AM, Sachkov IYu, Porkhaeva AA, Zavatskiy SV, Shubin VP, Pospekhova NI, Tsukanov AS. Molecular-genetic investigation of hereditary predisposition to different forms of large intestine and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC; 2017. 250 p. Russian.



- tine's polyposis. *Koloproktologia*. 2013;1(43): 9–14. Russian.
10. Schlussek AT, Gagliano RA Jr, Seto-Donlon S, Eggerding F, Donlon T, Berenberg J, Lynch HT. The evolution of colorectal cancer genetics – Part 1: from discovery to practice. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(5):326–35. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.069.
 11. Mallinson EK, Newton KF, Bowen J, Laloo F, Clancy T, Hill J, Evans DG. The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2010;59(10):1378–82. doi: 10.1136/gut.2010.212449.
 12. Gibbons DC, Sinha A, Phillips RK, Clark SK. Colorectal cancer: no longer the issue in familial adenomatous polyposis? *Fam Cancer*. 2011;10(1): 11–20. doi: 10.1007/s10689-010-9394-x.
 13. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2003;52(5): 742–6. doi: 10.1136/gut.52.5.742.
 14. Barrow P, Khan M, Laloo F, Evans DG, Hill J. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(13): 1719–31. doi: 10.1002/bjs.9316.
 15. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjovan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Noguès C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frébourg T, Sobol H, Lasset C, Bonaïti-Pellié C; French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304–10. doi: 10.1001/jama.2011.743.
 16. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Colan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118(5):829–34. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70168-5.
 17. Stupart DA, Goldberg PA, Algar U, Ramesar R. Cancer risk in a cohort of subjects carrying a single mismatch repair gene mutation. *Fam Cancer*. 2009;8(4):519–23. doi: 10.1007/s10689-009-9281-5.
 18. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, de Boer SY, Cats A, Griffioen G, Nagengast FM, Nelis FG, Rookus MA, Vasen HF. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*. 2006;130(3): 665–71. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.032.
 19. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(5):674–8. doi: 10.1007/s10350-003-0115-5.
 20. Tsukanov AS, Pospekhova NI, Shubin VP, Kuzminov AM, Kashnikov VN, Frolov SA, Shelygin YuA. Mutations in the APC gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(3): 369–75. doi: 10.1134/S1022795417030139.

The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement

D.Yu. Pikunov¹ • M.Kh. Toboeva² • A.S. Tsukanov¹

Up to 10% of cases of sporadic colorectal cancer are considered to be related to hereditary genetic factors. The rates of colorectal cancer related to already identified genetic factors is about 5%. In the last decades, due to the development of comprehensive familial cancer registries and progress in genomics, clinical diagnostic criteria for specific hereditary syndromes have been proposed and multiple genes have been detected whose germ mutations increase the risk of neoplastic syndromes. Identification of individual patients and families with hereditary syndromes (familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, MYH-associated polyposis, hamartoma syndromes) may help to develop an effective strategy for monitoring and, as the results, for reduction of cancer incidence and improvement of survival. The aim of

this literature review is to assess the influence of the registries of patients with hereditary types of colorectal cancer on its incidence and long-term treatment results.

Key words: colorectal cancer, epidemiology, patient registry, screening, familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, incidence, mortality

For citation: Pikunov DYu, Toboeva MKh, Tsukanov AS. The role of hereditary colorectal cancer registries in identification of high risk patients and treatment improvement. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):16–22. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-16-22.

Received 30 January 2018; accepted 5 February 2018

Dmitriy Yu. Pikunov – MD, PhD, Research Associate, Department of Oncoproctology¹
✉ 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 199 25 54.
E-mail: pikunov.gnck@mail.ru

Margarita Kh. Toboeva – MD, Chair of Coloproctology²

Aleksey S. Tsukanov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Genetic¹

¹State Scientific Centre of Coloproctology; 2 Salyama Adilya ul., Moscow, 123423, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Обзор

Эпидемиология целиакии в мире

Быкова С.В.¹ • Парфенов А.И.¹ • Сабельникова Е.А.¹

Быкова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, заведующая отделением невоспалительной патологии кишечника¹

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

✉ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация.

Тел.: +7 (495) 304 30 14.

E-mail: asfold@mail.ru

Сабельникова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе¹

В обзоре приведены сведения о распространенности целиакии в различных регионах мира. Количество больных целиакией продолжает увеличиваться с каждым годом. По мнению некоторых авторов, это связано не только с улучшением диагностики, но и с другими внешними факторами, требующими дополнительного исследования. Если в 80-х гг. прошлого века распространенность этого заболевания составляла 1,05%, то в начале 2000-х данный показатель достиг 1,99%. В частности, в Великобритании в период с 1993 по 2002 г. заболеваемость возросла с 6 до 13,3 на 100 тыс. Решающую роль в улучшении диагностики целиакии играет повышение осведомленности врачей о заболевании и проведение эпидемиологических исследований. Накопленная к настоящему времени информация дает основания утверждать, что наибольшая частота выявления целиакии отмечена в группах риска, к которым относят родственников первой и второй степени родства больных целиакией; больных с аутоиммунной патологией (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреозит); больных с клинической симптоматикой со стороны кишечника – хроническими поносами, а также с анемией, остеопорозом; больных

с гипертрансаминаземией неуточненной этиологии. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Финляндии, частота целиакии в зависимости от группы риска варьирует от 6,6 до 16,3%. Тщательное обследование пациентов из групп риска предписывается рекомендациями Американской ассоциации гастроэнтерологов, Британского общества гастроэнтерологов, Североамериканского общества педиатрической гастроэнтерологии, Всероссийским консенсусом по диагностике и лечению целиакии взрослых и детей. Активная диагностика (скрининг) целиакии признана одним из способов первичной профилактики аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: целиакия, распространенность, аутоиммунные заболевания, скрининг

Для цитирования: Быкова СВ, Парфенов АИ, Сабельникова ЕА. Эпидемиология целиакии в мире. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):23–31. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31.

Поступила 15.01.2018;

принята к публикации 09.02.2018

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

С тех пор как W.K. Dicke в 1950 г. привел доказательства связи целиакии с употреблением глютена, представления об этом заболевании коренным образом изменились [1]. В те времена целиакия считалась редким заболеванием, возникавшим в основном в младенчестве, с частотой в общей популяции от 2 до 13 случаев на 100 тыс. [2, 3] или от 1:1000 до 1:3000 [4, 5].

Новая «эра» в изучении целиакии связана с широким использованием для диагностики специфических серологических методов, что

позволило проводить скрининговые и эпидемиологические исследования, показавшие истинную распространенность заболевания.

Распространенность целиакии в разных регионах мира

Количество больных целиакией продолжает увеличиваться с каждым годом. Если в 80-х гг. прошлого века распространенность заболевания составляла 1,05%, то в начале 2000-х она достигла 1,99%. По мнению некоторых авторов, это связано не только с улучшением диагностики, но

и с другими внешними факторами, требующими дополнительного исследования [6].

Сходные данные о росте заболеваемости приводят ученые из разных стран и регионов. Так, в Великобритании количество больных с впервые установленным диагнозом целиакии в период с 2001 по 2005 г. в 8 раз превысило таковое по сравнению с пятилетним периодом конца 1980-х гг. [7, 8], в период с 1993 по 2002 г. отмечено увеличение заболеваемости с 6 до 13,3 на 100 тыс. [9]. В Северной Америке в период с 2000 по 2001 г. зарегистрировано повышение заболеваемости целиакией с 11,1 до 17,3 на 100 тыс. по сравнению с временным отрезком 2008–2010 гг. [10]. Анализ эпидемиологической ситуации в США показал пятикратное увеличение числа больных с 1999 по 2008 г. [11]. Та же тенденция прослеживается и в странах Европы. Например, в Нидерландах с 1995 по 2010 г. количество больных целиакией возросло втрое [12]. В Шотландии в период с 1990 по 1994 г. показатель вновь выявленных случаев целиакии составил 1,8 на 100 тыс., с 2000 по 2009 г. он увеличился в 6,4 раза, достигнув 11,7 на 100 тыс. [13].

Увеличение количества вновь выявленных случаев связано с возможностью обследования больших групп больных в ходе скрининговых исследований. В Италии частота обнаружения целиакии среди условно здоровых студентов (объем выборки – 17 201) составила 1:184 [14]. Полученные результаты подчеркнули важность проведения скрининга для диагностики бессимптомных и атипичных случаев заболевания.

Международные многоцентровые исследования, проведенные в 2010 г. в европейских странах (Финляндия, Германия, Италия,

Великобритания) на выборке из 29 212 человек, выявили положительные титры антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизину у 1%, при этом у 68% с положительными серологическими тестами обнаружены изменения слизистой оболочки тонкой кишки, характерные для целиакии; таким образом, распространенность заболевания оказалась равна 0,89% [15].

Вместе с тем остается открытым вопрос о разной степени распространенности целиакии в странах Европы. Наиболее высокий процент сохраняется в Великобритании и Финляндии (1:100), а наиболее низкий – в Германии (1:500). Среднее положение по этому показателю занимают Италия (1:210) и Северная Ирландия (1:152) [16].

Таким образом, последние исследования подтверждают высокую частоту выявления заболевания в популяции. Как видно из таблицы [17], распространенность целиакии в некоторых странах может достигать 1:200 [18, 19] и даже 1:100 [20].

Целиакия встречается не только в развитых странах. Как показали недавние эпидемиологические исследования, проведенные в развивающихся странах, показатели распространенности целиакии в них сопоставимы с европейскими. Например, в Северной Африке они составили 0,53% в Египте, 0,79% в Ливии и 0,6% в Тунисе [21–23], на Ближнем Востоке – 0,88% в Иране и 0,6% в Турции [24, 25], в Индии – 0,7% [26].

В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные о частоте диагностики целиакии в группах риска указывают на предполагаемую распространенность от 1:85 в Рязани до 1,2:1000 в Томске. Следовательно, частота выявления заболевания в России может быть оценена в диапазоне от 1:100 до 1:250 [27–29].

Отношение числа недиагностированных случаев целиакии к диагностированным варьирует в зависимости от региона мира. В Финляндии количество недиагностированных случаев целиакии больше вдвое, а в Аргентине и других странах Южной Америки – в 20 раз [18, 30, 31].

Приведенные данные подтверждают, что сегодня чаще встречаются больные со скрытой и субклинической формой заболевания, но не с типичной. У таких больных в клинической симптоматике преобладают не симптомы мальабсорбции и диареи, а внекишечные манифестации, такие как железодефицитная анемия, афтозный стоматит, дерматит Дюринга, остеопороз, маленький рост, задержка полового развития,

Распространенность целиакии в Европе [17]

| Страна | Частота |
|---------------------------|---------|
| Великобритания | 1:100 |
| Финляндия | 1:110 |
| Соединенные Штаты Америки | 1:133 |
| Швеция | 1:432 |
| Италия | 1:210 |
| Испания | 1:390 |
| Северная Ирландия | 1:152 |
| Германия | 1:500 |



бесплодие, инсулинозависимый сахарный диабет и др. Учитывая вышесказанное, у больных со стертой клинической симптоматикой и отсутствием проявлений со стороны кишечника не всегда проводится обследование для исключения целиакии. Соответственно, решающую роль в улучшении диагностики целиакии играет повышение осведомленности врачей о заболевании и проведение эпидемиологических исследований.

Частота выявления целиакии в группах риска

Накопленная к настоящему времени информация дает основания утверждать, что наибольшая частота выявления целиакии отмечена в группах риска. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Финляндии, частота целиакии колеблется от 6,6 до 16,3% в зависимости от группы риска [32].

Сопряженность целиакии с аутоиммунными процессами связана с высоким риском ее развития у больных с аутоиммунной патологией. Согласно рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов [33], Британского общества гастроэнтерологов [15], Североамериканского общества педиатрической гастроэнтерологии [34], данным Всероссийского консенсуса по диагностике и лечению целиакии взрослых и детей [35] принято выделять следующие основные группы риска:

- 1) родственники первой и второй степени родства больных целиакией;
- 2) больные с аутоиммунной патологией (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит);
- 3) больные с клинической симптоматикой со стороны кишечника – хроническими поносами, а также с анемией, остеопорозом;
- 4) больные с гипертрансаминаземией неуточненной этиологии.

Эпидемиологические исследования, проведенные в этих группах риска, свидетельствуют о различной частоте встречаемости целиакии.

Родственники больных целиакией

Анализ данных литературы показывает, что риск развития целиакии среди родственников больных составляет от 2 до 15% [36].

Наибольшая частота выявления целиакии отмечена среди родственников первой линии. Например, в Португалии обследование 268 родственников первой линии 163 детей с целиакией показало: у 12 (4,5%) определены положительные

серологические маркеры целиакии, у 7 (2,6%) выявлена целиакия [37]. В другом исследовании положительные результаты теста на определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе получены у 46 (9,5%) из 484 родственников первой линии больных целиакией. Среди 34 человек, согласившихся на дальнейшее обследование, гистологически целиакия подтверждена у 23 (4,7%) [38].

В работе М.М. Castro-Antunes и соавт. из 174 родственников первой линии, которым проводилось серологическое обследование, у 20,1% (у 34 из 174) выявлены антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (95% доверительный интервал 14,6–26,5), а у 22 из 23 родственников, которым проводилось морфологическое исследование, установлен диагноз целиакии [39].

Группа ученых из Бразилии (P.L. Almeida и соавт.) обнаружила 9 (4,8%) новых случаев целиакии при обследовании 188 родственников первой линии [40].

Более высокую распространенность целиакии среди родственников первой линии предполагают F. Biagi и соавт. Эти итальянские ученые по результатам обследования 158 родственников первой линии обнаружили антитела к эндомизию у 28 (17,7%) человек [41].

A. Rubio-Tapia и соавт. (США) определили наличие антител IgA к тканевой трансглутаминазе у 47 (14%) из 344 родственников первой линии, 33 человека имели положительные тесты на антитела к эндомизию. На основании проведенного морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки целиакия диагностирована у 39. При этом 21 (54%) человек не имел каких-либо клинических проявлений заболевания, несмотря на тяжелую атрофию слизистой оболочки [42]. Аналогичные результаты получены в ходе другого многоцентрового исследования, проведенного в США. Обследование 13145 больных показало: распространенность целиакии среди родственников первой линии составила 1:22, второй линии – 1:39, а среди больных целиакией с клиническими симптомами заболевания – 1:133. Таким образом, отмечена высокая распространенность целиакии как среди группы риска, так и среди больных вне группы риска [31].

В исследовании L.M. Sollid и B.A. Lie (Норвегия) оценен риск развития заболевания среди 188 родственников детей с целиакией при помощи генотипирования HLA-DQ. В целом риск развития целиакии составлял 10%, с колебаниями от 0,1 до 29% в зависимости от степени родства [43].

На основании приведенных выше сведений можно сделать вывод, что распространенность целиакии среди родственников пациентов с этим заболеванием значительно выше, чем в общей популяции. Все авторы постулируют необходимость обследования родственников больных целиакией, однако дискуссионным остается вопрос, когда и как часто необходимо обследовать родственников первой линии. По данным D. Goldberg и соавт. [44], повторное обследование 171 члена семьи, у которых первоначально не обнаружены антитела к эндомизию, выявило повышение уровня антител в период наблюдения от 6 месяцев до 3 лет у 6 (3,5%) человек. При этом клинические проявления в виде диареи зарегистрированы только у 1 из 6, у остальных пациентов не отмечено каких-либо симптомов на протяжении всего периода наблюдения. Это указывает на необходимость повторного тестирования родственников вне зависимости от наличия симптомов заболевания.

Больные с диареей, анемией, остеопорозом. Высокая частота выявления целиакии отмечается среди больных с клиническими симптомами синдрома нарушенного всасывания и среди пациентов с диарейным синдромом. В работе А.И. Парфенова и соавт. целиакия диагностирована у 16,9% таких больных [27].

Как известно, железодефицитная анемия – частое проявление целиакии. По данным Е.А. Сабельниковой, при обследовании 61 больного с железодефицитной анемией неясной этиологии морфологически подтвержденная целиакия установлена у 29 (47,5%), при этом у 16,6% анемия была единственным проявлением целиакии [45]. В среднем, по свидетельствам разных авторов, целиакия выявляется у 5–6% больных железодефицитной анемией [15, 27].

Установлено, что более 75% нелеченых больных целиакией с синдромом мальабсорбции имеют снижение массы костной ткани. Это осложнение также встречается у половины больных с латентной целиакией, то есть протекающей субклинически [46].

R. Nuti и соавт. диагностировали целиакию у 9,4% больных с остеопорозом [47]. А. Khoshnood и соавт. выявили целиакию у 2,2% пациентов с остеопорозом и остеопенией, что подтверждает необходимость обследования таких больных и назначения им аглютеновой диеты [48].

Больные с сахарным диабетом 1-го типа. По мнению некоторых ученых [49–51], среди больных с сахарным диабетом 1-го типа целиакия

встречается существенно чаще, чем в общей популяции, варьируя от 3 до 10% [51]. Например, исследователи из Швеции обнаружили, что у больных сахарным диабетом 1-го типа наличие недиагностированной целиакии повышает риск развития диабетической ретинопатии (58% против 25%) и нефропатии (42% против 4%) [52, 53].

Больные с патологией щитовидной железы. D. Larizza и соавт. при обследовании детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипертиреозом у 7,8% из них обнаружили целиакию [54], что значительно выше, чем в общей популяции. В среднем связь болезней щитовидной железы с целиакией устанавливается в 10–15% случаев.

В исследовании, проведенном в западной Сицилии (Италия), из 22 обследованных (14 женщин и 8 мужчин), имеющих сочетанную патологию в виде целиакии и сахарного диабета 1-го типа, у 8 (36%) установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита [55].

Результаты проведенного в Финляндии исследования также подтверждают наличие взаимосвязи между целиакией и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: у 10 из 27 больных с впервые установленным диагнозом целиакии отмечены признаки аутоиммунного тиреоидита [56].

Как показали С.Л. Ch'ng и соавт., у 3,4% пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявляется целиакия (в контрольных группах – 0,6 и 0,25%) [57].

Поскольку частота целиакии среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выше, чем в общей популяции, представляется целесообразным проводить динамическое наблюдение и обследование этой группы больных.

Больные с патологией печени. У 15–55% нелеченых больных целиакией встречается повышение печеночных трансаминаз, так называемый гепатит при целиакии (англ. celiac hepatitis) [58]. Однако частота выявления гипертрансаминаземии у больных целиакией неоднородна. По данным одних авторов [58], активность трансаминаз определяется у 60% больных целиакией, тогда как по информации других исследователей [59], повышение трансаминаз регистрируется у 5–10%. Считается, что повышение уровня трансаминаз связано с вторичным поражением печени вследствие развития синдрома мальабсорбции у больных целиакией. Однако имеются данные об аутоиммунной природе такой взаимосвязи. По этой причине проведено



большое количество исследований по выявлению целиакии среди больных с аутоиммунными заболеваниями печени. Например, при первичном билиарном циррозе целиакия обнаружена у 3–7% пациентов, при аутоиммунном гепатите – у 3–6%, при первичном склерозирующем холангите – у 2–3% [60].

Заключение

Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте выявления целиакии в общей популяции населения. Наиболее высокая распространенность заболевания отмечена среди групп риска. Помимо

родственников больных целиакией высокая ее частота регистрируется среди больных с внекишечными клиническими проявлениями и аутоиммунными заболеваниями, что указывает на необходимость проведения скрининговых исследований.

Вместе с тем неоднородные данные о частоте целиакии в группах риска указывают на необходимость продолжения исследований в этой области. Своевременное выявление заболевания и назначение аглютенной диеты поможет предотвратить прогрессирование как самой целиакии, так и ее грозных осложнений – злокачественных образований, Т-клеточной лимфомы. ☺

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease: Thesis. Univ. Utrecht; 1950.
- Cook B, Oxner R, Chapman B, Whitehead M, Burt M. A thirty-year (1970–1999) study of coeliac disease in the Canterbury region of New Zealand. *N Z Med J.* 2004;117(1189):U772.
- Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(1):19–27. doi: 10.1053/jcgh.2003.50004.
- Fasano A. Where have all the American celiacs gone? *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:20–4.
- Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr.* 2005;147(2):239–43. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.013.
- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1217–25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
- Holmes GKT, Muirhead A. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958–2014. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000137. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000137.
- Grainge MJ, West J, Card TR, Holmes GK. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: a population-based cohort study from Derby, UK. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):933–9. doi: 10.1038/ajg.2010.506.
- Fowell AJ, Thomas PW, Surgenor SL, Snook JA. The epidemiology of coeliac disease in East Dorset 1993–2002: an assessment of the 'coeliac iceberg,' and preliminary evidence of case clustering. *QJM.* 2006;99(7):453–60. doi: 10.1093/qjmed/hcl061.
- Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD, Murray JA. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):818–24. doi: 10.1038/ajg.2013.60.
- Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1248–55. doi: 10.1038/ajg.2012.130.
- Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(8):933–41. doi: 10.3109/00365521.2014.915054.
- White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, Wilson DC, Gillett PM. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics.* 2013;132(4):e924–31. doi: 10.1542/peds.2013-0932.
- Catassi C, Fabiani E, Rätsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanjeko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ventura A, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:29–35.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95. doi: 10.3109/07853890.2010.505931.
- McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A, McNamara D, O'Connor HJ, Buckley M, O'Morain C. Coeliac disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 3:45–8.
- Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2700–4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04124.x.
- Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, Patiroglu TE, Ozbakir O, Yucesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(6):508–11.
- Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance.



- J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(9):1032–6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02290.x.
21. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
22. Alarida K, Harown J, Ahmida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, Tozzoli R, Mandolesi A, Bearzi I, Catassi C. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis.* 2011;43(9):688–91. doi: 10.1016/j.dld.2011.01.002.
23. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, Laater A, Slihi A, Mahjoub A, Zouari B, Makni S, Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(8):687–94. doi: 10.1097/MEG.0b013e328133f0c1.
24. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, Akbari MR, Shafagh H, Farsar AR. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(3):309–11. doi: 10.1097/01.MPG.0000154012.10420.08.
25. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):689–91. doi: 10.1097/01.mcg.0000174026.26838.56.
26. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(10):1622–5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04281.x.
27. Парфенов АИ. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис; 2007. 376 с.
28. Стройкова МВ. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
29. Кондратьева ЕИ, Щербаков ПЛ, Бельмер СВ, Янкина ГН. О регистре больных целиакией. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* 2007;(20):67–8.
30. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2517–24. doi: 10.1056/NEJMoa021687.
31. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163(3):286–92. doi: 10.1001/archinte.163.3.286.
32. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(2):152–6. doi: 10.1097/01.mcg.0000212618.12455.a8.
33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
34. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
35. Парфенов АИ, Быкова СВ, Сабельникова ЕА, Маев ИВ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Крумс ЛМ, Бельмер СВ, Боровик ТЭ, Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Рославцева ЕА, Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Потапов АС, Ревнова МО, Мухина ЮГ, Щербаков ПЛ, Федоров ЕД, Белоусова ЕА, Халиф ИЛ, Хомерики СГ, Ротин ДЛ, Воробьева НГ, Пивник АВ, Гудкова РБ, Чернин ВВ, Вохмянина НВ, Пухликова ТВ, Дегтярев ДА, Дамулин ИВ, Мкртумян АМ, Джулай ГС, Тетруашвили НК, Барановский АЮ, Назаренко ЛИ, Харитонов АГ, Лоранская ИД, Сайфутдинов РГ, Ливзан МА, Абрамов ДА, Осипенко МФ, Орешко ЛВ, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ, Ефремов ЛИ. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):94–107.
36. Bourgey M, Calcagno G, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, Limongelli MG, Esposito O, Marano C, Troncone R, Spampinato A, Clerget-Darpoux F, Sacchetti L. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut.* 2007;56(8):1054–9. doi: 10.1136/gut.2006.108530.
37. Oliveira A, Trindade E, Tavares M, Lima R, Terra M, Dias JA. Celiac disease in first degree relatives of celiac children. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(3):204–7. doi: 10.1590/S0004-28032012000300007.
38. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):205–8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318249378c.
39. Castro-Antunes MM, Magalhães R, Nobre JM, Duarte BP, Silva GA. Celiac disease in first-degree relatives of patients. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):331–6. doi: 10.2223/JPED.2013.
40. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(1):69–72. doi: 10.1590/S0004-28032008000100013.
41. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, Corazza GR. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis.* 2008;40(2):97–100. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.004.
42. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
43. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(9):843–51. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00532-X.
44. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Dig Dis Sci.* 2007;52(4):1082–6. doi: 10.1007/s10620-006-9518-1.
45. Сабельникова ЕА. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
46. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(2):103–7.
47. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed celiac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med.* 2001;250(4):361–6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2001.00895.x.
48. Khoshnood A, Karimzadeh A, Dehghan A. Estimated prevalence of celiac disease in patients with osteoporosis and osteopenia in



- Yazd province (Iran). *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(4):440–1.
49. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(5):297–301.
50. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002;87(6):495–8. doi: 10.1136/adc.87.6.495.
51. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep.* 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
52. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
53. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
54. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
55. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine.* 2013;43(1):108–11. doi: 10.1007/s12020-012-9718-8.
56. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(1):43–8. doi: 10.3109/00365521.2011.639084.
57. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
58. Barbero Villares A, Moreno Monteagudo JA, Moreno Borque R, Moreno Otero R. Hepatic involvement in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(1):25–8.
59. Cantarero Vallejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz JA, Lo Iacono O. Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99(11):648–52.
60. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, Partanen J, Höckerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881–8.
61. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease: Thesis. Univ. Utrecht; 1950.
62. Cook B, Oxner R, Chapman B, Whitehead M, Burt M. A thirty-year (1970–1999) study of coeliac disease in the Canterbury region of New Zealand. *N Z Med J.* 2004;117(1189):U772.
63. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(1):19–27. doi: 10.1053/jcgh.2003.50004.
64. Fasano A. Where have all the American celiacs gone? *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:20–4.
65. Steens RF, Csizmadia CG, George EK, Ninaber MK, Hira Sing RA, Mearin ML. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. *J Pediatr.* 2005;147(2):239–43. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.04.013.
66. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1217–25. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x.
67. Holmes GKT, Muirhead A. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958–2014. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000137. doi: 10.1136/bmj-gast-2017-000137.
68. Grainge MJ, West J, Card TR, Holmes GK. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: a population-based cohort study from Derby, UK. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):933–9. doi: 10.1038/ajg.2010.506.
69. Fowell AJ, Thomas PW, Surgenor SL, Snook JA. The epidemiology of coeliac disease in East Dorset 1993–2002: an assessment of the 'coeliac iceberg', and preliminary evidence of case clustering. *QJM.* 2006;99(7):453–60. doi: 10.1093/qjmed/hcl061.
70. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, Melton LJ 3rd, Zinsmeister AR, Lahr BD, Murray JA. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):818–24. doi: 10.1038/ajg.2013.60.
71. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1248–55. doi: 10.1038/ajg.2012.130.
72. Burger JP, Roovers EA, Drenth JP, Meijer JW, Wahab PJ. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(8):933–41. doi: 10.3109/00365521.2014.915054.
73. White LE, Merrick VM, Bannerman E, Russell RK, Basude D, Henderson P, Wilson DC, Gillett PM. The rising incidence of celiac disease in Scotland. *Pediatrics.* 2013;132(4):e924–31. doi: 10.1542/peds.2013-0932.
74. Catassi C, Fabiani E, Rättsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, Alessandrini S, Iwanejko G, Domenici R, Mei E, Miano A, Marani M, Bottaro G, Spina M, Dotti M, Montanelli A, Barbato M, Viola F, Lazzari R, Vallini M, Guariso G, Plebani M, Cataldo F, Traverso G, Ventura A, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:29–35.
75. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gut-jnl-2013-306578.
76. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95. doi: 10.3109/07853890.2010.505931.
77. McLoughlin R, Sebastian SS, Qasim A, McNamara D, O'Connor HJ, Buckley M, O'Morain C. Coeliac disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18 Suppl 3:45–8.



18. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, Castelletto R, Echeverría R, Sugai E, Vazquez H, Mauriño E, Bai JC. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2700–4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04124.x.
19. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, Patiroglu TE, Ozbakir O, Yucesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):508–11.
20. Cook HB, Burt MJ, Collett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(9):1032–6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02290.x.
21. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of celiac disease in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(2):136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
22. Alarida K, Harown J, Ahmida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, Tozzoli R, Mandolesi A, Bearzi I, Catassi C. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis*. 2011;43(9):688–91. doi: 10.1016/j.dld.2011.01.002.
23. Ben Hariz M, Kallel-Sellami M, Kallel L, Lahmer A, Halioui S, Bouraoui S, Laater A, Sliti A, Mahjoub A, Zouari B, Makni S, Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(8):687–94. doi: 10.1097/MEG.0b013e328133f0c1.
24. Imanzadeh F, Sayyari AA, Yaghoobi M, Akbari MR, Shafagh H, Farsar AR. Celiac disease in children with diarrhea is more frequent than previously suspected. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):309–11. doi: 10.1097/01.MPG.0000154012.10420.08.
25. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):689–91. doi: 10.1097/01.mcg.0000174026.26838.56.
26. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(10):1622–5. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04281.x.
27. Parfenov AI. Celiac disease. The evolution of understanding of prevalence, clinical manifestations and value of causal therapy. Moscow: Anakharsis; 2007. 376 p. Russian.
28. Stroykova MV. Population screening for IgA anti-transglutaminase antibodies in the central region of Russia and the use of this assessment method for diagnosis of coeliac disease in children. Thesis for Doctoral Degree in Medicine. Moscow; 2007. Russian.
29. Kondrat'eva EI, Shcherbakov PL, Bel'mer SV, Yankina GN. On the Registry of patients with coeliac disease. *Sibirskiy vestnik gepatologii i gastroenterologii*. 2007;(20):67–8. Russian.
30. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, Ilonen J, Laurila K, Dahlbom I, Hansson T, Höpfl P, Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2517–24. doi: 10.1056/NEJMoa021687.
31. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286–92. doi: 10.1001/archinte.163.3.286.
32. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(2):152–6. doi: 10.1097/01.mcg.0000212618.12455.a8.
33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
34. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
35. Parfenov AI, Bykova SV, Sabel'nikova EA, Maev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Krums LM, Bel'mer SV, Borovik TE, Zakharova IN, Dmitrieva YA, Roslavtseva EA, Kornienko EA, Khavkin AI, Potapov AS, Revnova MO, Mukhina YG, Shcherbakov PL, Fedorov ED, Belousova EA, Khalif IL, Khomeriki SG, Rotin DL, Vorob'eva NG, Pivnik AV, Gudkova RB, Chernin VV, Vokhmyanina NV, Pukhlikova TV, Degtyarev DA, Damulin IV, Mkrtyumyan AM, Dzhalui GS, Tetrushvili NK, Baranovsky AY, Nazarenko LI, Kharitonov AG, Loranskaya ID, Saifutdinov RG, Livzan MA, Abramov DA, Osipenko MF, Oreshko LV, Tkachenko EI, Sitkin SI, Efremov LI. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Ter Arkh*. 2017;89(3):94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107.
36. Bourgey M, Calcagno T, Tinto N, Gennarelli D, Margaritte-Jeannin P, Greco L, Limongelli MG, Esposito O, Marano C, Troncone R, Spampinato A, Clerget-Darpoux F, Sacchetti L. HLA related genetic risk for coeliac disease. *Gut*. 2007;56(8):1054–9. doi: 10.1136/gut.2006.108530.
37. Oliveira A, Trindade E, Tavares M, Lima R, Terra M, Dias JA. Celiac disease in first degree relatives of celiac children. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(3):204–7. doi: 10.1590/S0004-28032012000300007.
38. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):205–8. doi: 10.1097/MPG.0b013e318249378c.
39. Castro-Antunes MM, Magalhães R, Nobre JM, Duarte BP, Silva GA. Celiac disease in first-degree relatives of patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):331–6. doi: 10.2223/JPED.2013.
40. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(1):69–72. doi: 10.1590/S0004-28032008000100013.
41. Biagi F, Campanella J, Bianchi PI, Zanellati G, Capriglione I, Klersy C, Corazza GR. The incidence of coeliac disease in adult first degree relatives. *Dig Liver Dis*. 2008;40(2):97–100. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.004.
42. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
43. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843–51. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00532-X.
44. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Dig Dis Sci*. 2007;52(4):1082–6. doi: 10.1007/s10620-006-9518-1.
45. Sabel'nikova EA. Celiac disease: prevalence in at-risk groups, clinical forms, treatment and screening. Thesis for Doctoral Degree in Medicine. Moscow; 2008. Russian.
46. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in



- adult women. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2): 103–7.
47. Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S, Salvadori S, Avanzati A. Prevalence of undiagnosed coeliac syndrome in osteoporotic women. *J Intern Med*. 2001;250(4):361–6. doi: 10.1111/j.1365-2796.2001.00895.x.
48. Khoshnood A, Karimzadeh A, Dehghan A. Estimated prevalence of celiac disease in patients with osteoporosis and osteopenia in Yazd province (Iran). *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(4):440–1.
49. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(5):297–301.
50. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87(6): 495–8. doi: 10.1136/adc.87.6.495.
51. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
52. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
53. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
54. Larizza D, Calcatera V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
55. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy). *Endocrine*. 2013;43(1):108–11. doi: 10.1007/s12020-012-9718-8.
56. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1): 43–8. doi: 10.3109/00365521.2011.639084.
57. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
58. Barbero Villares A, Moreno Monteagudo JA, Moreno Borque R, Moreno Otero R. Hepatic involvement in celiac disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(1):25–8.
59. Cantarero Vallejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz JA, Lo Iacono O. Liver damage and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(11):648–52.
60. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, Partanen J, Höckerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4): 881–8.

Global epidemiology of celiac disease

S.V. Bykova¹ • A.I. Parfenov¹ • E.A. Sabel'nikova¹

The review presents the data on the prevalence of celiac disease in various world regions. The numbers of patients with celiac disease continues to rise every year. According to some authors, this is to be related not only to improvement in diagnosis, but to other extrinsic factors, as well, that require additional studies. In the 1980s the prevalence of this disease was 1.05%, and by the beginning of 2000s, it amounted to 1.99%. In particular, from 1993 to 2002 in Britain its incidence increased from 6 to 13.3 per 100,000. Both raised awareness of doctors and conduction of epidemiological studies play a decisive role in the improvement of the diagnosis of celiac disease. The information cumulated up to now makes it possible to conclude that the highest diagnostic rates of celiac disease can be found in the risk groups. They include 1st and 2nd degree relatives of patients with celiac disease, patients with autoimmune disorders (type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis); those with clinical signs of an intestinal disorder, such as chronic diarrhea, as well as patients with anemia, osteoporosis and high transaminase levels

of unknown origin. According to the Finnish epidemiological study, the prevalence of celiac disease, depending on the risk group, may vary from 6.6 to 16.3%. The guidelines by the American College of Gastroenterology, British Society of Gastroenterology, North-American Society of Pediatric Gastroenterology, and the Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Adults and Children all recommend thorough examination of patients from the risk groups. Active diagnosis of celiac disease (screening) has been recognized as one of the approaches to primary prevention to autoimmune disorders and cancer.

Key words: celiac disease, prevalence, autoimmune disorder, screening

For citation: Bykova SV, Parfenov AI, Sabel'nikova EA. Global epidemiology of celiac disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):23–31. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31.

Received 15 January 2018; accepted 9 February 2018

Svetlana V. Bykova – MD, PhD, Head of the Department of Noninflammatory Bowel Diseases¹

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

✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 30 14. E-mail: asfold@mail.ru

Elena A. Sabel'nikova – MD, PhD, Deputy Director on Science¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

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



Оригинальная статья

Распространенность ревматических заболеваний в России

Галушко Е.А.¹ • Насонов Е.Л.¹

Галушко Елена Андреевна – д-р мед. наук, заведующая учебно-методическим отделом с центром информационных технологий¹
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 614 44 90.
E-mail: egalushko@mail.ru

Насонов Евгений Львович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель¹

Цель – определить распространенность ревматических заболеваний (РЗ) на основании эпидемиологического исследования. **Материал и методы.** При скринирующем анкетировании 76 162 взрослых жителей из 12 регионов Российской Федерации были отобраны пациенты с жалобами на боли и припухание в суставах, из которых случайным методом была сформирована группа (n=4894) для клинического обследования специалистами-ревматологами с целью выявления основных РЗ. Во всех регионах исследование выполнялось по единому протоколу, с единой стратегией отбора населения и использованием единых опросников. Диагностика заболеваний строилась на основании общепринятых классификационных критериев РЗ. **Результаты.** Впервые в России было установлено, что на боли в суставах, в первую очередь коленных и тазобедренных, в течение жизни или в момент опроса жаловались 39,5% опрошенных, а припухание суставов отмечал в среднем каждый четвертый (26%) взрослый житель России. Из них только у 8% с течением времени проходят артралгии и у 7% – артриты. В нозологической структуре РЗ первое место принадлежало остеоартрозу коленных и/или тазобедренных суставов, распространенность в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 13%. Распространенность ревматоидного артрита оказалась равной 0,61%, анкилозирующего спондилита – 0,1%, псориатического артрита – 0,37%, реактивного артрита – 0,42%, подагры – 0,3%, системных заболеваний соединительной ткани (системная красная

волчанка, системная склеродермия, дермато-полимиозит, синдром Шегрена, системные васкулиты и др.) – 0,11%. **Заключение.** Истинная распространенность РЗ, полученная в ходе эпидемиологического исследования, превысила данные официальной статистики в 2,5 раза по ревматоидному артриту, в 5 раз по остеоартрозу, в 3,5 раза по спондилоартритам и в 3 раза по системным заболеваниям соединительной ткани. Полученные результаты продемонстрировали недоучет РЗ и неполноту отечественных официальных статистических сводок. Это не в последнюю очередь связано с низким уровнем обращаемости за медицинской помощью, во многом обусловленным значительной отдаленностью больших территорий от специализированных центров, а также с недостаточным уровнем подготовки врачей первичного звена по проблемам ревматологии, что неизбежно приводит к серьезным дефектам диагностики и регистрации РЗ.

Ключевые слова: распространенность, ревматические заболевания, эпидемиология, анкетирование

Для цитирования: Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.

Поступила 14.01.2018;
принята к публикации 04.02.2018

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация



Ревматология, занимающаяся изучением фундаментальных и клинических проблем ревматических болезней, безусловно, одно из важнейших направлений медицинской науки. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ревматические заболевания (РЗ), в основе которых лежит системное хроническое воспаление, входят в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». Анализ значимости основных групп хронических состояний (сердечно-сосудистые, аллергические, неврологические, гематологические заболевания, хронические заболевания легких, сахарный диабет, онкологические заболевания и др.) показывает, что именно РЗ вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациента и количество обращений к врачам первичного звена в течение последнего года [1, 2].

Ревматические заболевания обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых сопутствующих хронических состояний, следствием которых нередко становятся смертельные катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы других крупных сосудов, острая и хроническая почечная недостаточность и др.) [3, 4].

Несмотря на то что РЗ включают более 80 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с ревматоидным артритом (РА), спондилоартритами, системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), а также с подагрой и остеоартрозом (ОА) [4, 5].

Ревматические заболевания встречаются у людей любого возраста, начиная с детского, но имеют четкую тенденцию к значительному, практически универсальному, накоплению по мере увеличения возраста заболевших. В Российской Федерации ежегодно впервые диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и СЗСТ [6].

Следует отметить, что в последние десятилетия по всему миру значительно возросли затраты на медицинскую помощь. Практически во всех странах расходы на здравоохранение растут быстрее, чем расходы в других секторах экономики. В этой связи актуальной проблемой представляется адекватное планирование распределения ресурсов на ближайшую и отдаленную перспективу [1, 3, 7]. Для этого необходимо располагать объективными сведениями об истинной распространенности заболеваний.

Для суждения об острых заболеваниях и состояниях (например, инфекционные болезни, травмы) в большинстве случаев достаточно одного статистического показателя – первичная заболеваемость (количество больных, которым в течение года был установлен соответствующий диагноз). Другая ситуация складывается при хронических заболеваниях, к которым относится большинство ревматических болезней. Для определения их значимости важно располагать сведениями не только о первичной заболеваемости, но и обо всех прежде диагностированных случаях. Однако хорошо известно, что статистические данные, предоставляемые медицинскими организациями, лишь частично отражают распространенность РЗ, так как значительная часть людей не обращаются за медицинской помощью вследствие ряда причин: слабо выраженной симптоматики либо, наоборот, общего тяжелого состояния, территориальной удаленности медицинских учреждений и др. [8, 9].

Таким образом, об истинной распространенности хронических неинфекционных заболеваний, включая ревматические, можно судить только по результатам широкомасштабных эпидемиологических исследований, основанных на непосредственных контактах (анкетирование, осмотр, целенаправленное обследование) с репрезентативными контингентами населения [10–13].

Для изучения медико-социального значения РЗ под руководством ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2011 г. было проведено масштабное эпидемиологическое исследование, одной из задач которого стало определение распространенности данной патологии на территории России.

Материал и методы

Эпидемиологическое исследование было основано на скринирующем анкетировании взрослых жителей России с последующим клиническим обследованием людей с суставными жалобами с целью определения частоты патологии суставов (более и припухания) на территории России и установления распространенности основных РЗ. Использовались специально разработанные анкеты.

Скринирующая анкета заполнялась на каждого взрослого жителя (в возрасте 18 лет и старше) из сформированной выборки, даже если он был «абсолютно» здоров. В анкету были включены вопросы, направленные на выявление людей с суставными жалобами. Во всех регионах

исследование выполнялось по единому протоколу, с единой стратегией отбора населения и использованием единых опросников.

В исследовании приняли участие 12 регионов Российской Федерации. В 10 регионах были проскринированы как горожане, так и жители села (Воронежская, Иркутская, Кемеровская, Свердловская, Тульская, Ульяновская области, Красноярский край, республики Ингушетия, Татарстан и Саха), а в двух (г. Иваново и г. Санкт-Петербург) – только городские жители. Перед проведением скрининга в соответствии с правилами эпидемиологических исследований предварительно был рассчитан необходимый объем выборки. Расчет проводился из имеющихся на тот момент данных по распространенности РА – 0,42%. Всего в регионах было роздано 87 800 анкет.

В результате проведенной работы всего было проскринировано 76 162 человека (ответаемость составила в среднем по центрам 86,7%). Средний возраст респондентов был $46,9 \pm 17,3$ года (от 18 до 90 лет). Преобладали женщины – 58%.

Для определения распространенности РЗ случайным методом из проанкетированных жителей, жалующихся на боли или припухание суставов, была отобрана группа для углубленного клинического обследования и уточнения характера имеющейся ревматической патологии. Всего ревматологами было осмотрено примерно 20% от общего числа имеющих суставные жалобы по данным анкетирования (4894 человека).

Диагностика заболеваний строилась на основании общепринятых классификационных критериев РЗ [14].

Расчет распространенности РА и других воспалительных РЗ (псориатического и реактивного артритов, анкилозирующего спондилита, подагры, СЗСТ) был проведен на подгруппе больных с жалобами на припухание суставов («артритами»), а ОА – на подгруппе с артралгиями.



Структура диагнозов после осмотра специалиста-ревматолога

Результаты

Боли и припухание в области суставов – артралгии и артриты – наблюдаются практически при всех РЗ и считаются наиболее часто встречающимися симптомами в практике ревматолога. Мы впервые в России получили данные об их распространенности. Оказалось, что на боли в суставах, в первую очередь коленных и тазобедренных, в течение жизни или в момент опроса жаловались 39,5% опрошенных, а припухание суставов отмечал в среднем каждый четвертый (26%) взрослый житель России (старше 18 лет). Из них с течением времени артралгии прошли только у 8%, артриты – у 7%, а у остальных (31,5 и 19% соответственно) они появились и сохраняются в течение последнего года или существуют дольше.

В результате обследования специалистами-ревматологами 4894 человек (в среднем 20% от всех имеющих суставные жалобы) (рисунок) РЗ были диагностированы у 76,3% (3735 человек), боли в нижней части спины отмечали 8% (391 человек). Остальные 497 (10,2%) человек имели суставные жалобы, не относящиеся к РЗ, а у 271 (5,5%) обследованного не было выявлено никакой патологии. Среди больных с установленными РЗ большинство имели диагноз ОА – 2635 человек (53,8% от общего числа осмотренных), у 170 (3,5%) больных был установлен диагноз РА, у 930 (19%) – других РЗ (спондилоартрит, подагра, СЗСТ и др.).

Для оценки правильности диагностики основных РЗ респондентам специально задавались вопросы о наличии у них установленного врачом диагноза РА или ОА. Обращает на себя внимание, что число отвергнутых диагнозов по РА превышало аналогичный показатель по ОА почти втрое (82% против 27%), что говорит о плохой диагностике данного заболевания. Если анализ данных по РА показал, что в первую очередь имела место гипердиагностика заболевания, то в отношении ОА наблюдалась следующая ситуация: врачи диагностировали ОА лишь в половине случаев (54%) от общего количества больных, выявленных с этим заболеванием на диагностическом этапе, но достоверность диагноза была значительно выше, чем при РА [15].

Точность постановки диагноза РА ревматологами амбулаторной сети составила 50%, а врачами других специальностей (в частности терапевтами) не более 5%. Как следствие, лишь в 39% случаев больные знали о своем диагнозе, а в большинстве наблюдений он был установлен впервые при длительности заболевания в среднем 3 года. Хорошо известно, что при поздней



Таблица 1. Абсолютное и относительное (на 100 тыс. населения) количество взрослых больных с различными ревматическими заболеваниями (по результатам эпидемиологического исследования в Российской Федерации)

| Нозология | Показатель | |
|--|-------------|-------------|
| | всего, тыс. | на 100 тыс. |
| Ревматоидный артрит | 671 | 610 |
| Остеоартроз | 14 300 | 13 000 |
| Анкилозирующий спондилит | 110 | 100 |
| Псориатический артрит | 407 | 370 |
| Реактивный артрит | 462 | 420 |
| Системные заболевания соединительной ткани | 121 | 110 |
| Подагра | 330 | 300 |

Таблица 2. Показатели относительной распространенности отдельных ревматических заболеваний (число больных на 100 тыс. населения)

| Нозология | Источник данных | |
|--|---|--|
| | статистика Минздрава России (2010 г.) [9] | эпидемиологическое исследование в Российской Федерации |
| Ревматоидный артрит | 247 | 610 |
| Остеоартроз | 2720 | 13 000 |
| Анкилозирующий спондилит | 28,1 | 100 |
| Системные заболевания соединительной ткани | 36 | 110 |

диагностике РА примерно 90% пациентов теряют трудоспособность, треть становятся инвалидами. По современным представлениям, целью фармакотерапии РА [1, 14] считается достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии, и лечение должно начинаться как можно раньше, желательно в течение первых 6 месяцев от начала болезни.

На основании результатов скринирующего анкетирования 76 162 взрослых жителей России и данных последующего осмотра на диагностическом этапе 4894 человек из числа ответивших положительно на вопрос о наличии у них суставных жалоб, где основная роль была отведена специалисту-ревматологу, была установлена распространенность основных РЗ на территории Российской Федерации.

В нозологической структуре РЗ первое место принадлежало ОА коленных и/или тазобедренных суставов, их распространенность в пересчете на всех жителей России 18 лет и старше составила 13%. Распространенность РА оказалась равной

0,61%, анкилозирующего спондилита – 0,1%, псориатического артрита – 0,37%, реактивного артрита – 0,42%, подагры – 0,3%, СЗСТ (системная красная волчанка, системная склеродермия, дермато/полимиозит, синдром Шегрена, системные васкулиты и др.) – 0,11%.

Экстраполяция этих данных на взрослое население России (численность которого колеблется в пределах 110 млн) позволила получить результаты, отображенные в табл. 1.

Традиционно суждение о медико-социальной значимости заболевания/заболеваний основывается прежде всего на официальных цифрах их распространенности, представляемых в ежегодных статистических отчетах Минздрава России «Заболеваемость населения России» [8]. В табл. 2 приведены показатели относительной распространенности (на 100 тыс. взрослого населения) отдельных нозологических форм РЗ по данным официальной статистики и эпидемиологического исследования. Оказалось, что по официальной статистике Минздрава России в 2010 г.

было зарегистрировано больных РА в 2,5 раза, ОА – почти в 5 раз, анкилозирующим спондилитом – в 3,5 раза, СЗСТ – в 3 раза меньше, чем было получено в результате эпидемиологического исследования. Проведенное сопоставление продемонстрировало недоучет РЗ и неполноту отчетственных официальных статистических сводок, которые способны дать лишь общие представления о распространенности этой патологии по данным обращаемости в государственные медицинские организации и тенденциях в изменении статистических показателей во времени.

Обсуждение

Представленные результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о масштабности проблемы патологии суставов для страны.

Обращает на себя внимание, что величины распространенности отдельных РЗ, полученные в ходе современного исследования, заметно выше, чем те, которые были определены крупномасштабным исследованием, проведенным на территории бывшего СССР в конце 70-х гг. прошлого столетия [16]. Так, распространенность РА составила 610 и 420 больных на 100 тыс. взрослого населения, анкилозирующего спондилита – 100 и 50, ОА – 13 000 и 6 430, подагры – 300 и 100 соответственно.

С одной стороны, столь выраженное увеличение показателей установленной распространенности отдельных РЗ может отражать глобальный тренд нарастания болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в популяции (особенно заметный для таких заболеваний, как ОА и подагра). С другой стороны, выявленная динамика может быть связана с рядом субъективных факторов, как то: совершенствование методик проведения эпидемиологических исследований, широкое использование унифицированных, часто вновь пересмотренных или созданных международных диагностических критериев РЗ, повышение технической вооруженности и диагностических возможностей ревматологии и др. В целом факт 1,5–3-кратного роста эпидемиологически установленной распространенности названных РЗ, произошедшего в России за последние 25–30 лет, можно считать бесспорным.

Результаты нашего эпидемиологического исследования сравнимы с данными зарубежных работ, проведенных за последнее десятилетие [1, 12, 13]. В мире распространенность РА варьирует от 0,3 до 1,2%. В большинстве стран Европы – во Франции, Италии, Норвегии, Чехии, Греции – распространенность РА на сегодняшний момент

не превышает 0,5–0,68% [12, 17, 18]. В Китае этот показатель составил 0,55% [13].

Вместе с тем при определении распространенности ОА в разных странах имеются потенциальные основы для различий [19, 20]. При анализе работ необходимо определиться, какая локализация ОА регистрируется и какие критерии диагностики применяются (клинически, рентгенологически или симптоматически определенного ОА). В частности, популяционная распространенность рентгенологического ОА тазобедренных суставов среди людей 45 лет и старше достигает 27%, тогда как симптоматический ОА (клинические симптомы ОА в сочетании с наличием рентгенологических признаков ОА тех же суставов) определяется в 3 раза реже (9,2%).

Составление суждения о распространенности заболеваний, относящихся к группе спондилоартритов, затрудняется наличием весьма значительного числа (до 40%) так называемых недифференцированных спондилоартритов. Учет или, наоборот, неучет последних, естественно, заметно отражается на показателях общей распространенности спондилоартритов в целом. Значение имеет также интерпретация рентгенологических проявлений сакроилеита и его стадии, как и отсутствие корреляции между выраженностью воспалительной боли в спине и стадией сакроилеита [9].

Не вполне корректным следует признать сопоставление показателей распространенности болезней, входящих в группу СЗСТ, полученных в ходе международных и отечественного эпидемиологического исследования. Во-первых, мы не уверены в том, что только суставные жалобы, регистрируемые на скрининговом этапе эпидемиологического исследования в России, действительно позволили выявить всех больных с СЗСТ, например, с системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, системными васкулитами и др. Во-вторых, как известно, в ряде стран в медицинских учреждениях основное внимание уделяется системной красной волчанке, меньше – системной склеродермии и совсем недостаточно – синдрому Шегрена, ревматической полимиалгии и другим, еще более редким, СЗСТ. Соответственно, диагностика нацелена именно на первые две наиболее ярко манифестирующие болезни. Их в основном и регистрируют в статистических отчетных формах, выявляют при эпидемиологическом исследовании, а остальные остаются «вне поля зрения». Этим можно частично объяснить различия в показателях распространенности СЗСТ в разных популяциях, варьирующие от 0,09 до 2,25% [21].



Проведение масштабного эпидемиологического исследования распространенности РЗ в популяции методом анкетирования населения с последующим осмотром и, при необходимости, обследованием специалистом-ревматологом выделенных контингентов показало существенное занижение уровня распространенности среди жителей России РЗ, регистрируемых на основании обращаемости пациентов в государственные медицинские организации. Это не в последнюю очередь связано с низким уровнем обращаемости за медицинской помощью, что, в свою очередь, во многом обусловлено значительной отдаленностью мест проживания от специализированных центров. Кроме того, к серьезным дефектам диагностики и регистрации РЗ неизбежно приводит недостаточный уровень подготовки врачей первичного звена в области ревматологии.

Отмеченный за последние годы рост обращаемости к терапевтам по поводу РЗ на 40–42%, а также дефицит в амбулаторном звене специалистов-ревматологов подтверждает актуальность подготовки квалифицированных кадров среди ревматологов и врачей первичного звена. Научный и прикладной междисциплинарный потенциал РЗ предполагает использовать не только современный опыт клиницистов-ревматологов, но и достижения и методы лечения, предназначенные для улучшения исходов терапии в других специальностях и многих отраслях медицины.

Междисциплинарное взаимодействие позволит оптимизировать расходы на ревматологическую службу в краткосрочной и долгосрочной перспективе и улучшить качество оказания медицинской помощи населению с позиции как больного, так и государства [1, 21].

Заключение

Научные разработки последних лет в области диагностики, лечения и реабилитации основных РЗ на ранних стадиях (концепция T2T), развитие регистров основных РЗ, изучение проблемы коморбидности в ревматологии, создание современных классификационных и диагностических критериев, положенных в основу клинических рекомендаций (протоколов лечения), создали предпосылки для комплексных изменений в организации ревматологической службы. Наряду с этим данные, полученные в ходе масштабного эпидемиологического исследования РЗ, показали необходимость создания комплексных междисциплинарных научных и образовательных программ совместно с главными внештатными специалистами Минздрава России и профессиональными организациями с дальнейшей разработкой и внедрением междисциплинарных клинических рекомендаций (протоколов лечения) в систему реальной клинической практики и амбулаторной помощи. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 339–43. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
- Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(12):1056–61. doi: 10.1136/jech.2006.047308.
- Badley EM. Rheumatic diseases: the unnoticed elephant in the room. *J Rheumatol*. 2008;35(1): 6–7.
- Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.
- Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L; EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(4):312–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004.
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7.
- Badley EM. Enhancing the conceptual clarity of the activity and participation components of the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Soc Sci Med*. 2008;66(11): 2335–45. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.01.026.
- Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрдес ШФ. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):5–10.
- Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4–13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
- Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, Pego-Reigosa JM, Narváez J, Quilis Martí N, Cortés Verdú R, Antón-Pagés F, Quevedo Vila V, Garrido Courel L, Del Amo NDV, Paniagua Zudaire I, Añez Sturchio G, Medina Varo F, Ruiz Tudela MDM, Romero Pérez A, Ballina J, Brandy García A, Fábregas Canales D, Font Gayá T, Bordoy Ferrer C, González Álvarez B, Casas Hernández L, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, Martínez Dubois C, Sánchez-Fernández SÁ, Rojas Vargas LM, García Morales PV, Olivé A, Rubio Muñoz P, Larrosa M, Navarro Ricos N, Graell Martín E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, Rojas Herrera S, Pons Dolset J, Polo Ostariz MÁ, Ruiz-Alejos Garrido S, Macía Villa C, Cruz Valenciano A, González Gómez ML, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ, Mayor González M,



- Atxotegi Sáenz de Buruaga J, Urionagüena Onaindia I, Blanco Cáceres BA, Díaz-González F, Bustabad S. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2017. pii: S1699-258X(17)30168-7. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
11. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15–25. doi: 10.1002/art.23177.
12. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolia Z, Tavaniotou E, Georgountzos A, Krachtis P; ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece – the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1549–54. doi: 10.1093/rheumatology/kei140.
13. Dai SM, Han XH, Zhao DB, Shi YQ, Liu Y, Meng JM. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2245–51.
14. Насонов ЕЛ, ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с.
15. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ, Иванова ОН, Лесняк ОМ, Меньшикова ЛВ, Петрачкова ТН, Эрдес ШФ. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(1):11–7. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
16. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина; 1988. 240 с.
17. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88–95. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.88.
18. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5):499–507.
19. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
20. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1021–7. doi: 10.1093/aje/kwf141.
21. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010;15(6):165–6. doi: 10.1136/ebm1154.
1. Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: from scientific achievements to practical healthcare. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339–43. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
2. Perruccio AV, Power JD, Badley EM. The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(12):1056–61. doi: 10.1136/jech.2006.047308.
3. Badley EM. Rheumatic diseases: the unnoticed elephant in the room. *J Rheumatol*. 2008;35(1):6–7.
4. Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–5. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365.
5. Loza E, Jover JA, Rodriguez L, Carmona L; EPISER Study Group. Multimorbidity: prevalence, effect on quality of life and daily functioning, and variation of this effect when one condition is a rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(4):312–9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.004.
6. Balabanova RM, Erdes SF. Rheumatic diseases in the adult population in federal districts of Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):5–7. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2014-5-7.
7. Badley EM. Enhancing the conceptual clarity of the activity and participation components of the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Soc Sci Med*. 2008;66(11):2335–45. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.01.026.
8. Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Statistics on rheumatic conditions in the Russian Federation in early 2000es. *Terapevticheskij arkhiv*. 2009;81(6):5–10. Russian.
9. Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4–13. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529.
10. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, Pego-Reigosa JM, Narváez J, Quilis Martí N, Cortés Verdú R, Antón-Pagés F, Quevedo Vila V, Garrido Courel L, Del Amo NDV, Paniagua Zudaire I, Añez Sturchio G, Medina Varo F, Ruiz Tudela MDM, Romero Pérez A, Ballina J, Brandy García A, Fábregas Canales D, Font Gayá T, Bordoy Ferrer C, González Álvarez B, Casas Hernández L, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, Martínez Dubois C, Sánchez-Fernández SÁ, Rojas Vargas LM, García Morales PV, Olivé A, Rubio Muñoz P, Larrosa M, Navarro Ricos N, Graell Martín E, Chamizo E, Chaves Chaparro L, Rojas Herrera S, Pons Dolset J, Polo Ostariz MÁ, Ruiz-Alejos Garrido S, Macía Villa C, Cruz Valenciano A, González Gómez ML, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ, Mayor González M, Atxotegi Sáenz de Buruaga J, Urionagüena Onaindia I, Blanco Cáceres BA, Díaz-González F, Bustabad S. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2017. pii: S1699-258X(17)30168-7. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
11. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JH; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):15–25. doi: 10.1002/art.23177.
12. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Kaskani E, Nikolia Z, Tavaniotou E, Georgountzos A, Krachtis P; ESORDIG Study Group. Prevalence and management of rheumatoid



- arthritis in the general population of Greece – the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(12):1549–54. doi: 10.1093/rheumatology/ke1140.
13. Dai SM, Han XH, Zhao DB, Shi YQ, Liu Y, Meng JM. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2245–51.
 14. Nasonov EL, editor. *Rheumatology. Russian Clinical Recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. Russian.
 15. Galushko EA, Bolshakova TY, Vinogradova IB, Ivanova ON, Lesnyak OM, Menshikova LV, Petrachkova TN, Erdes SF. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–7. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
 16. Benevolenskaya LI, Brzhezovskiy MM. *Epidemiology of rheumatic diseases*. Moscow: Meditsina; 1988. 240 p. Russian.
 17. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88–95. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.88.
 18. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcatova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5):499–507.
 19. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26–35. doi: 10.1002/art.23176.
 20. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(11):1021–7. doi: 10.1093/aje/kwf141.
 21. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010;15(6):165–6. doi: 10.1136/ebm1154.

Prevalence of rheumatic diseases in Russia

E.A. Galushko¹ • E.L. Nasonov¹

Aim: To estimate the prevalence of the rheumatic diseases in an epidemiological study. **Materials and methods:** During a questionnaire survey among 76 162 adult individuals in 12 regions of the Russian Federation, those with complaints of joint pain and swelling were selected and a group (n=4894) was formed at random for subsequent clinical assessment by rheumatologists to identify main rheumatic diseases. In all regions, the study was conducted according to the unified protocol, with the unified strategy of the population selection and the use of unified questionnaires. Diagnoses were made based on widely adopted classification criteria for rheumatic diseases. **Results:** For the first time in Russia it was found that among adult Russian population, the life-time prevalence of joint pain (mostly knee and hip) was 39.5%, whereas that of joint swelling amounted to 26%. From those, arthralgias eventually disappear in 8% and arthritis, in 7%. Among all rheumatic clinical entities, knee and/or hip osteoarthritis ranks the first, with its prevalence calculated to all adult population of Russia above 18 years of age being 13%. The prevalence of rheumatoid arthritis was 0.61%, of ankylosing spondylitis, 0.1%, psoriatic arthritis, 0.37%, reactive arthritis, 0.42%, gout, 0.3%, and of systemic connective tissue disorders

(systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, dermatomyositis/polymyositis, Sjogren's syndrome, systemic vasculitis, etc), 0.11%. **Conclusion:** The true prevalence of the rheumatic diseases found in the epidemiological study was higher than the data of the official statistics as follows: 2.5-fold for rheumatoid arthritis, 5-fold for osteoarthritis, 3.5-fold for spondyloarthritis and 3-fold for systemic connective tissue disorders. The results obtained showed an underestimation of the rheumatic diseases and incomplete data in the country statistics. This might be related to low referral levels for medical care due to significant distances of the vast regional areas from the specialized centers, as well as with insufficient qualification of primary care physicians in the field of rheumatology. All together, this leads to inevitable and serious misdiagnoses and low registration of the rheumatic diseases.

Key words: prevalence, rheumatic diseases, epidemiology, questionnaire survey

For citation: Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.

Received 14 January 2018; accepted 4 February 2018

Elena A. Galushko – MD, PhD, Head of the Training Methodology Department and the Center of Information Technologies¹

✉ 34A Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 614 44 90. E-mail: egalushko@mail.ru

Evgeny L. Nasonov – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of Scientific Research¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста

Бордин Д.С.^{1,2} • Плавник Р.Г.³ • Невмержицкий В.И.⁴ • Буторова Л.И.⁵ • Абдулхаков Р.А.⁶ • Абдулхаков С.Р.^{6,7} • Войнован И.Н.¹ • Эмбутникс Ю.В.¹

Бордин Дмитрий Станиславович – д-р мед. наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта¹, профессор кафедры общеврачебной практики (семейной медицины)²

✉ 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 304 95 51.

E-mail: d.bordin@mknrc.ru

Плавник Роман Генрихович – канд. мед. наук, доцент кафедры телемедицины и информатизации здравоохранения, руководитель лаборатории стабильно-изотопной диагностики³

Невмержицкий Василий Иванович – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры прикладной физики⁴

Буторова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета⁵

Абдулхаков Рустам Аббасович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии⁶

Абдулхаков Сайяр Рустамович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики⁶; ст. науч. сотр. OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии, доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии⁷

Войнован Ирина Николаевна – врач-гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹

Эмбутникс Юлия Викторовна – д-р мед. наук, заведующая отделением патологии верхних отделов пищеварительного тракта¹

Актуальность обусловлена, с одной стороны, недостатком данных о распространенности в России *Helicobacter pylori* (НР), ассоциированного с риском развития язвенной болезни и рака желудка, и, с другой стороны, несоблюдением врачами рекомендаций экспертов по диагностике этой инфекции и проведению эрадикационной терапии. **Цель** – изучение распространенности НР у медицинских работников и их готовности пройти эрадикационную терапию. **Материал и методы.** Обследованы 315 медицинских работников (61 мужчина и 254 женщины) в возрасте от 18 до 76 лет, в том числе в Москве – 221, в Казани – 94. Для определения инфицированности НР всем респондентам выполнен ¹³C-уреазный дыхательный тест с тест-набором «ХЕЛИКАРБ» по «четырёхточечной» методике. Все участники заполнили анкеты, на основании анализа которых оценивалось влияние социальных и профессиональных факторов на распространенность НР. **Результаты.** НР выявлен у 54,9% обследованных: 45,9% мужчин и 57,1% женщин. Частота выявления НР в Москве существенно ниже (49,8%), чем в Казани (67%). Доля инфицированных НР нарастала с возрастом: с 41,8% у лиц в возрасте до 25 лет до 76,9% в возрасте старше 60 лет. НР-позитивными были 60,2% состоящих в браке и 49% – не состоящих. В группе обследованных врачей наибольшая

доля инфицированных наблюдалась среди эндоскопистов (61,5%) и терапевтов (60,9%). Лишь 61,4% НР-позитивных медицинских работников выразили готовность к проведению эрадикационной терапии. **Заключение.** Проведенное исследование выявило высокую распространенность НР у медработников, нарастающую с возрастом. Предположительно, это связано с гигиеническими условиями в детском возрасте каждого поколения, однако нельзя исключить возможность заражения в ходе профессиональной деятельности.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эпидемиология, инфицированность медицинских работников, ¹³C-уреазный дыхательный тест, тест-набор «ХЕЛИКАРБ»

Для цитирования: Бордин ДС, Плавник РГ, Невмержицкий ВИ, Буторова ЛИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Войнован ИН, Эмбутникс ЮВ. Распространенность *Helicobacter pylori* среди медицинских работников Москвы и Казани по данным ¹³C-уреазного дыхательного теста. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):40–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.

Поступила 10.01.2018;

принята к публикации 06.03.2018

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

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

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁴ ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»; 117303, г. Москва, ул. Керченская, 1А/1, Российская Федерация

⁵ ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

⁷ ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация



Н*elicobacter pylori* (НР) – патоген, передающийся от человека к человеку и вызывающий хронический активный гастрит у всех зараженных. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или MALT-лимфоме желудка. Эрадикация НР излечивает гастрит и может предотвратить развитие этих долгосрочных осложнений или рецидивов болезни. Именно поэтому НР считается инфекционным заболеванием, независимо от симптомов и стадии заболевания [1, 2].

Открытие НР привело к принципиальному изменению течения язвенной болезни, ранее тяжелого рецидивирующего заболевания [3]. После успешного устранения инфекции в большинстве случаев удалось по сути добиться ее излечения. Так, в Москве к 2016 г. по сравнению с 1994 г. отмечено драматическое снижение заболеваемости язвенной болезнью на 77% (со 167 до 38,6 на 100 тыс. населения) и распространенности этого заболевания на 64% (с 1992 до 717,9 на 100 тыс. населения). В настоящее время значительный интерес вызывает эрадикация НР в качестве стратегии ликвидации рака желудка [4]. В ряде стран распространенность НР снижается в связи с повышением уровня жизни [5]. Во многом благодаря этому в Западной Европе, США и Японии отмечается значительное снижение заболеваемости раком желудка и язвенной болезнью [6]. Распространенность НР остается высокой в большинстве развивающихся стран, а также в отдельных коренных популяциях развитых стран, и обычно связана с социально-экономическим статусом и уровнем гигиены [7].

Последние международные и отечественные консенсусы рекомендуют проведение эрадикационной терапии у всех инфицированных [1, 2, 8], поэтому крайне актуальной представляется информация о текущей распространенности НР.

Значительной проблемой остается несоблюдение врачами рекомендаций экспертов [9]. По данным наблюдательного многоцентрового проспективного исследования «Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*», подходы к диагностике и лечению НР в России далеки от оптимальных. Особо следует отметить следующий факт: 80% практических врачей не назначали повторный курс эрадикации НР в случае неудачи терапии первой линии [10]. Одной из причин этого следует признать недостаточный уровень профессиональных знаний.

Целью данного исследования была оценка распространенности НР у медицинских работников

и их готовности пройти эрадикационную терапию в случае выявления инфекции.

Материал и методы

Исследование выполнено в двух городах Российской Федерации – Москве и Казани. В исследование включены 315 медицинских работников (61 мужчина и 254 женщины) в возрасте от 18 до 76 лет. В Москве обследован 221 человек, в Казани – 94.

Все участники исследования были медицинскими работниками (студенты медицинского университета, врачи, медицинские сестры, лаборанты, фармацевты, младший медицинский персонал) или работали в медицинских организациях на должностях, не связанных с контактами с пациентами (управленцы, менеджеры, экономисты и бухгалтеры и т.п.). По возможности обследовались все сотрудники подразделения медицинской организации или студенты группы, независимо от наличия «гастроэнтерологических» жалоб и анамнеза.

В течение как минимум 4 недель до начала исследования участники не принимали антибиотики (по любому поводу), препараты висмута, в течение 2 недель не принимали ингибиторы протонной помпы и не проходили эзофагогастродуоденоскопию в течение суток перед исследованием.

Все обследованные подписали информированное добровольное согласие на обследование и заполнили анкету, включавшую следующие пункты: пол, возраст, семейное положение, условия проживания, медицинская специальность, стаж работы, наличие гастроэнтерологической патологии (язва, рак желудка) у ближайших родственников, наличие и частота «гастроэнтерологических жалоб» в анамнезе, сопутствующие заболевания, обследование на НР и эрадикационная терапия в анамнезе, а также вопрос о желании пройти курс эрадикации в случае выявления НР.

Всем обследованным выполнен ^{13}C -уреазный дыхательный тест (^{13}C -УДТ). Использовался тест-набор «ХЕЛИКАРБ» [11] с ^{13}C -карбамидом 99% обогащения производства российской компании ООО «ИЗОКАРБ» (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2016/3773 от 29.02.2016). ^{13}C -УДТ проводился по следующей методике. Утром натощак испытуемые выпивали адьювант – 200 мл апельсинового сока. Через 5–10 минут после принятия сока осуществлялся выдох «базовой» пробы воздуха в одноразовый герметичный пакет емкостью 150–170 мл из тест-набора «ХЕЛИКАРБ». Сразу после выдоха



«базовой» пробы испытуемые выпивали 50 мг ^{13}C -мочевины, разведенной непосредственно перед применением в 50 мл питьевой воды. После приема ^{13}C -мочевины испытуемые 30 минут находились в статичном спокойном состоянии. Через 10, 20 и 30 минут после приема препарата осуществлялся выдох «диагностических» проб воздуха в одноразовые пакеты аналогично «базовой» пробе. Взятие проб через 10 и 20 минут, в отличие от стандартной методики (только через 30 минут), связано с необходимостью исключить вероятность потери «положительных» результатов у «быстрых метаболайзеров». Все пробы выдыхаемого воздуха исследовались на изотопное соотношение $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ на инфракрасном спектрометре IRIS.Dos производства компании «Kibion», Швеция (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСЗ 2008/03312 от 02.06.2016). Определялась DOB (δ) $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ в «диагностических» пробах по отношению к «базовой» и выражалась в промилле (‰).

Результаты ^{13}C -УДТ, полученные с применением инфракрасной спектрометрии, оценивались по количественной характеристике: «отрицательный» (δ менее 4‰) или «положительный» (δ 4‰ или более).

Анализ данных. Выполнялся расчет абсолютных (в количестве случаев) и относительных (в процентах) величин частоты выявления НР и влияния на нее социальных (пол, возраст, семейное положение, место проживания), профессиональных (медицинская специальность, стаж работы), наследственных (гастроэнтерологическая патология у ближайших родственников) факторов, а также наличия или отсутствия жалоб гастроэнтерологического характера. Проведен корреляционный анализ и статистическая обработка, в том числе с расчетом критерия «хи-квадрат Пирсона» (χ^2) с уровнем значимости 0,05 в программе Statistica. При $p=0,05$ (вероятность ошибки 5%) «пороговое» значение критерия составляет 4,396.

Для выполнения расчетов все медицинские работники были разделены на 4 категории: 1) студенты-медики, 2) врачи, 3) средний и младший медицинский персонал и 4) управленцы (бухгалтеры, экономисты, менеджеры), работающие в медицинских организациях, но не имеющие контактов с пациентами. В свою очередь, врачи разделены на следующие категории: терапевты, гастроэнтерологи, эндоскописты, стоматологи, врачи клинко-диагностической лаборатории, узкие специалисты терапевтического профиля, хирурги и врачи-управленцы.

Результаты

Среди 315 обследованных у 266 (53 мужчины и 213 женщин) диагностика и лечение НР ранее не проводились, у 49 (8 мужчин и 41 женщина) НР выявлялся ранее. Эрадикация проводилась только у 31 (6 мужчин и 25 женщин) из них – в 63,3% (75% у мужчин и 61% у женщин). ^{13}C -УДТ был положительный у 55,6% ранее не леченных и у 48,4% получавших эрадикационную терапию (табл. 1). В целом НР-позитивными оказались 54,9% обследованных: 45,9% мужчин

Таблица 1. Результаты ^{13}C -уреазного дыхательного теста у обследованных, ранее не леченных и с эрадикационной терапией в анамнезе

| Группа | Обследовано, n | Положительный, n (%) |
|-----------------------|----------------|----------------------|
| Ранее не лечились | 284 | 158 (55,6) |
| Эрадикация в анамнезе | 31 | 15 (48,4) |
| Всего | 315 | 173 (54,9) |

Таблица 2. Результаты ^{13}C -уреазного дыхательного теста в зависимости от возраста обследованных

| Возраст, годы | Обследовано, n | Положительный, n (%) |
|---------------|----------------|----------------------|
| До 25 | 67 | 28 (41,8) |
| 26–40 | 121 | 63 (52,1) |
| 41–60 | 111 | 72 (64,9) |
| Более 60 | 13 | 10 (76,9) |
| Всего | 312 | 173 (55,5) |

Таблица 3. Результаты ^{13}C -уреазного дыхательного теста в зависимости от профессионального статуса обследованных

| Профессия/статус | Средний возраст, годы ($\pm\sigma$) | Обследовано, n | Положительный, n (%) |
|---|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Студенты-медики | 22,39 \pm 1,93 | 49 | 17 (34,7) |
| Врачи | 39,9 \pm 11,8 | 138 | 74 (53,6) $\chi^2 = 5,19^*$ |
| Средний и младший медперсонал | 41,48 \pm 11,65 | 87 | 57 (65,5) $\chi^2 = 12,01^*$ |
| Управленцы (менеджеры, экономисты и т.п.) | 42,51 \pm 11,69 | 41 | 25 (61) $\chi^2 = 6,19^*$ |
| Всего | 37,68 \pm 13 | 315 | 173 (54,9) |

*Отличие статистически значимо по отношению к показателю у студентов-медиков

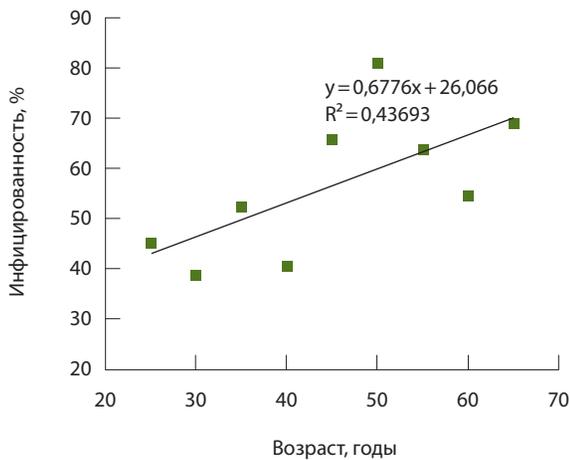


Рис. 1. Корреляционная связь позитивного *Helicobacter pylori*-статуса и возраста (дискретность 5 лет)

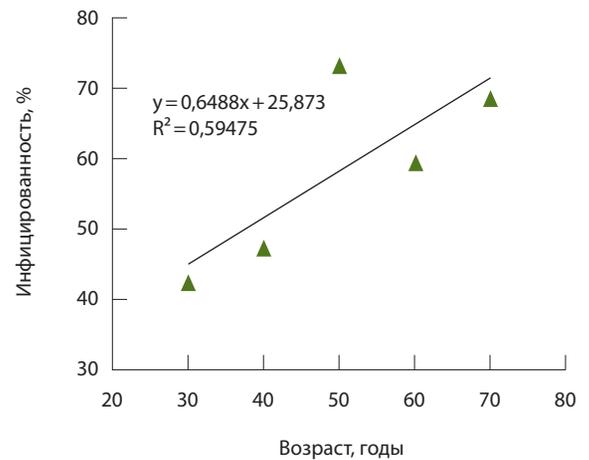


Рис. 2. Корреляционная связь позитивного *Helicobacter pylori*-статуса и возраста (дискретность 10 лет)

и 57,1% женщин ($\chi^2 = 2,49$; статистически значимой разницы нет). Частота выявления НР в Москве составила 49,8%, в Казани – 67% ($\chi^2 = 7,92$; разница статистически значима).

Данные о возрасте были доступны у 312 обследованных, о семейном положении – у 310. Доля инфицированных НР нарастала с возрастом с 41,8% у людей до 25 лет до 76,9% в возрасте более 60 лет (табл. 2). Зависимость уровня инфицированности от возраста характеризуется близким к линейному росту с темпом нарастания $\sim 0,7\%$ в год. Данная тенденция проявляется как при дискретности выборки 5 лет (рис. 1), так и при дискретности выборки 10 лет (рис. 2), причем при обоих вариантах расчетов темпы нарастания практически идентичны. НР-позитивными были 60,2% состоящих в браке и 49% – не состоящих.

При анализе профессионального статуса (табл. 3) отмечен наименьший уровень инфицированности у студентов (34,7%), наибольший – среди среднего и младшего медперсонала (65,5%). У врачей НР был выявлен в 53,6% (табл. 4): реже у врачей клинико-диагностической лаборатории (40%) и гастроэнтерологов (47,6%), чаще – у терапевтов (60,9%) и эндоскопистов (61,5%). Разница в инфицированности между студентами-медиками и остальными группами была статистически значима, что во многом связано с возрастными различиями групп. Для подтверждения этого заключения был проведен субанализ распространенности НР в группе студентов и молодых врачей (табл. 5).

НР был выявлен у 56% обследованных с симптомами диспепсии и у 48,6% без симптомов (табл. 6). НР-позитивными были 51,5% участников исследования с отягощенным семейным

анамнезом по язве желудка и 67,7% – по раку желудка.

Пятидесяти семи инфицированным НР медицинским работникам был задан вопрос о готовности пройти эрадикацию, при этом лишь 35 (61,4%) из них были намерены лечиться.

Обсуждение

Проведено исследование распространенности НР у медицинских работников с использованием ^{13}C -УДТ, в котором приняли участие 315 человек. Инфекция была выявлена у 54,9% обследованных: 45,9% мужчин и 57,1% женщин. Дизайн предусматривал максимально полное включение сотрудников подразделений или студентов из группы, поэтому полученные данные могут приближаться к эпидемиологическим.

Частота выявления НР в Москве составила 49,8%, в Казани – 67%. В качестве одной из возможных причин этого значимого отличия могут рассматриваться социально-бытовые условия. Оказалось, что в Москве 28,5% обследованных проживают в семьях из 4 и более человек на одной жилплощади, тогда как в Казани этот показатель составил 42,6% ($\chi^2 = 5,91$; разница статистически значима). Нами было отмечено, что в Казани у проживающих в семьях по 4 и более человек НР-позитивны 70% обследованных, а у проживающих в семьях до 3 человек – 64,8% ($\chi^2 = 0,28$; разница статистически не значима). Вместе с тем мы не можем исключить и другие факторы, в частности, влияние разных методов обработки питьевой воды, этнические особенности, однако эти факторы нами не исследовались.

**Таблица 4.** Результаты ¹³C-уреазного дыхательного теста в зависимости от врачебной специальности обследованных

| Специальность | Средний возраст, годы (± σ) | Обследовано, n | Положительный тест, n (%) |
|--|-----------------------------|----------------|-------------------------------------|
| Терапевты | 37,48 ± 12,68 | 23 | 14 (60,9) χ ² = 1,86* |
| Гастроэнтерологи | 41,9 ± 9,55 | 21 | 10 (47,6) χ ² = 0,24* |
| Узкие специалисты терапевтического профиля | 40,73 ± 11,61 | 16 | 9 (56,3) χ ² = 0,94* |
| Хирурги | 40,91 ± 14,14 | 11 | 6 (54,5) χ ² = 0,61* |
| Врачи клиничко-диагностической лаборатории | 42 ± 12,91 | 20 | 8 (40) |
| Эндоскописты | 35,69 ± 8,28 | 13 | 8 (61,5) χ ² = 1,46* |
| Стоматологи | 38,77 ± 14,97 | 13 | 7 (53,8) χ ² = 0,61* |
| Врачи-управленцы | 41,42 ± 11,22 | 21 | 12 (57,1) χ ² = 1,2* |
| Всего | 39,9 ± 11,8 | 138 | 74 (53,6) |

* По отношению к наименьшей инфицированности в группе врачей клиничко-диагностической лаборатории. Разница статистически не значима (связано с малой выборкой)

Таблица 5. Результаты ¹³C-уреазного дыхательного теста у студентов-медиков и молодых врачей

| Группа | Обследовано, n | Положительный тест, n (%) |
|--|----------------|---------------------------|
| Студенты-медики (18–28 лет) | 49 | 17 (34,7) |
| Молодые врачи (23–30 лет) | 39 | 18 (46,2) |
| χ ² = 1,19, различия статистически не значимы | | |

Таблица 6. Результаты ¹³C-уреазного дыхательного теста в зависимости от наличия жалоб

| Жалобы | Обследовано, n | Положительный тест, n (%) |
|--------------------|----------------|---------------------------|
| Симптомы диспепсии | 241 | 135 (56) |
| Нет жалоб | 74 | 38 (48,6) |
| Всего | 315 | 173 (54,9) |

Для проведения исследований по распространенности НР рекомендованы неинвазивные тесты. Среди методов, применяемых в эпидемиологических исследованиях, наиболее распространены серологический (антитела к НР класса IgG) и ¹³C/¹⁴C-УДТ, значительно реже

используется определение антигена НР в кале. Маастрихтский консенсус характеризует ¹³C/¹⁴C-УДТ как наиболее изученный и рекомендуемый неинвазивный метод диагностики в рамках стратегии «тестируй-и-лечи» [2]. Проведенная Н.В. Захаровой и соавт. оценка сопоставимости результатов 5 диагностических тестов на наличие НР показала преимущества ¹³C-УДТ [12]. Он получил широкое распространение, поскольку обладает высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (93%) [13].

Эпидемиологические исследования в России немногочисленны, но все они выявляют высокую распространенность НР. Два исследования, проведенных в Москве, демонстрируют, что инфицировано от 60,7% [14] до 88% [15] населения. В первом исследовании использовался ¹³C-УДТ, в нем приняли участие 300 респондентов эпидемиологического исследования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [14]. Во втором представлены данные 863 работающих жителей Москвы, проходивших диспансеризацию. Диагностика НР проводилась с помощью серологического теста. Доля инфицированных нарастала с возрастом с 78% в возрасте до 30 лет до 97% у людей старше 60 лет. Факторами риска инфицирования были возраст, недостаточное образование, плохие жилищные условия



(проживание в общежитии или в коммунальной квартире), отсутствие канализации, контакт со сточными водами. Интересно, что CagA-антиген был обнаружен у 81% инфицированных [15]. В Санкт-Петербурге распространенность НР составила 63,6% [16], в Восточной Сибири – около 90% [17]. У коренных жителей Сибири (эвены, эвенки) доля инфицированных НР достигла 92,2% [18]. Исследования, проведенные в Новосибирске, не выявили динамики распространенности за 10-летний период наблюдения: в 1995 г. инфекция была выявлена у 86,8% обследованных, в 2005 г. – у 87,5% [19]. Однако представленные в 2015 г. данные свидетельствуют о снижении распространенности НР в Новосибирске до 70,8% в возрастной группе 25–64 года, при этом она была существенно ниже у подростков (55,4%) и у детей 5–14 лет (43%) [20]. В нашем исследовании также наблюдалось нарастание доли инфицированных с возрастом: с 41,8% у людей в возрасте до 25 лет до 76,9% в возрасте более 60 лет с темпом прироста ~0,7% в год.

Опубликованный в 2017 г. крупный мета-анализ распространенности НР в мире [7] показал, что в России она оценивается на уровне 78,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 67,1–89,9%). Данный показатель превышает таковой в регионах с наибольшей распространенностью НР, которыми названы Африка (70,1%, 95% ДИ 62,6–77,6%), Южная Америка (69,4%, 95% ДИ 63,9–74,9%) и Западная Азия (66,6%, 95% ДИ 56,1–77%). Регионами с самой низкой распространенностью НР оказались Океания (24,4%, 95% ДИ 18,5–30,4%), Западная Европа (34,3%, 95% ДИ 31,3–37,2%) и Северная Америка (37,1%, 95% ДИ 32,3–41,9%).

Было отмечено, что распространенность НР у коренного населения США и Австралии значительно выше, чем в популяции в целом. Так, в США общая оценка распространенности НР у населения составила 35,6% (95% ДИ 30–41,1%), у коренного населения Аляски – 74,8% (95% ДИ 72,9–76,7%). В Австралии при общей распространенности НР 24,6% (95% ДИ 17,2–32,1%) у коренного населения в сельской западной Австралии она была 76% (95% ДИ 72,3–79,6%) [7].

Странами с наивысшим бременем НР названы Нигерия (87,7%, 95% ДИ 83,1–92,2%), Португалия (86,4%, 95% ДИ 84,9–87,9%), Эстония (82,5%, 95% ДИ 75,1–90%), Казахстан (79,5%, 95% ДИ 74,9–84,2%) и Пакистан (81%, 95% ДИ 75,6–86,4%). Странами с наименьшей распространенностью НР были Швейцария (18,9%,

95% ДИ 13,1–24,7%), Дания (22,1%, 95% ДИ 17,8–26,5%), Новая Зеландия (24%, 95% ДИ 21,4–26,5%), Австралия и Швеция (26,2%, 95% ДИ 18,3–34,1%) [7].

Эти различия, вероятно, отражают уровень урбанизации, санитарии, доступа к чистой воде и социально-экономического статуса. Вместе с тем в исследованиях использовались разные методы диагностики НР с различной чувствительностью и специфичностью, что может ограничивать точность межрегионального сравнения. В значительной доле исследований применялся серологический тест (IgG) как относительно простой, неинвазивный и удобный метод скрининга больших популяций. Одним из его недостатков у пожилых людей считается снижение титра IgG на фоне прогрессирования атрофии желудка. При использовании серологического теста следует учитывать, что он не позволяет отличить текущее инфицирование от факта наличия инфекции в прошлом. Кроме того, серологический тест может быть использован только после локальной валидации [2].

Столь значительные различия распространенности НР важны для прогноза последствий, включая язвенную болезнь и рак желудка. Международное агентство по исследованию рака (англ. International Agency for Research on Cancer) Всемирной организации здравоохранения признало НР канцерогеном 1-го типа [4]. Примерно 89% всех случаев рака желудка могут быть связаны с НР [2]. Эрадикация НР способствует уменьшению заболеваемости раком желудка, независимо от группы риска [21]. Экономическая эффективность скрининга и эрадикации НР показана в Юго-Восточной Азии, например, в популяции молодых людей в Китае [22].

Особый интерес представляют данные о динамике распространенности НР с течением времени. Были проанализированы данные, полученные в 1970–1999 и 2000–2016 гг. Распространенность НР снизилась в Европе с 48,8% (95% ДИ 39,4–58,2%) до 39,8% (95% ДИ 34,2–45,3%), Северной Америке – с 42,7% (95% ДИ 32,7–52,6%) до 26,6% (95% ДИ 19–34,1%) и Океании – с 26,6% (95% ДИ 20,4–32,8%) до 18,7% (95% ДИ 11,6–25,7%), однако не изменилась в Азии (53,6% против 54,3%), Латинской Америке и Карибском бассейне (62,8% против 60,2%) [7].

В большинстве регионов мира основным механизмом заражения НР является внутрисемейная передача [23]. Как правило, она происходит



в детском возрасте до 12 лет. Возможность заражения НР медработников обсуждалась в 1980–1990-е гг. В литературе отмечалось: в ходе профессиональной деятельности чаще заражаются гастроэнтерологи и эндоскописты [24]. Интересно, что частота выявления инфекции НР в группе гастроэнтерологов составляла 52% по сравнению с 21% в группе доноров крови, сопоставимой по возрасту ($p < 0,01$). При этом у эндоскопических медсестер и врачей общей практики распространенность инфекции не отличалась от таковой в популяции [25]. П.Л. Щербаков показал, что передача НР может осуществляться и через эндоскопическую аппаратуру и зонды для инвазивных исследований органов пищеварения при их недостаточной обработке [26].

Нами выявлен наименьший уровень инфицированности у студентов-медиков (34,7%), что во многом объясняется их возрастом ($22,39 \pm 1,93$ года). Остальные подгруппы обследованных значимо по среднему возрасту не различались (в среднем около 40 лет). При этом наиболее часто НР выявлялся у среднего и младшего медперсонала (65,5%), в то время как у врачей в целом этот показатель был ниже (53,6%). Вместе с тем оба показателя были статистически значимо выше, чем у студентов-медиков. Среди врачей наименьший показатель инфицированности наблюдался у врачей клиничко-диагностической лаборатории (40%) и гастроэнтерологов (47,6%), наибольший – у терапевтов (60,9%) и эндоскопистов (61,5%). Представленные отличия могут быть объяснены особенностями гигиенических условий в детском возрасте разных поколений, но не позволяют исключить и возможность заражения в ходе профессиональной деятельности, к примеру, у эндоскопистов.

В настоящем исследовании НР был выявлен у 56% обследованных с симптомами диспепсии и у 48,6% без симптомов. Подобные данные были получены при обследовании пациентов с симптомами диспепсии в Санкт-Петербурге: НР был выявлен лишь у 50% ранее не леченых пациентов [12].

У 49 медработников, принявших участие в исследовании, НР выявлялся ранее, однако эрадикация была проведена лишь у 31. Из них у 15 (48,4%) ^{13}C -УДТ был положительным. Приведенные данные свидетельствуют о крайне низкой эффективности ранее проведенной терапии (51,6%) и низком уровне желания пройти лечение (31 из 49 – 63,3%). Более того, опрос медработников, у которых была выявлена НР-инфекция в ходе настоящего исследования, показал, что лишь 61,4% из них хотели бы пройти антибактериальную терапию. Если к этому прибавить данные Российского сегмента Европейского регистра ведения инфекции *Helicobacter pylori* о нежелании 80% практических врачей назначать больным повторный курс эрадикации в случае неудачи терапии первой линии [10], выявляется проблема недостаточного уровня знаний врачей о значении устранения НР [27]. Это диктует необходимость проведения образовательных мероприятий.

Заключение

Проведенное исследование выявило высокую распространенность НР у медработников, нарастающую с возрастом. Данный факт, вероятно, связан с гигиеническими условиями в детском возрасте каждого поколения, но не исключает и возможность заражения в ходе профессиональной деятельности. Отмечен низкий уровень желания лечиться у НР-позитивных участников исследования. ☞

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.
4. International Agency for Research on Cancer *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8); 2014. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
5. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
6. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.



7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
8. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Авалуева ЕБ, Ардатская МД, Ахмедов ВА, Бордин ДС, Бурков СГ, Бутов МА, Голованова ЕВ, Голофеевский ВЮ, Гриневич ВБ, Джулай ГС, Добрица ВП, Еремина ЕЮ, Жигалова ТН, Иваников ИО, Исаков ВА, Казюлин АН, Калинин АВ, Козлова ИВ, Комиссаренко ИА, Корниенко ЕА, Корочанская НВ, Курилович СА, Кучерявый ЮА, Ли ЕД, Ли ИА, Левченко СВ, Ливзан МА, Логинов АФ, Лоранская ИД, Маев ИВ, Максимов ВА, Миллер ДА, Мишушкин ОН, Низов АА, Орешко ЛС, Осипенко МФ, Пальцев АИ, Пасечников ВД, Радченко ВГ, Рустамов МН, Саблин ОА, Сагынбаева ВЭ, Сайфутдинов РГ, Самсонов АА, Сарсенбаева АС, Селиверстов ПВ, Симаненков ВИ, Ситкин СИ, Старостин БД, Суворов АН, Тарасова ЛВ, Ткачев АВ, Успенский ЮП, Хлынова ОВ, Хомерики НМ, Хомерики СГ, Цуканов ВВ, Чернин ВВ, Чернышев АЛ, Шархун ОО, Щербачков ПЛ, Яковенко ЭП. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(2):3–21.
9. Лазебник ЛБ, Бордин ДС. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы «ПАРАД». *Вестник практического врача*. 2014;3(3):31–42.
10. Бордин ДС, Янова ОБ, Абдулхаков РА, Цуканов ВВ, Ливзан МА, Бурков СГ, Захарова НВ, Плотникова ЕЮ, Осипенко МФ, Тарасова ЛВ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Бутов МА, Саблин ОА, Колбасников СВ, Войнован ИН, Абдулхаков СР, Васютин АВ, Лялюкова ЕА, Голубев НН, Савилова ИВ, Григорьева ЛВ, Кононова АГ, O'Morain C, Ramas M, McNicholl AG, Gisbert JP. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты Российских центров. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):33–8. doi: 10.17116/terarkh201688233-38.
11. Плавник РГ, Рапопорт СИ, Плавник КР, Эльман АР, Невмержицкий ВИ. «ХЕЛИКАРБ» – первый российский дыхательный тест с ¹³С-мочевинной 99% обогащения на *Helicobacter pylori*: от идеи до регистрации. *Клиническая медицина*. 2017;95(1):78–84.
12. Захарова НВ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ, Саблин ОА, Ильчишина ТА, Захаров ДВ. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2016;(55):33–9.
13. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
14. Лазебник ЛБ, Васильев ЮВ, Щербачков ПЛ, Хомерики СГ, Машарова АА, Бордин ДС, Касьяненко ВИ, Дубцова ЕА. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;(2):3–7.
15. Герман СВ, Зыкова ИЕ, Модестова АВ, Ермаков НВ. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;(2):25–30.
16. Барышникова НВ, Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний. В: Лазебник ЛБ, Щербачков ПЛ, ред. *Гастроэнтерология. Болезни взрослых*. М.: СпецИздат; 2011. с. 103.
17. Цуканов ВВ, Хоменко ОВ, Ржавичева ОС, Буторин НН, Штыгашева ОВ, Маады АС, Бичурина ТБ, Амелчугова ОС. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;(3):38–41.
18. Цуканов ВВ, Амелчугова ОС, Буторин НН, Третьякова ОВ, Васютин АВ. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):73–5.
19. Решетников ОВ, Курилович СА, Кротов СА, Кротова ВА. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010;30(2):88–93.
20. Курилович СА, Решетников ОВ. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):4–10.
21. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, Seppälä K, Aroma A, Knekt P, Rautelin H. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(2):433–9. doi: 10.1002/ijc.25337.
22. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer*. 2009;124(1):157–66. doi: 10.1002/ijc.23864.
23. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, Toita N, Takahashi M, Yamamoto S, Ogasawara N, Shiraishi T. Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015;20(5):334–42. doi: 10.1111/hel.12217.
24. Mitchell HM, Lee A, Bohan TD. Evidence for person-to-person spread of *Campylobacter pylori*. In: Rathbone BJ, Heatley RV, editors. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Oxford: Blackwell; 1989. p. 197–202.
25. Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):396–400. doi: 10.3109/00365528909093065.
26. Щербачков ПЛ. Эпидемиология инфекции *H. pylori*. В: Ивашкин ВТ, Мерго Ф, Лапина ТЛ. *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии*. М.: Триада-Х; 1999. с. 14–20.
27. Бордин ДС, Эмбутниекс ЮВ, Воложжанина ЛГ, Ильчишина ТА, Войнован ИН, Сарсенбаева АС, Алексеенко СА, Зайцев ОВ, Абдулхаков РА, Осипенко МФ, Ливзан МА, Цуканов ВВ, Бурков СГ, Бакулина НВ, Дехнич НН, Тарасова ЛВ, Плотникова ЕЮ, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Барышникова НВ, Бутов МА, Колбасников СВ, Пахомова АЛ, Жесткова ТВ, Барановский АЮ, Абдулхаков СР, Агеева ЕА, Лялюкова ЕА, Васютин АВ, Голубев НН, Савилова ИВ, Морковкина ЛВ, Кононова АГ, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP от имени научного комитета и исследователей Hp-EuReg. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.



References

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311–5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)91816-6).
4. International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Helicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8); 2014. [Internet]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>.
5. Nagy P, Johansson S, Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China and the USA. *Gut Pathog*. 2016;8:8. doi: 10.1186/s13099-016-0091-7.
6. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5191–204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–9. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
8. Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Avaluyeva EB, Ardatskaya MD, Akhmedov VA, Bordin DS, Burkov SG, Butov MA, Golovanova EV, Golofeyevskiy VYu, Grinevich VB, Dzhulay GS, Dobritsa VP, Eremina EYu, Zhigalova TN, Ivanikov IO, Isakov VA, Kazyulin AN, Kalinin AV, Kozlova IV, Komissarenko IA, Kornienko EA, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Kucheryavyy YuA, Li ED, Li IA, Levchenko SV, Livzan MA, Loginov AF, Loranskaya ID, Mayev IV, Maksimov VA, Miller DA, Minushkin ON, Nizov AA, Oreshko LS, Osipenko MF, Pal'tsev AI, Pasechnikov VD, Radchenko VG, Rustamov MN, Sablin OA, Sagynbayeva VE, Sayfutdinov RG, Samsonov AA, Sarsenbayeva AS, Seliverstov PV, Simanenkova VI, Sitkin SI, Starostin BD, Suvorov AN, Tarasova LV, Tkachev AV, Uspenskiy YuP, Khlynova OV, Khomeriki NM, Khomeriki SG, Tsukanov VV, Chernin VV, Chernyshev AL, Sharkhun OO, Scherbakov PL, Yakovenko EP. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(2):3–21. Russian.
9. Lazebnik LB, Bordin DS. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*-associated disorders in the real world clinical practice: the results of the PARADE observational program. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2014;3(3):31–42. Russian.
10. Bordin DS, Yanova OB, Abdulkhakov RA, Tsukanov VV, Livzan MA, Burkov SG, Zakharova NV, Plotnikova EYu, Osipenko MF, Tarasova LV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Butov MA, Sablin OA, Kolbasnikov SV, Voinovan IN, Abdulkhakov SR, Vasyutin AV, Lyalyukova EA, Golubev NN, Savilova IV, Grigoryeva LV, Kononova AG, O'Morain C, Ramas M, McNicholl AG, Gisbert JP on behalf of the HP-EUREG Scientific Committee and Investigators. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg protocol): The first results of Russian centers. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2016;88(2):33–8. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688233-38.
11. Plavnik RG, Rapoport SI, Plavnik KR, Elman AR, Nevmerzchickij VI. "HELICARB" – the first Russian breath test kit with 99% C-urea for *Helicobacter pylori*: from idea to registration. *Klinicheskaya Meditsina*. 2017;95(1):78–84. Russian.
12. Zakharova NV, Simanenkova VI, Bakulin IG, Sablin OA, Ilchishina TA, Zakharov DV. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastroenterological patients in Saint Petersburg. *Pharmateca*. 2016;(s5):33–9. Russian.
13. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, Altayar O, Limburg PJ, Murad MH, Knawy B. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1305.
14. Lazebnik LB, Vasil'ev YuV, Shcherbakov PL, Khomeriki SG, Masharova AA, Bordin DS, Kas'yanenko VI, Dubtsova EA. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(2):3–7. Russian.
15. German SV, Zykova IYe, Modestova AV, Yermakov NV. Prevalence of infection *H. pylori* in Moscow population. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2010;(2):25–30. Russian.
16. Baryshnikova NV, Tkachenko EI, Uspenskiy YuP. The state-of-the-art of *Helicobacter pylori*-associated disorders. In: Lazebnik LB, Shcherbakov PL, editors. *Gastroenterology. Diseases in adults*. Moscow: Spetslzdai; 2011. p. 103.
17. Tsukanov VV, Khomenko OV, Rzhavicheva OS, Butorin NN, Shtygasheva OV, Maady AS, Bichurina TB, Amelchugova OS. Prevalence of *Helicobacter pylori* and GERD at Mongoloids and Caucasians of Eastern Siberia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;(3):38–41. Russian.
18. Tsukanov VV, Amel'chugova OS, Butorin NN, Tret'iakova OV, Vasiutin AV. *Helicobacter pylori* eradication: Current aspects. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(2):73–5. Russian.
19. Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Krotov SA, Krotova VA. *Helicobacter* infection in the populations of Siberia. *Bulletin of SB RAMS*. 2010;30(2):88–93. Russian.
20. Kurilovich SA, Reshetnikov OV. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term Siberian experience of *Helicobacter pylori* and related diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;(2):3–7. Russian.
21. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, Seppälä K, Aromaa A, Knekt P, Rautelin H. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: a cohort study. *Int J Cancer*. 2011;128(2):433–9. doi: 10.1002/ijc.25337.
22. Yeh JM, Kuntz KM, Ezzati M, Goldie SJ. Exploring the cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer in China in anticipation of clinical trial results. *Int J Cancer*. 2009;124(1):157–66. doi: 10.1002/ijc.23864.
23. Yokota S, Konno M, Fujiwara S, Toita N, Takahashi M, Yamamoto S, Ogasawara N, Shiraishi T. Intrafamilial, Preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by mutiocus sequence



typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 2015;20(5): 334–42. doi: 10.1111/hel.12217.

24. Mitchell HM, Lee A, Bohan TD. Evidence for person-to-person spread of *Campylobacter pylori*. In: Rathbone BJ, Heatley RV, editors. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell; 1989. p. 197–202.

25. Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologists: further evidence to support person-to-person transmission of *C. pylori*.

ri. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):396–400. doi: 10.3109/00365528909093065.

26. Shcherbakov PL. Epidemiology of *H. pylori* infection. In: Ivashkin VT, Mergo F, Lapina TL. *Helicobacter pylori: revolution in gastroenterology*. Moscow: Triada-Kh; 1999. p. 14–20. Russian.

27. Bordin DS, Embutnieks YuV, Vologzhanina LG, Il'chishina TA, Voinovan IN, Sarsenbaeva AS, Alekseenko SA, Zaitsev OV, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Livzan MA, Tsukanov VV, Burkov SG, Bakulina NV, Dekhnich NN, Tarasova LV, Plotnikova EYu, Maev IV, Kucheryavyi YuA, Baryshniko-

va NV, Butov MA, Kolbasnikov SV, Pakhomova AL, Zhestkova TV, Baranovskii AY, Abdulkhakov SR, Ageeva EA, Lyalyukova EA, Vasyutin AV, Golubev NN, Savilova IV, Morkovkina LV, Kononova AG, Megraud F, O'Morain C, Ramas M, Nysen OP, McNicholl AG, Gisbert JP on behalf of the Scientific Committee and Researchers Hp-Eu-Reg. European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg): analysis of 2360 patients receiving first-line therapy in Russia. *Terapevticheskij arkhiv*. 2018;90(2):35–42. doi: 10.26442/terarkh201890235-42.

Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test

D.S. Bordin^{1,2} • R.G. Plavnik³ • V.I. Nevmerzhitkiy⁴ •
L.I. Butorova⁵ • R.A. Abdulkhakov⁶ • S.R. Abdulkhakov^{6,7} •
I.N. Voinovan¹ • Iu.V. Embutnieks¹

Rationale: The relevance of the problem is related to the lack of data on *Helicobacter pylori* (HP) prevalence in Russia, which is associated with the risk of peptic ulcer and gastric cancer, and also, on the other hand, to the non-adherence of the doctors to the existing expert guidelines on diagnosis of this infection and HP eradication therapy. **Aim:** To assess the prevalence of HP among medical workers and their willingness to undergo eradication therapy. **Materials and methods:** A total of 315 medical workers (61 men and 254 women) aged 18 to 76 years were examined, among them 221 in Moscow and 94 in Kazan. To assess the HP contamination rate, all participants performed a ¹³C-urease breath test with the "HELICARB" test kit according to the "four-point" technique. All participants were asked to complete the questionnaires to assess the impact of social and occupational factors on the prevalence of HP. **Results:** HP was identified in 54.9% of the examined subjects, including 45.9% of men and 57.1% of women. The prevalence of HP in Moscow was substantially lower (49.8%) than in Kazan (67%). The proportion of HP-positive subjects increased with age from 41.8% in those below 25 years of age to 76.9% in those above

their 60s. 60.2% of married participants and 49% of the singles were HP-positive. Among doctors, HP prevalence rate was the largest in the endoscopy specialists (61.5%) and internists (60.9%). Only 61.4% of HP-positive medical workers expressed their willingness to undergo eradication therapy. **Conclusion:** The study showed a high prevalence of HP in medical workers increasing with age. It is presumably related to hygiene habits and conditions during childhood of each generation; however, one cannot exclude their potential contamination during their occupational activities.

Key words: *Helicobacter pylori*, epidemiology, prevalence among medical workers, ¹³C-urease breath test, "HELICARB" test kit

For citation: Bordin DS, Plavnik RG, Nevmerzhitkiy VI, Butorova LI, Abdulkhakov RA, Abdulkhakov SR, Voinovan IN, Embutnieks IuV. Prevalence of *Helicobacter pylori* among medical workers in Moscow and Kazan according to ¹³C-urease breath test. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):40–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-40-49.

Received 10 January 2018; accepted 6 March 2018

Dmitry S. Bordin – MD, PhD, Head of Division of Pathology of the Pancreas, Biliary Tract and Upper Digestive Tract¹; Professor of Chair of General Medicine (Family Medicine), Faculty of Postgraduate Studies²
✉ 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 304 95 51.
E-mail: d.bordin@mknc.ru

Roman G. Plavnik – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Telemedicine and Public Healthcare Informatization, Head of the Laboratory of Stable Isotope Diagnostics³

Vasily I. Nevmerzhitkiy – PhD (in Engineering), Associate Professor, Department of Applied Physics⁴

Lyudmila I. Butorova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, Medical Faculty⁵

Rustam A. Abdulkhakov – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy⁶

Sayar R. Abdulkhakov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General Medicine⁶; Senior Research Fellow, OpenLab "Gene and Cell Technologies", Associate Professor, Chair of Fundamental Basis of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology⁷

Irina N. Voinovan – MD, Gastroenterologist, Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology¹

Iuliya V. Embutnieks – MD, PhD, Head of Department of Upper Gastrointestinal Tract Pathology¹

¹ Loginov 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

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology (State University); 1A/1 Kerchenskaya ul., Moscow, 117303, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁶ Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

⁷ Kazan (Volga Region) Federal University; 18 Kremlevskaya ul., Kazan, 420008, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Оригинальная статья

Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе

Эсауленко Е.В.^{1,2} • Сухорук А.А.^{1,2} • Бушманова А.Д.² • Ингабире Т.² • Останкова Ю.В.¹

Эсауленко Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией вирусных гепатитов¹; заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии²
✉ 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 717 28 65.
E-mail: infection-gpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаборатория вирусных гепатитов¹; ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии²

Бушманова Анастасия Дмитриевна – очный аспирант, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии²

Ингабире Тьерри – клинический ординатор, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии²

Останкова Юлия Владимировна – науч. сотр., лаборатория молекулярной иммунологии¹

Актуальность. Энтеральные гепатиты, объединяющие гепатит А и гепатит Е, – глобально распространенные заболевания с большой социально-экономической значимостью. У некоторых категорий пациентов они могут приводить к летальному исходу. Вирусы гепатитов А и Е гетерогенны по генотипической структуре и вариабельны по географическому распространению. **Цель** – оценить эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации на современном этапе. **Материал и методы.** Проанализированы данные государственной статистической отчетности по инфекционной заболеваемости в Российской Федерации и аналитических таблиц. Генотипирование вируса гепатита А, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга, у 31 пациента проведено с использованием специфических праймеров, фланкирующих область VP1/2A. **Результаты.** За последние 20 лет (1997–2017) на территории Российской Федерации произошли значительные изменения эпидемического процесса гепатита А. Прежде всего, это касается его интенсивности и возрастной структуры заболевших. В отличие от гепатита А, официальная регистрация случаев гепатита Е в Российской Федерации была начата только в 2013 г. За анализируемый период заболеваемость гепатитом Е варьировала от 0,06 до 0,08‰ с тенденцией к незначительному повышению в 2017 г. Установлено,

что на территории Санкт-Петербурга в период с 2013 по 2015 г. циркулировали два субгенотипа вируса – 1a и 1b, с доминированием 1a. Случаи заболевания автохтонным гепатитом Е обусловлены вирусом гепатита Е генотипа 3, а завозные случаи – генотипа 1. **Заключение.** В Российской Федерации долгое время наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости гепатитом А. Однако эта ситуация привела к снижению коллективного иммунитета, преимущественно у взрослого населения, что в сочетании с низким уровнем коммунального благоустройства отдельных территорий может вызвать рост заболеваемости гепатитом А. Несмотря на то что Россия – неэндемичный для гепатита Е регион, все чаще выявляются автохтонные случаи заболевания.

Ключевые слова: энтеральные гепатиты, гепатит А, гепатит Е, генотипы, заболеваемость

Для цитирования: Эсауленко ЕВ, Сухорук АА, Бушманова АД, Ингабире Т, Останкова ЮВ. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):50–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-50-58.

Поступила 22.01.2018;
принята к публикации 13.02.2018

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора; 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация



Вирусы гепатита А (ВГА) и гепатита Е (ВГЕ) различаются по таксонометрическим признакам, однако имеют единый механизм передачи возбудителя – фекально-оральный, что позволяет отнести заболевания к кишечным инфекциям и объединить в группу энтеральных гепатитов [1].

ВГА считается патогенным только для человека, тогда как ВГЕ – и для человека, и для животных. Таким образом, принципиальным отличием следует признать принадлежность гепатита А к классическим антропонозам, а гепатита Е – к зооантропонозам [2, 3]. К еще одному различию энтеральных гепатитов можно отнести возможное развитие хронизации патологического процесса в печени при гепатите Е, что исключено при гепатите А. Сегодня факт развития хронического гепатита Е с быстро прогрессирующим циррозом печени у людей с иммунодефицитами считается полностью доказанным [3, 4].

Как правило, гепатиты А и Е самопроизвольно завершаются выздоровлением и не требуют проведения этиотропной терапии. Их манифестный вариант в большинстве случаев клинически протекает в легкой или среднетяжелой форме. Вместе с тем в 1% случаев регистрируют тяжелые, а в 0,1–0,8% случаев – фульминантные формы с развитием острой печеночной недостаточности и энцефалопатии, заканчивающиеся летально. Показатель летальности при гепатите А зависит от возраста пациента и варьирует от 0,1 до 2,1% [5, 6]. Частота развития летальных случаев при гепатите Е составляет 0,1–4% [4], преимущественно у беременных в третьем триместре. Анализ случаев смерти от острых вирусных гепатитов в мире показал, что гепатит Е в 4 раза чаще становится причиной смерти, чем гепатит А (по данным 2015 г., 43 805 случаев смерти от гепатита Е против 10 996 случаев смерти от гепатита А). В структуре причин смерти от острых вирусных гепатитов гепатит Е занимает второе место с долей 30,3% [7].

В настоящее время энтеральные гепатиты – наиболее распространенные заболевания в мире. Гепатит А распространен повсеместно и характеризуется неравномерным распределением по континентам и странам. По оценочным данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 1,4 млн случаев заболевания гепатитом А [8]. Гепатит Е распространен в странах с ограниченными ресурсами и затрудненным доступом к основным службам водоснабжения, санитарии, гигиены и охраны здоровья. Ежегодно в мире официально

регистрируется до 3,3 млн случаев заболевания, но истинная заболеваемость, так же как и заболеваемость гепатитом А, может быть в несколько раз выше [9, 10].

Страны, входящие в состав Западной Европы, относят к территориям с наиболее низкой заболеваемостью гепатитом А по сравнению с другими регионами мира [11]. По данным на 2008 г., уровень заболеваемости в указанном регионе длительное время в среднем составлял не более 3,94‰ [11]. Однако начиная с 2016 г. эпидемиологическая ситуация изменилась. По информации Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC), с июня 2016 г. в странах Европейского региона продолжается рост заболеваемости гепатитом А. По состоянию на 29.09.2017 20 стран Европы сообщили о 2873 подтвержденных случаях заболевания гепатитом А, большинство заболевших выявлено в Нидерландах, Испании и Великобритании. Польша не уведомила о количестве заболевших в 2017 г., тем не менее эпидемиологический скрининг ECDC по Польше показал по состоянию на 17.09.2017 1426 случаев гепатита А, что в 55 раз выше по сравнению с аналогичным периодом 2016 г. По информации Министерства здравоохранения Украины, за 11 месяцев 2017 г. в стране зарегистрировано 29 вспышек гепатита А. Данные ECDC свидетельствуют о том, что вспышка гепатита А в Европе нарастает и в будущем следует ожидать ее усиления [11–13].

В Российской Федерации (РФ) гепатит А принято относить к заболеваниям, имеющим большое социально-экономическое значение. Гепатит А доминирует в этиологической структуре острых вирусных гепатитов и наносит большой экономический ущерб (1 млрд 16 млн руб. – в 2006 г., 834 млн руб. – в 2009 г.). По экономическим затратам гепатит А занимает в нашей стране пятое место среди всех регистрируемых инфекций [5].

Цель исследования – оценка эпидемиологических и молекулярно-генетических особенностей энтеральных вирусных гепатитов в РФ на современном этапе.

Материал и методы

В статье проанализированы данные государственной статистической отчетности по инфекционной заболеваемости в РФ (форма № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), а также аналитических таблиц, разработанных специалистами

Научно-методического центра по эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

С целью генотипирования ВГА, циркулирующего на территории Санкт-Петербурга, были отобраны образцы плазмы крови 31 пациента с подтвержденным диагнозом гепатита А в период с 2014 по 2016 г. Использованы специфические праймеры, фланкирующие область VP1/2A в регионе 2799–3397 нт, согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту NM175 (M14707), протяженностью 599 нт (HAV VP1F5-ATTCAGATTAGACTGCCTTGGTA-3, HAV 2AR 5-AGTAAAAACTCCAGCATCCATTTTC-3). При низкой вирусной нагрузке применяли «гнездовой метод» полимеразной цепной реакции, при котором использовали различные пары внутренних (вложенных) праймеров, фланкирующих участки протяженностью 393–455 нт, включая рекомендованный для генотипирования участок протяженностью 315 нт.

Результаты и обсуждение

За последние 20 лет (1997–2017) на территории РФ произошли значительные изменения эпидемического процесса гепатита А, и прежде всего это касается его интенсивности. За прошедший период значительный подъем заболеваемости наблюдался в 2001 г., когда уровень показателя в целом по стране составил 79,4‰. Эпидемический процесс в этот год характеризовался синхронным подъемом заболеваемости во всех федеральных округах с превышением среднероссийского уровня в Центральном (ЦФО), Северо-Кавказском (СКФО), Северо-Западном (СЗФО) и Дальневосточном (ДВФО). В Санкт-Петербурге молниеносный рост заболеваемости произошел в 2000 г. (196‰), превысив показатель предыдущего года в 7 раз, а средний показатель по России – в 4. В следующем году (2001) уровень заболеваемости оставался по-прежнему высоким (156‰).

В последующие годы резкая активация распространения инфекции сохранялась только на территориях отдельных округов. Так, в СЗФО в 2004 и 2005 гг. заболеваемость составила 93,4 и 79,1‰ соответственно, тогда как в целом по стране эпидемическая ситуация относительно стабилизировалась, а среднефедеральные показатели не превышали 30‰. Далее интенсивность эпидемического процесса гепатита А в РФ

поступательно снижалась и достигла в 2007 г. 10,3‰. Общая тенденция к снижению заболеваемости отмечена и у взрослого, и у детского населения. В указанный год у детей уровень показателя был самым низким и составил 24,7‰, однако по-прежнему в 2,5 раза превышал таковой для всего населения.

С 2007 по 2010 г. наибольшая активность гепатита А имела место в СКФО, показатели заболеваемости в котором в 3–5 раз превышали таковые в других округах. По итогам 2012 г. заболеваемость в округе была 19,4‰, что более чем втрое превысило среднефедеральную (5,5‰).

В период с 2013 по 2015 г., несмотря на выраженную тенденцию к снижению официально регистрируемой заболеваемости гепатитом А в РФ, в регионах отмечена различная интенсивность эпидемического процесса. В 2015 г. на 12 (14%) территориях РФ уровень заболеваемости составил 5–9,9‰, на 5 (6%) – 10–19,9‰. За 12 месяцев 2015 г. заболеваемость гепатитом А снизилась на 39,4% и составила 4,4‰ против 7,3‰ в 2014 г. Всего зарегистрировано 6428 случаев (в 2014 г. – 10415 случаев). Наиболее высокие показатели заболеваемости (13,9–46,6‰) отмечены в Ненецком автономном округе, республиках Хакасия и Дагестан, Забайкальском и Красноярском краях, Челябинской и Самарской областях.

В 2016 г. среднефедеральный показатель заболеваемости гепатитом А остался без изменений, составив 4,4‰ среди населения в целом и 9,2‰ – у детей до 14 лет. В общей структуре острых вирусных гепатитов доля гепатита А была 64% (6419 случаев гепатита А из 10026 случаев острых вирусных гепатитов), что соответствует исследованиям, проведенным в более ранний период [14].

Заболеваемость гепатитом А населения в целом в 2017 г. выросла в полтора раза. За период с января по октябрь 2017 г. показатель заболеваемости равнялся 5,1‰ против 3,4‰ аналогичного периода годом ранее. Таким образом, прирост составил 47,7%. Анализ возрастной структуры показал, что увеличение числа случаев гепатита А регистрируется среди взрослого населения (до 5916 за период с января по октябрь 2017 г. против 3423 случаев за аналогичный период 2016 г.). За этот же период у детей до 14 лет, наоборот, отмечено незначительное (на 7,9%) снижение заболеваемости – с 1585 до 1498 случаев (показатели – 6,6 и 6,1‰ соответственно).

В отличие от гепатита А, официальная регистрация случаев гепатита Е в РФ была начата только в 2013 г. Уже в первый год наблюдения



было зарегистрировано 92 случая гепатита Е на территории 23 субъектов РФ. Средний уровень заболеваемости составил $0,06\text{‰}$. Анализ заболеваемости по федеральным округам выявил наличие регистрируемых случаев инфекции в 5 из 7 округов (кроме СКФО и ДВФО). Наибольшее число случаев выявлено в ЦФО (70 случаев; $0,18\text{‰}$). Гепатит Е зарегистрирован в трети областей и республик страны (23 из 86 территориальных образований) с колебаниями заболеваемости от $2,15\text{‰}$ в Белгородской области до $0,02\text{‰}$ в Забайкальском крае. В большинстве случаев инфекция была зарегистрирована у взрослых, только 3 случая гепатита Е (2 – в Белгородской области, 1 – в Волгоградской области) выявлены у детей до 14 лет.

В 2014 г. отмечено увеличение числа случаев гепатита Е до 111 ($0,08\text{‰}$) на территории 25 субъектов РФ. Так же, как и в предыдущий год, максимальная заболеваемость регистрировалась в ЦФО (77 случаев; $0,20\text{‰}$). Обнаружено 5 случаев гепатита Е у детей до 14 лет (по 2 – в Ханты-Мансийском автономном округе и Воронежской области, 1 – во Владимирской области).

В 2015 г. значимого снижения заболеваемости гепатитом Е не произошло, зарегистрировано 96 случаев ($0,07\text{‰}$) на территории 21 субъекта федерации. Сохраняется лидирующая позиция по регистрации заболевания ЦФО (74 случая; $0,19\text{‰}$). Не произошло изменений и в возрастной структуре заболевших – у детей до 14 лет выявлены 3 случая гепатита Е (в Белгородской и Тюменской областях, а также в Ханты-Мансийском автономном округе).

Заболеваемость гепатитом Е в 2016 г. была сопоставима с предыдущими годами – 113 случаев ($0,08\text{‰}$), из которых 78 были зарегистрированы в субъектах ЦФО.

В 2017 г. отмечена тенденция к повышению заболеваемости гепатитом Е. Так, за период с января по октябрь было зарегистрировано 124 случая заболевания ($0,08\text{‰}$), что на 30,2% больше, чем за аналогичный период 2016 г. (95 случаев; $0,07\text{‰}$). У детей до 14 лет выявлены 8 случаев гепатита Е ($0,03\text{‰}$).

Следует отметить, что и до 2013 г. на территории РФ диагностировались случаи острого гепатита Е, как в виде вспышек, так и в виде спорадической заболеваемости. В Белгородской области на 16 административных территориях в 2011–2012 гг. зарегистрированы 68 случаев острого гепатита Е [15]. В Санкт-Петербурге начиная с 2000 по 2012 г. госпитализированы 15 пациентов с подтвержденным диагнозом

острого гепатита Е. Изучение эпидемиологического анамнеза пациентов показало, что 8 из них были мигрантами из стран с тропическим и субтропическим климатом: 5 пациентов – из Индии, а также по одному пациенту из Непала, Бангладеш и Таджикистана. Трое пациентов были жителями г. Санкт-Петербурга, при этом только один из них выезжал отдыхать на юг в г. Сочи. Двое других – люди пожилого возраста, не выезжали за пределы города в последние несколько лет [16].

В РФ в связи с длительным отсутствием официальной регистрации данные об интенсивности эпидемического процесса гепатита Е представлены в отдельных исследованиях по выявлению антител к ВГЕ (anti-HEV IgG) на территориях РФ и бывшего СССР. Было установлено неравномерное распределение anti-HEV IgG среди населения. Различия были прежде всего территориальными. В регионах бывшего СССР с жарким климатом показатели распространенности находились на уровне от 9,2 до 21,2% [17, 18]. Исследования последних лет также продемонстрировали неравномерность выявления anti-HEV IgG в регионах РФ с умеренным климатом. Исследования, проведенные в Московской и Свердловской областях, г. Ростове-на-Дону, республиках Тыва и Якутия, Хабаровском крае в различных возрастных группах (по 1000 и более обследованных в каждом регионе), выявили наличие антител к ВГЕ у 2,1–7,5% обследованных. В старших возрастных группах частота обнаружения антител к ВГЕ в некоторых регионах составляет 25–28% [18].

Лабораторией вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера была проанализирована интенсивность эпидемического процесса гепатита Е в Санкт-Петербурге с учетом циркуляции вируса среди коренных жителей Санкт-Петербурга и мигрантов из регионов с высокой активностью эпидемиологического процесса. В ходе исследования установлено, что примерно 3% населения Санкт-Петербурга имеют антитела к ВГЕ. При этом наблюдалась четкая разница показателей у детей (0,9%) и у взрослых (5%), то есть увеличение частоты антител к вирусу гепатита Е происходит с возрастом. Самые высокие показатели anti-HEV установлены у взрослых старше 50 лет – 14,3%. У мигрантов (20–22 года) частота выявления anti-HEV IgG в среднем составила 12,5%. Антитела были положительны в сыворотках крови мигрантов из Узбекистана, Туркменистана и Гвинеи ($n=30$), распространенность anti-HEV IgG среди них была равна 18,6% [19]. Все эти данные



Лабораторное подтверждение гепатита А и гепатита Е в 2013–2016 гг.

| Подтверждение диагноза | Год | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|------|------|------|------|
| | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | |
| Гепатит А | | | | | |
| доля подтвержденных случаев, % | 95,0 | 98,1 | 99,0 | 99,6 | |
| в том числе обнаружением | anti-HAV IgM | 93,9 | 97,1 | 96,9 | 97,6 |
| | РНК вируса гепатита А | 1,1 | 1,0 | 2,1 | 2,0 |
| Гепатит Е | | | | | |
| доля подтвержденных случаев, % | 96,7 | 100 | 94,7 | 92,9 | |
| в том числе обнаружением | anti-HEV IgM | 51,6 | 72,1 | 68,7 | 63,7 |
| | anti-HEV IgM + IgG | 38,5 | 27,0 | 20,8 | 23,9 |
| | РНК вируса гепатита Е | 6,6 | 0,9 | 5,2 | 5,3 |

свидетельствуют о наличии скрытой циркуляции ВГЕ на территории РФ.

В настоящее время для лабораторного подтверждения диагноза гепатита А и гепатита Е традиционно используют иммуноферментный анализ, направленный на определение антител класса IgM к ВГА или ВГЕ в сыворотке крови пациентов и контактных лиц. Гораздо реже используется молекулярно-биологический метод полимеразной цепной реакции, позволяющий выявить в исследуемом материале генетический материал возбудителя (таблица).

Следует отметить, что 2007 г. стал наиболее значимым по охвату специфической верификации случаев гепатита А, диагностированных по клинико-эпидемиологическим критериям. В целом по РФ диагноз гепатита А в указанный год был подтвержден в 87,9% случаев, что превысило аналогичный показатель для 1997 г. втрое (28%). В 2012 г. от 80 до 100% случаев гепатита А были лабораторно подтверждены в 96,3% субъектов РФ. В 2013–2016 гг. доля диагнозов, подтвержденных методом иммуноферментного анализа, остается на высоком уровне (90–100% случаев в 88–95% субъектов РФ).

В 2013 г. лабораторное подтверждение диагноза гепатита Е с обнаружением anti-HEV IgM проведено в 47 случаях, anti-HEV IgM + IgG – в 35, РНК ВГЕ – в 6. Таким образом, лабораторное подтверждение получили 95,7% случаев гепатита Е. В 2014 г. все случаи гепатита Е были подтверждены выявлением специфических маркеров. В 2015–2016 гг. сохраняется высокое значение показателя

лабораторного подтверждения диагноза гепатита Е (более 93%).

Закономерно, что расширение диагностических возможностей и доступа к ним практического здравоохранения позволило повысить качество аналитической информации о проявлении эпидемического процесса.

Генетическая гетерогенность ВГА была доказана еще в середине 80-х гг. прошлого столетия [20, 21]. С тех пор исследования в данном направлении активно начали проводить во многих странах мира. В настоящее время хорошо известна географическая мозаичность циркуляции различных генотипов ВГА. Установлено, что в глобальном масштабе наиболее распространены генотипы IA и IIIA ВГА [22], тогда как другие более тесно связаны с конкретными регионами.

В России первые исследования по определению генотипов ВГА проведены профессором М.С. Балаяном [23]. Оказалось, что на территории Восточной Сибири и в Нижнем Новгороде циркулирует именно IA субгенотип вируса. Дальнейшие исследования по изучению генетического разнообразия ВГА относятся к различным временным периодам и территориям, но и они подтвердили доминирование IA субгенотипа как при вспышечной заболеваемости [24, 25], так и sporadической [26–28].

Специалистами Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с 2005 г. осуществляется мониторинг за циркуляцией ВГА с определением его генотипов/субгенотипов на различных территориях РФ. В период с 2005 по 2010 г. проведено



широкомасштабное (300 образцов) исследование на территории 25 субъектов РФ (8 федеральных округов), в результате которого выделены несколько субгенотипов вируса – IA, IB и IIIA [29]. Выявлено преобладание IA генотипа ВГА (70%). Более редко встречался субгенотип IIIA, а IB выявлен в 5 случаях, которые носили завозной характер. Большинство штаммов, выявленных во время 20 вспышек, произошедших в указанный период, относились также к IA субгенотипу ВГА.

Мониторинг штаммов ВГА, циркулирующих в Санкт-Петербурге, начался в 1997 г. Опубликованы первые результаты этого долгосрочного исследования, охватывавшие период 1997–2003 гг. Наши исследования по изучению молекулярно-генетической характеристики ВГА, проведенные в указанный период, позволили доказать эндемичность СЗФО по IA субгенотипу ВГА [30, 31, 32]. В периоды различной интенсивности эпидемического процесса циркулировал один и тот же субгенотип ВГА – IA, однако его изоляты группировались в различных зонах филогенетического дерева. Группировка изолятов 1997–1999 гг. отличалась от их группировки в 2000–2002 гг. Последнее служит косвенным доказательством того, что интенсивность эпидемического процесса и тяжесть клинического течения могут быть обусловлены в том числе и свойствами вируса. В 2001 г. впервые были выделены изоляты, относящиеся к субгенотипу IIIA, в основном из образцов, полученных от внутривенных потребителей наркотиков. Данные изоляты были сгруппированы вместе и отличались от ранее идентифицированных европейских штаммов IIIA. Предполагалось, что повышенная заболеваемость гепатитом А в Санкт-Петербурге в 2001 г. была связана с непризнанной крупной вспышкой гепатита А субгенотипа IIIA в сообществе потребителей внутривенных наркотиков.

В исследовании генотипической характеристики ВГА, циркулировавшего среди пациентов с гепатитом А на территории Санкт-Петербурга

в период 2013–2015 гг., было выявлено два субгенотипа вируса – IA и IB. Доля IA субгенотипа составила 81%, а IB – 19%.

ВГЕ также характеризуется генетической вариабельностью. Существует 8 генотипов ВГЕ (1–8) [33, 34] и 24 субгенотипа [33, 35, 36]. Генотипы 1 и 2 обнаружены только у людей и преобладают среди населения развивающихся стран. Вирусы генотипов 3 и 4 являются зоонозными и циркулируют среди многих животных (в том числе свиней, кабанов и оленей), не вызывая заболевания и изредка заражая человека [35]. По данным Е.Ю. Малинниковой и соавт. [18, 37], в РФ выявлена территория с повышенным уровнем распространения автохтонного гепатита Е (Белгородская область), где заболевание обусловлено ВГЕ генотипа 3. Возможно также возникновение водных вспышек гепатита Е, обусловленных ВГЕ генотипа 3, и в других неэндемичных регионах РФ. Завозные случаи гепатита Е чаще всего обусловлены ВГЕ генотипа 1, но не исключена импортиация ВГЕ генотипа 4 из других стран, в том числе и неэндемичных по гепатиту Е [38].

Заключение

В РФ долгое время наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости гепатитом А, приближая по данному показателю нашу страну к странам Западной Европы. Однако эта ситуация привела к снижению коллективного иммунитета, преимущественно у взрослого населения, что в сочетании с низким уровнем коммунального благоустройства отдельных территорий может вызвать рост заболеваемости гепатитом А, в том числе вспышечной. Повышение заболеваемости гепатитом А, зарегистрированное в 2017 г., может свидетельствовать о начале очередного периодического подъема заболеваемости. Несмотря на то что РФ – неэндемичный для гепатита Е регион, все чаще выявляются автохтонные случаи заболевания. Таким образом, гепатит Е окончательно вышел из категории завозных заболеваний. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Михайлов МИ, Шахгильдян ИВ, Онищенко ГГ. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ВУНМЦ Росздрав; 2007. 349 с.
2. Михайлов МИ, Замятина НА, Полещук ВФ. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения. Вопросы вирусологии. 2005;50(3):20–2.
3. Nan Y, Wu C, Zhao Q, Zhou EM. Zoonotic hepatitis E virus: an ignored risk for public health. *Front Microbiol.* 2017;8:2396. doi: 10.3389/fmicb.2017.02396.
4. Guerra JAAA, Kamra KC, Morsioletto DGB, Junior AP, Ivantes CAP. Hepatitis E: a literature review. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(4):376–83. doi: 10.14218/JCTH.2017.00012.
5. Кареткина ГИ. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014;(3):38–48.
6. Эсауленко ЕВ, Горчакова ОВ, Чернов МЮ. Клиническое течение гепатита А в периоды различной интенсивности эпидемического процесса. *Медлайн-экспресс.* 2004;(10):42–4.
7. World Health Organization. Global health estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015 [Internet]. Gene-



- va, World Health Organization; 2016. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
8. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит А. Информационный бюллетень. Июль 2016 [Интернет]. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>.
9. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит Е. Информационный бюллетень. Июль 2017 [Интернет]. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/>.
10. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988–97. doi: 10.1002/hep.25505.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance ATLAS of Infectious diseases [Internet]. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
12. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О вспышке гепатита А в Европе. Новости Роспотребнадзора. 15.10.2017 [Интернет]. Доступно на: http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9070.
13. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О ситуации по вирусному гепатиту А в Украине. Новости Роспотребнадзора. 16.01.2018 [Интернет]. Доступно на: http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9481.
14. Шляхтенко ЛИ. Вирусный гепатит А в России: современное состояние. Медицина для всех. 2001;(1):28–32.
15. Покровский ВИ, Тотолян АА, ред. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Вып. 10. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2016. 152 с.
16. Эсауленко ЕВ, Малинникова ЕЮ, Перадзе ХД, Яковлев АА, Михайлов МИ. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013;(1):38–41.
17. Алсалих НД, Сычев ДА, Потемкин ИА, Кюреган КК, Михайлов МИ. Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию. Журнал инфектологии. 2017;9(2):80–5. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-80-85.
18. Малинникова ЕЮ, Михайлов МИ, Кюреган КК. Вирусный гепатит Е. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2014;(3):13–23.
19. Болсун ДД, Мукомолов СЛ. Иммунологическая структура населения Санкт-Петербурга к вирусу гепатита Е. В: Материалы VII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г. с. 51 [Интернет]. Доступно на: http://congress-infection.ru/_pictures/tezisi_2015.pdf.
20. Costa-Mattioli M, Di Napoli A, Ferré V, Billaudel S, Perez-Bercoff R, Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 12): 3191–201. doi: 10.1099/vir.0.19532-0.
21. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1): 63–79. doi: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006.
22. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, Ishizu T, Moritsugu Y, Lemon SM. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 1992;73(Pt 6):1365–77. doi: 10.1099/0022-1317-73-6-1365.
23. Баяян МС. Гепатит А: вчера, сегодня, завтра. Медицина для всех. 1999;(2):22–5.
24. Мукомолов СЛ, Парков ОВ, Давидкин ИИ, Сологуб ТВ, Железнова НВ, Чхинджерия ИГ, Броман М, Дудина А. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита А среди работников сети продовольственных магазинов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008;(4):42–5.
25. Онищенко ГГ, Шахгильдян ИВ, Петров ЕЮ, Княгина ОН, Осипова ТВ, Мельникова АА, Окунь ИН, Дерябина ОИ, Ефимов ЕИ, Быстрова ТН, Малышев ВВ, Чуланов ВП, Гильденскильд ОА, Калашникова НА, Погодина ЛВ. Водная вспышка гепатита А в Нижнем Новгороде. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007;(3):4–9.
26. Жебрун АБ, Мукомолов СЛ, Нарвская ОВ. Генотипирование и молекулярное маркирование бактерий и вирусов в эпидемическом надзоре за актуальными инфекциями. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011;(4):28–36.
27. Кочнева ГВ, Гражданцева АА, Сиволобова ГФ, Шустов АВ, Гаврилова ИВ, Чуб ЕВ, Баяндин РБ, Терновой ВА, Чаусов ЕВ, Акинфеева ЛА, Гранитов ВМ, Сахарова ЕГ, Губанова ЛИ, Орловский ВГ, Нетесов СВ. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов А, В, С и Е в трех регионах Сибири. Инфекционные болезни. 2005;3(1): 26–31.
28. Попова ОЕ, Кюреган КК, Ильченко ЛЮ, Исаева ОВ, Кожанова ТВ, Дмитриев ПН, Салчак ЛК, Глушко ЭА, Сарыглар АА, Ооржак НД, Ооржак АД, Михайлов МИ. Эпидемиологический и молекулярно-биологический анализ причин подъема заболеваемости гепатитом А в Республике Тыва в 2008 году. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010;(3):23–6.
29. Чуланов ВП, Пименов НН, Карандашова ИВ, Комарова СВ. Современные особенности эпидемического процесса гепатита А в России и странах Европы, определяющие стратегии его профилактики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012;(3):28–34.
30. Эсауленко ЕВ. Вирус гепатита А и его генотипы. Мир вирусных гепатитов. 2002;(5):10–2.
31. Эсауленко ЕВ, Горчакова ОВ, Мукомолов СЛ, Железнова НВ, Сабадаш НВ. 1А субгенотип вируса гепатита А и варианты клинического течения заболевания у взрослых. Medline.ru. 2006;7(1):541–9.
32. Davidkin I, Zheleznova N, Jokinen S, Gorchakova O, Broman M, Mukomolov S. Molecular epidemiology of hepatitis A in St. Petersburg, Russia, 1997–2003. *J Med Virol*. 2007;79(6):657–62. doi: 10.1002/jmv.20843.
33. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*. 2001;65(2):282–92. doi: 10.1002/jmv.2031.
34. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. 2006;16(1):5–36. doi: 10.1002/rmv.482.
35. Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol*. 2011;3(12): 285–91. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285.
36. Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161(1):31–9. doi: 10.1016/j.virusres.2011.04.030.
37. Малинникова ЕЮ, Ильченко ЛЮ, Михайлов МИ. Диагностика вирусного гепатита Е. Инфекция и иммунитет. 2013;3(4):379–84.
38. Михайлов МИ, Малинникова ЕЮ, Кюреган КК, Исаева ОВ. Случай завоза вируса гепатита Е 4 генотипа в Россию. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;(3):64–9.



References

- Mikhaylov MI, Shakhgil'dyan IV, Onishchenko GG. Enteroviral hepatitis (etiology, epidemiology, diagnosis, prevention). Moscow: VUNMTs Roszdruva; 2007. 349 p. Russian.
- Mikhaylov MI, Zamyatina NA, Poleshchuk VF. Viral hepatitis E. Study problems. *Problems of Virology*. 2005;50(3):20–2. Russian.
- Nan Y, Wu C, Zhao Q, Zhou EM. Zoonotic hepatitis E virus: an ignored risk for public health. *Front Microbiol*. 2017;8:2396. doi: 10.3389/fmicb.2017.02396.
- Guerra JAAA, Kampa KC, Morsoletto DGB, Junior AP, Ivantes CAP. Hepatitis E: a literature review. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):376–83. doi: 10.14218/JCTH.2017.00012.
- Karetkina GI. Viral hepatitis A: past, present and future. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2014;(3):38–48. Russian.
- Esaulenko EV, Gorchakova OV, Chernov MYu. Clinical course of hepatitis A in periods of different intensity of the epidemic process. *Medline Express*. 2004;(10):42–4. Russian.
- World Health Organization. Global health estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015 [Internet]. Geneva, World Health Organization; 2016. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- World Health Organization. Hepatitis A. Fact sheet. Reviewed July 2017 [Internet]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>.
- World Health Organization. Hepatitis E. Fact sheet. Updated July 2017 [Internet]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>.
- Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988–97. doi: 10.1002/hep.25505.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance ATLAS of Infectious diseases [Internet]. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
- Federal Supervision Agency for Customer Protection and Human Welfare. About the outbreak of hepatitis A in Europe. Newsletter of Rospotrebnadzor. 15.10.2017 [Internet]. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9070. Russian.
- Federal Supervision Agency for Customer Protection and Human Welfare. On the situation of viral hepatitis A in Ukraine. Newsletter of Rospotrebnadzor. 16.01.2018 [Internet]. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9481. Russian.
- Shlyakhtenko LI. Viral hepatitis A in Russia: current status. *Medsina dlya vsekh*. 2001;(1): 28–32. Russian.
- Pokrovskiy VI, Totolyan AA, editors. *Viral hepatitis in the Russian Federation*. Analytical review. Issue 10. Saint Petersburg: FBUN NIIEM imeni Pastera; 2016. 152 p. Russian.
- Esaulenko EV, Malinnikova EYu, Peradze KhD, Yakovlev AA, Mikhaylov MI. Sporadic and group imported cases of hepatitis E in St. Petersburg. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013;(1):38–41. Russian.
- AlSalih ND, Sychev DA, Potemkin IA, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. The prevalence of serological markers of viral hepatitis among labor migrants arriving in the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2017;9(2):80–5. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-80-85.
- Malinnikova EYu, Mikhaylov MI, Kyuregyan KK. Viral hepatitis E. Current concepts in the etiology, epidemiology, diagnosis, clinical findings and prevention. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2014;(3):13–23. Russian.
- Bolsun DD, Mukomolov SL. Immunological structure of the population of St. Petersburg to the hepatitis E. In: *Materials of the VII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation*. Moscow, 30 March – 1 April, 2015. p. 51 [Internet]. Available at: http://congress-infection.ru/_pictures/tezisi_2015.pdf. Russian.
- Costa-Mattioli M, Di Napoli A, Ferré V, Billaudel S, Perez-Bercoff R, Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt 12):3191–201. doi: 10.1099/vir.0.19532-0.
- Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1): 63–79. doi: 10.1128/CMR.19.1.63-79.2006.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G, Widell A, Margolis HS, Isomura S, Ito K, Ishizu T, Moritsugu Y, Lemon SM. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *J Gen Virol*. 1992;73 (Pt 6):1365–77. doi: 10.1099/0022-1317-73-6-1365.
- Balayan MS. Hepatitis A: yesterday, today, tomorrow. *Medsina dlya vsekh*. 1999;(2):22–5. Russian.
- Mukomolov SL, Parkov OV, Davidkin I, Sologub TV, Zheleznova NV, Chkhinzheria IG, Broman M, Dudina A. Molecular-epidemiologic characteristic of hepatitis A outbreak among workers of food stores network. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2008;(4):42–5. Russian.
- Onishchenko GG, Shakhgil'dyan IV, Petrov YeYu, Knyagina ON, Osipova TV, Melnikova AA, Okun IN, Deryabina OI, Yefimov Yel, Bystrova TN, Malyshev VV, Chulanov VP, Gildenskiold OA, Kalashnikova NA, Pogodina LV. Waterborne outbreak of hepatitis A in Nizhni Novgorod. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2007;(3):4–9. Russian.
- Zhebrun AB, Mukomolov SL, Narvskaya OV. Genotyping and molecular marking of bacteria and viruses in epidemiological surveillance of actual infections. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;(4): 28–36. Russian.
- Kochneva GV, Grazhdantseva AA, Sivolobova GF, Shustov AV, Gavrilova IV, Chub EV, Bayandin RB, Ternovoy VA, Chausov EV, Akinfeeva LA, Granitov VM, Sakharova EG, Gubanov LI, Orlovskiy VG, Netesov SV. Etiology of acute hepatitis and genotypic diversity of viruses of hepatitis A, B, C, and E in three Siberian regions. *Infectious Diseases*. 2005;3(1): 26–31. Russian.
- Popova OE, Kyuregyan KK, Ilchenko LYu, Isaeva OV, Kozhanova TV, Dmitriev PN, Salchak LK, Glushko EA, Saryglar AA, Oorzhak ND, Oorzhak AD, Mikhaylov MI. Epidemiological and molecular biological analysis of causes of rise of hepatitis A incidence in Republic of Tyva in 2008. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;(3):23–6. Russian.
- Chulanov VP, Pimenov NN, Karandashova IV, Komarova SV. Recent changes of hepatitis A epidemiology in Russia and Europe as the rationales for prevention strategies. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012;(3):28–34. Russian.
- Esaulenko EV. Hepatitis A virus and its genotypes. *Mir virusnykh gepatitov*. 2002;(5):10–2. Russian.
- Esaulenko EV, Gorchakova OV, Mukomolov SL, Zheleznova NV, Sabadash NV. 1A is a subgenotype of the hepatitis A virus and variants of the



- clinical course of the disease in adults. *Medline.ru*. 2006;7(1):541–9. Russian.
32. Davidkin I, Zheleznova N, Jokinen S, Gorchakova O, Broman M, Mukomolov S. Molecular epidemiology of hepatitis A in St. Petersburg, Russia, 1997–2003. *J Med Virol*. 2007;79(6): 657–62. doi: 10.1002/jmv.20843.
33. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol*. 2001;65(2):282–92. doi: 10.1002/jmv.2031.
34. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*. 2006;16(1):5–36. doi: 10.1002/rmv.482.
35. Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol*. 2011;3(12): 285–91. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285.
36. Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161(1):31–9. doi: 10.1016/j.virusres.2011.04.030.
37. Malinnikova EYu, Ilchenko LYu, Mikhaylov MI. Viral hepatitis E diagnostics. *Infection and Immunity*. 2013;3(4):379–84. Russian.
38. Mikhailov MI, Malinnikova EYu, Kyuregyan KK, Isaeva OV. A case of import of genotype 4 hepatitis E virus into Russia. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;(3):64–9. Russian.

Current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in Russia

E.V. Esaulenko^{1,2} • A.A. Sukhoruk^{1,2} • A.D. Bushmanova² • T. Ingabire² • Yu.V. Ostankova¹

Rationale: Enteric hepatitis including hepatitis A and hepatitis E are globally prevalent diseases with large social and economic burden. In some patient categories these may be lethal. Hepatitis A (HAV) and hepatitis E (HEV) viruses are heterogeneous and have high geographic variability. **Aim:** To assess current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in the Russian Federation. **Materials and methods:** We analyzed the data of the State statistical reports on the incidence of infectious diseases in the Russian Federation and of the analytical tables. Also, genotype identification of the HAVs isolated from 31 patients living in St. Petersburg was performed with specific primers flanking VP1/2A region. **Results:** In the last 20 years (from 1997 to 2017), the epidemic process of hepatitis A in the Russian Federation has been changing substantially, including first of all its intensity and age distribution of the patients. Unlike hepatitis A, the official registration of hepatitis E in the Russian Federation was initiated only in 2013. During the analyzed time period, the incidence of hepatitis E varied from 0.06 to 0.08‰, with non-significant trend towards its increase in 2017. It has been found that from 2013 to 2015, two sub-genotypes

of the virus (1a and 1b) circulated in St. Petersburg, with prevailing genotype 1a. The local cases of hepatitis E were caused by HEV genotype 3, whereas the imported cases, by HEV genotype 1. **Conclusion:** In the Russian Federation, there has been a long-standing and stable trend toward decreased incidence of hepatitis A. However this has led to weakening of collective immunity, mainly among the adult population. In combination with poor levels of municipal infrastructures and services in some territories, this may lead to an increase of the hepatitis A incidence. Despite that Russia is a non-endemic region for hepatitis E, local cases of the disease are increasingly identified.

Key words: enteric hepatitis, hepatitis A, hepatitis E, genotypes, incidence

For citation: Esaulenko EV, Sukhoruk AA, Bushmanova AD, Ingabire T, Ostankova YuV. Current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):50–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-50-58.

Received 22 January 2018; accepted 13 February 2018

Elena V. Esaulenko – MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Viral Hepatitis¹; Head of Chair of Infectious Diseases at Adult and Epidemiology²
✉ 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 717 28 65.
E-mail: infection-gpmu@mail.ru

Anastasiya A. Sukhoruk – PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis¹; Assistant Professor, Chair of Infectious Diseases at Adult and Epidemiology²

Anastasiya D. Bushmanova – Postgraduate Student, Chair of Infectious Diseases at Adult and Epidemiology²

Tierry Ingabire – Resident, Chair of Infectious Diseases at Adult and Epidemiology²

Yuliya V. Ostankova – Research Fellow, Laboratory of Molecular Immunology¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

¹ Saint Petersburg Pasteur Institute; 14 Mira ul., Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation



Оригинальная статья

Цирроз печени в Московской области: цифры и факты

Богомолов П.О.¹ • Мациевич М.В.¹ • Буеверов А.О.^{1,2} • Кокина К.Ю.¹ • Воронкова Н.В.¹ • Безносенко В.Д.¹

Богомолов Павел Олегович – канд. мед. наук, руководитель Московского областного гепатологического центра, руководитель отделения гепатологии¹

Мациевич Мария Владиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гепатологии, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

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

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гепатологии¹, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра²

Кокина Ксения Юрьевна – науч. сотр. отделения гепатологии, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Воронкова Наталья Васильевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения гепатологии, врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Безносенко Валерий Данилович – врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Большинство смертельных случаев, обусловленных развитием осложнений цирроза печени, можно было бы предотвратить при своевременной диагностике и адекватном лечении. Однако отсутствие повсеместной диагностики гепатита, бессимптомность течения большинства заболеваний печени, дефекты системы учета этиологически верифицированных случаев цирроза печени, неосведомленность населения о рисках развития заболевания, современных диагностических и лечебных возможностях препятствуют сбору достоверных эпидемиологических данных о заболеваемости, болезненности и смертности населения от болезней печени, в том числе на финальной стадии, и как следствие – всесторонней оценке медико-социального бремени патологии печени. Единственной системой ее регистрации и учета остаются медицинские регистры. Анализ данных Московского областного регистра больных заболеваниями печени показал: ведущим этиологическим фактором в развитии цирроза печени выступает HCV-инфекция – 66%, второе место принадлежит алкогольному циррозу печени – 16,1%. Отмечена тенденция увеличения доли случаев цирроза печени в исходе хронического гепатита С среди впервые обращающихся пациентов (7,2% в 2012 г. и 10,6% в 2016 г.). Генотипические особенности вируса гепатита С определяют темпы прогрессирования заболевания – при 3-м генотипе цирроз печени развивается в более раннем возрасте, чем при 1-м: в возрасте 26–45 лет у 51,8% больных с 3-м генотипом вируса гепатита С и в возрасте 46–65 лет у 58,7% больных с 1-м генотипом. У пациентов старших возрастных групп вклад

в формирование цирроза печени вносит полиморбидная патология. На долю цирроза печени в исходе HBV-инфекции приходится 4,9%, при этом большинство больных, как правило, получают противовирусную терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Наибольший процент случаев цирроза печени отмечен среди пациентов с хроническим гепатитом дельта – 39,7% (46 из 116), а у 10,3% больных хроническим гепатитом дельта агрессивное течение заболевания приводит к формированию первичного рака печени. Таким образом, задачами на ближайшую перспективу, помимо поиска высокоэффективной этиотропной терапии и обеспечения ее доступности в программах государственного финансирования, следует признать необходимость разработки мер профилактики и раннего выявления заболеваний печени, а также модернизацию системы здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: цирроз печени, вирусные гепатиты, регистры больных, распространенность, скрининг, заболеваемость, смертность

Для цитирования: Богомолов П.О., Мациевич М.В., Буеверов А.О., Кокина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):59–67. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67.

Поступила 23.01.2018;
принята к публикации 09.02.2018

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

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

Цирроз печени и его осложнения служат причиной более чем 1,4 млн летальных исходов ежегодно во всем мире [1, 2]. Вместе с тем очевидно: подавляющее большинство этих случаев при своевременной диагностике и адекватной терапии можно было бы предотвратить.

Этиологическая структура цирроза печени имеет значительное географическое варьирование, что обусловлено национальными традициями, экономическим благополучием страны, этнической разнородностью, миграцией населения и многими другими факторами. К сожалению, в настоящее время отсутствуют достоверные эпидемиологические данные относительно заболеваемости, болезненности и смертности населения от болезней печени, в том числе на финальной стадии. Подобная ситуация препятствует всесторонней оценке бремени патологии печени и сопряжена с несколькими причинами. Прежде всего, с отсутствием комплексной диагностики, особенно на начальных стадиях болезни. Изменения лабораторных показателей в виде минимального цитолиза часто остаются проигнорированы клиницистами, особенно при обращении пациента по поводу других соматических заболеваний. С учетом высокой распространенности вирусного гепатита первичное обследование на наличие австралийского антигена (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) должно проводиться у каждого пациента при обращении за любым видом медицинской помощи. Анализ выписных эпикризов ранее госпитализированных пациентов, обратившихся в последующем в Московский областной гепатологический центр, показал: этиология цирроза печени на госпитальном этапе осталась неустановленной в 43,4% случаев, а более чем 90% больных была необоснованно назначена терапия только «гепатопротекторами».

Определенные трудности в диагностике возникают вследствие бессимптомного течения большинства заболеваний печени. В отсутствие своевременного медицинского вмешательства это становится причиной многолетнего течения патологического процесса и высокого риска формирования фиброза и цирроза печени.

Особые трудности связаны с существующим учетом впервые диагностированных случаев цирроза печени. В системе Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) все многообразие этиологических факторов заболевания, приводящих к цирротической трансформации ткани печени, отражено

лишь несколькими кодами: K70.3 – алкогольный цирроз, K74.3 и K74.4 – первичный и вторичный билиарный цирроз и K74.6 – другой и неуточненный цирроз печени. Соответственно, наиболее распространенные циррозы вирусной этиологии (HCV, HBV, HDV) оказываются отнесенными к единой группе других и неуточненных циррозов печени (K74.6), несмотря на фактически выявленную причину болезни. Эта грубая ошибка статистического контроля эпидемиологической ситуации исключает получение достоверных данных об этиологических факторах болезней печени на их финальной стадии и влечет за собой цепочку серьезных последствий: отсутствие планирования мер по борьбе с наиболее частыми причинами, вызывающими болезнь, игнорирование реальной ситуации органами здравоохранения и, в итоге, невыделение финансовых средств на лечение таких пациентов в рамках программ государственных гарантий.

Таким образом, в сложившейся ситуации единственной системой регистрации и учета обсуждаемой патологии в определенном регионе – Московской области – становится Московский областной регистр больных заболеваниями печени (далее – Регистр). Этот статистический инструмент позволяет собирать информацию о диагностированных болезнях печени на любой стадии, а также оценивать вклад конкретного этиологического фактора. Несмотря на то что медицинские регистры аккумулируют сведения об обратившихся за медицинской помощью, на основании этих данных невозможно получить достоверные заключения о популяции в целом – вследствие так называемого эффекта когорты. Тем не менее Регистр дает возможность охарактеризовать состояние здоровья населения Московской области, сделав акцент на планировании усилий по борьбе с определенными нозологиями и их профилактике.

Алкогольный цирроз печени

Алкоголь – лидирующий в мире этиологический фактор болезней печени и самая значимая причина формирования цирроза печени [3]. Согласно данным Регистра, в Московской области на долю алкогольного цирроза печени приходится 16,1% среди случаев цирроза печени и 1,7% среди случаев заболеваний печени (рис. 1). Объяснением столь малой доли алкогольного цирроза печени служит низкая обращаемость этой категории пациентов за амбулаторной помощью. Вместе с тем большинство обратившихся оказались высоко



мотивированными на борьбу с основным этиологическим фактором болезни. Подавляющее большинство пациентов – 87,6% – были направлены в Московский областной гепатологический центр для дальнейшего наблюдения и лечения после стационарного лечения, в том числе 37,1% по поводу декомпенсации алкогольного цирроза печени, 20,5% – обострения соматической патологии на фоне очередного алкогольного эксцесса, 14,2% – выявленной сопутствующей патологии печени (преимущественно вирусной этиологии), 11,7% – перенесенного острого алкогольного гепатита, 4,1% – после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. Остальные 12,4% больных обратились за консультацией гепатолога самостоятельно или в сопровождении родственников.

Обсуждая качество медицинской помощи при алкогольном циррозе печени, необходимо отметить частые диагностические трудности, связанные с верификацией острого алкогольного гепатита. Его развитие может осложнить любую форму алкогольной болезни печени и зависит от многих факторов. Прежде всего, острый алкогольный гепатит требует проведения дифференциального диагноза с декомпенсацией функции печени ранее сформированного алкогольного цирроза печени. Отличительной характеристикой острого алкогольного гепатита считается быстрое появление желтухи и нарушение гемостаза как следствие некроза печеночной паренхимы с формированием и прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности. Оценка тяжести поражения печени должна включать определение индекса Мэддрей* [4]. При достижении 32 баллов и более, что говорит о тяжелой форме острого алкогольного гепатита, обязательно назначение глюкокортикостероидной терапии (в отсутствие противопоказаний) – преднизолона в дозе 40–60 мг/сут на протяжении как минимум 4 недель в зависимости от динамики клинико-лабораторных показателей [5].

По данным наблюдений и реальной клинической практики, отказ от алкоголя оказывает наиболее значимое влияние на улучшение прогноза алкогольного цирроза печени, способствуя уменьшению вероятности тяжелых осложнений, улучшению гистологической картины, снижению степени портальной гипертензии и улучшению выживаемости [6]. Даже после короткого – 3-месячного – периода полного отказа от приема

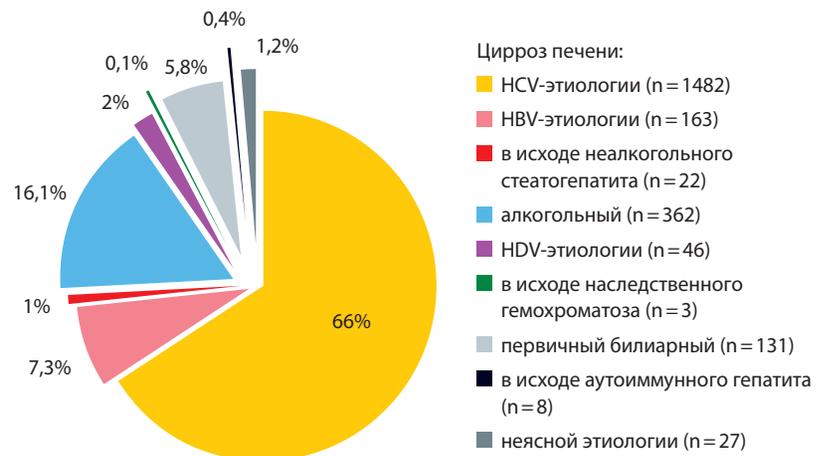


Рис. 1. Доля этиологических факторов цирроза печени по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (n = 2244)

алкоголя у 66% пациентов наблюдалось существенное улучшение состояния [7].

Цирроз печени в исходе хронического гепатита С

Применение препаратов прямого противовирусного действия представляет собой кардинальное изменение принципов лечения хронической HCV-инфекции, так как позволяет добиться излечения подавляющего большинства пациентов (более 90%) на любой стадии заболевания печени, значительно сократить сроки лечения (до 3 месяцев), а также минимизировать спектр нежелательных явлений, что особенно важно на стадии сформированного цирроза печени. Однако в Российской Федерации зарегистрирован не весь спектр доступных в мире схем безынтерфероновой противовирусной терапии, а стоимость имеющихся не сможет быть покрыта государством для лечения каждого случая.

Уменьшению заболеваемости вирусными гепатитами в нашей стране препятствуют не только малые объемы оказываемой лекарственной помощи, но и недостатки концепции существующих критериев для назначения противовирусной терапии. Серьезным заблуждением следует признать назначение терапии только людям с выраженным фиброзом и циррозом печени и «игнорирование» тех, у кого заболевание не привело к формированию фиброза печени или находится на начальных стадиях

* Индекс Мэддрей (Maddrey) рассчитывается по формуле: $4,6 \times (\text{ПВ}_{\text{пациента}} - \text{ПВ}_{\text{контроль}}) + \text{сыв. билирубин (мг/дл)}$, где ПВ – протромбиновое время, с; сыв. билирубин – уровень сывороточного билирубина, мг/дл ($\text{мг/дл} \times 17,1 = \text{мкмоль/л}$).

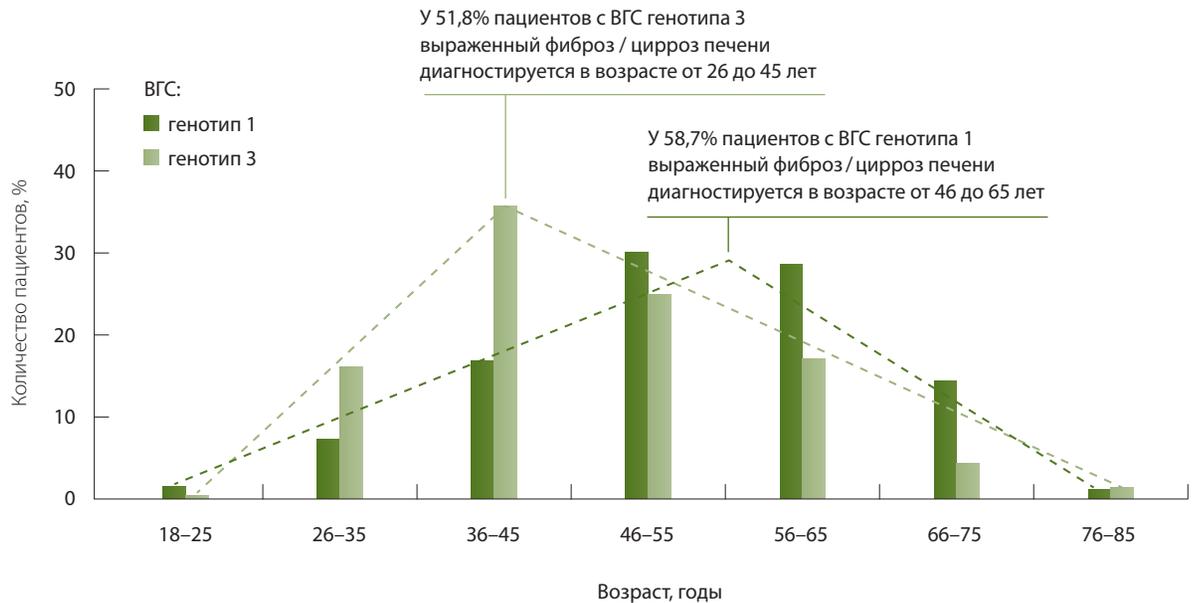


Рис. 2. Темпы формирования цирроза печени у пациентов с разными генотипами вируса гепатита С (ВГС)

паренхиматозных изменений. В большей степени это относится к молодым пациентам, инфицированным 3-м генотипом вируса гепатита С, поскольку именно эта категория способствует появлению новых случаев инфекции, поддерживая заболеваемость как минимум на постоянном уровне. Следовательно, выявление и незамедлительное лечение таких пациентов может стать механизмом, снижающим заболеваемость. Важными составляющими лечебной помощи этой категории пациентов выступают массовая терапия за счет средств государственных

источников финансирования и тщательный контроль приверженности пациентов лечению.

Что касается Московской области, здесь наблюдается постепенное увеличение доли больных с хроническим гепатитом С, при этом за счет 3-го генотипа. На необходимость раннего назначения противовирусной терапии указывает и то, что пик формирования цирроза печени в исходе инфекции, вызванной 3-м генотипом вируса гепатита С, приходится на молодой возраст. Так, более чем у половины пациентов с 3-м генотипом вируса гепатита С (у 51,8%) выраженный фиброз и цирроз печени диагностируются в возрасте 26–45 лет, а у пациентов с 1-м генотипом аналогичные изменения в печени в основном (в 58,7% случаев) выявляются в возрасте 46–65 лет (рис. 2). Это может быть обусловлено как особенностями 3-го генотипа вируса гепатита С – более выраженным профиброгенным и стеатогенным действием [8], так и сопутствующей патологией печени у социально неблагополучной категории больных (инфекция 3-м генотипом HCV чаще выявляется у инъекционных наркоманов).

Планирование объемов медицинской помощи зависит от эпидемиологических показателей, темпов прироста заболеваемости, а следовательно, осуществляется весьма приблизительно. Обращаемость за медицинской помощью не может служить показателем для определения потребности в медикаментозной терапии, так как впоследствии оказывается, что обеспеченность лекарственными препаратами за счет

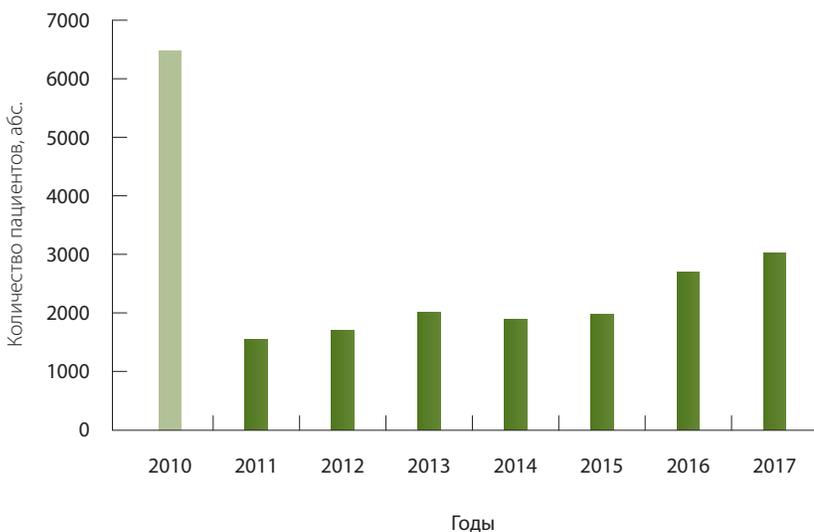


Рис. 3. Количество впервые обратившихся пациентов с любой патологией печени в период с 2011 по 2017 г. (n=21 228)

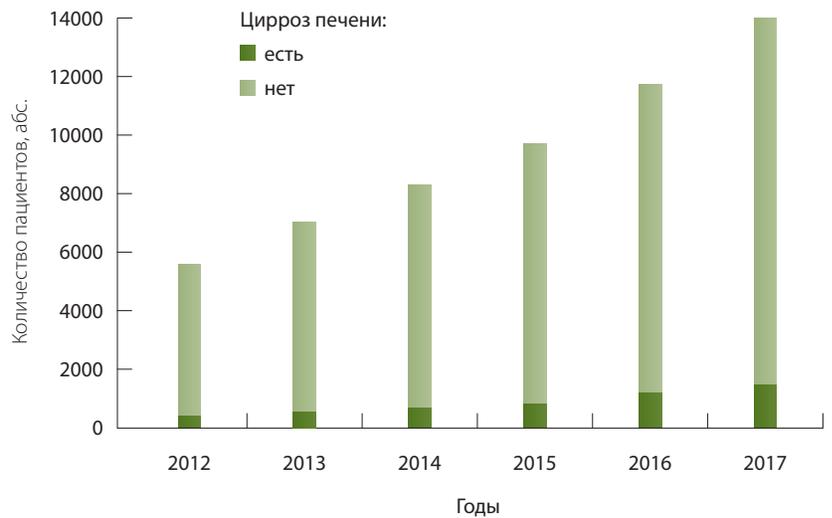


государственных средств много ниже фактической потребности. По оценкам экспертов, в экономически развитых странах менее 5% населения знают о наличии у них вирусного заболевания печени, в странах с низким и средним уровнем доходов этот показатель еще меньше – около 1% [9]. Немаловажными факторами остаются недостаточная осведомленность населения о вирусных гепатитах и их последствиях, а также низкое качество медицинской помощи, оказываемой врачами первичного звена. Именно поэтому обращаемость пациентов в специализированные центры невысокая. Вместе с тем организация скрининговых программ, общественных информационных мероприятий, популяризация проблемы в средствах массовой информации могут существенно увеличить количество пациентов, обратившихся за медицинской помощью.

Проведенная в 2015 г. с целью ориентировочной оценки эпидемиологической ситуации в Московской области скрининговая программа по выявлению людей, инфицированных HCV, позволила получить информацию о распространенности гепатита С в Подмоскowie. Предполагаемое количество больных хроническим гепатитом С было оценено в 54–61,7 тыс. человек [10], однако с учетом миграции населения, неравномерности заболеваемости в регионах, эндемичных по распространенности внутривенной наркомании, этот показатель может быть выше.

Тем не менее общее количество пациентов с хронической HCV-инфекцией, зафиксированных к настоящему времени в Регистре, составляет 13 980 (65,9% от общего количества больных в Регистре). Столь высокая доля обратившихся за медицинской помощью, особенно в 2016–2017 гг., – 22,6% от предполагаемого количества болеющих на основании данных скрининговой программы (рис. 3) – была достигнута благодаря активной программе курирования медицинских организаций Подмоскowie, которая включала выездные совещания сотрудников Московского областного гепатологического центра со специалистами амбулаторного звена учреждений здравоохранения области, проведение школ для пациентов, регулярных образовательных мероприятий.

Повышение внимания к проблеме гепатита, в том числе вирусного, налаженная маршрутизация пациентов с предполагаемым заболеванием печени для дальнейшего специализированного обследования и лечения – все это способствовало заметному увеличению в последние годы количества впервые обращающихся пациентов. Так, за 2010 г. с момента начала функционирования



| | | | | | | |
|--------------------------------|------|------|------|------|-------|-------|
| Всего, абс. | 5577 | 7014 | 8271 | 9672 | 11711 | 13980 |
| Прирост пациентов, абс. | 1119 | 1437 | 1257 | 1401 | 2039 | 2269 |
| Прирост доли цирроза печени, % | 7,2 | 7,5 | 8,3 | 8,5 | 10,1 | 10,6 |

Рис. 4. Количество впервые обратившихся больных с хроническим гепатитом С, в том числе на стадии цирроза печени, в период с 2012 по 2017 г.

Регистра в него были внесены сведения о 6438 пациентах, обратившихся в этом и предыдущих годах. Далее, в 2011 г. в Московский областной гепатологический центр были направлены 1544 пациента, в 2012 г. – 1698, в 2016 и 2017 гг. – 2688 и 3010 больных соответственно (см. рис. 3).



Рис. 5. Сопутствующая патология у пациентов с циррозом печени HCV-этиологии



Рис. 6. Спектр хронической HBV-инфекции по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (n = 3297)

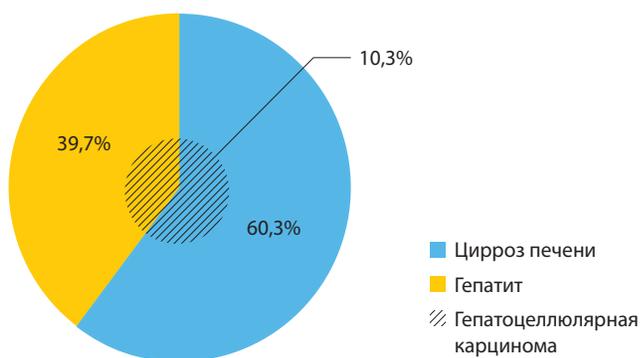


Рис. 7. Спектр хронической HDV-инфекции по данным Московского областного регистра больных заболеваниями печени (n = 116)

По мере увеличения количества обращающихся за медицинской помощью по поводу патологии печени растет процент пациентов с тяжелыми формами болезни. Так, по состоянию на 2012 г. среди обратившихся с хроническим гепатитом С на долю больных с циррозом печени приходилось 7,2%, на 2014 г. – 8,3%, а на 2017 г. – 10,6% (рис. 4).

Выраженная негативная тенденция – ежегодное увеличение доли больных с циррозом печени – обусловлена не только отсутствием массового скрининга населения и бессимптомным течением болезни на протяжении многих лет, но и частым сочетанием нескольких патологий, взаимоотягощающих течение заболеваний и ускоряющих темпы прогрессирования болезни печени.

Социально-демографические изменения, связанные со старением населения, обозначили проблему полиморбидности как фактора, ускоряющего прогрессирование заболеваний печени

и увеличивающего неблагоприятные исходы болезни в отсутствие своевременного квалифицированного медицинского контроля. Несмотря на частое выявление сопутствующего хронического вирусного гепатита у данной когорты пациентов, они длительное время не направляются к профильному специалисту, поскольку приоритетными оказываются именно сопутствующие заболевания по причине выраженной клинической симптоматики и существенного ухудшения качества жизни.

Известно, что негативный синергизм многолетней хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, и таких соматических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, алкогольная болезнь печени, ишемическая болезнь сердца, метаболические нарушения и др., у пациентов с циррозом печени определяет более высокий риск смерти, независимый от степени компенсации функции печени [11]. По данным Регистра, наиболее частыми сопутствующими состояниями у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С становятся ожирение и алкогольная болезнь печени – 27,7 и 19,4% соответственно. Сахарный диабет 2-го типа встречается у 10,5% больных с циррозом печени HCV-этиологии, различные формы ишемической болезни печени – у 6,3%, тяжелая, в некоторых случаях плохо контролируемая артериальная гипертензия – у 4,7%. У 11 (0,7%) пациентов помимо цирроза печени был выявлен аутоиммунный гепатит, у 28 (1,9%) – лимфопролиферативные заболевания, требующие проведения иммуносупрессивной терапии (рис. 5).

Цирроз печени в исходе хронического гепатита В и дельта

На долю хронической HBV-инфекции приходится 15,5% всех случаев, зафиксированных в Регистре. В Московской области, как и во всем центральном регионе Российской Федерации, отмечено существенное преобладание носительства HBsAg – 86,9%, характеризующее отсутствием признаков воспаления и фиброза печени. Иммуноактивный гепатит В составляет 6,9% случаев хронической HBV-инфекции, а иммунотолерантный гепатит верифицируется у 1,2% больных. Цирроз печени в исходе инфекции вирусом гепатита В был диагностирован у 4,9% (163 пациента по состоянию на конец 2017 г.) (рис. 6).

подавляющее большинство пациентов получают противовирусную терапию аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Наблюдая динамику первичного обращения по поводу данной



патологии, отметим приблизительно равномерное ежегодное распределение новых случаев HBV-инфекции (в диапазоне от 338 до 461), в том числе впервые диагностированных случаев цирроза печени. Это связано, с одной стороны, с повсеместной программой вакцинации от HBV и постепенным снижением заболеваемости, с другой стороны – с недостаточной диагностикой различных форм инфекции специалистами первичного звена, отсутствием массового скрининга на вирусные гепатиты. В Регистре отсутствуют точные данные о количестве людей с ранее перенесенной инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, с формированием постинфекционного иммунитета. Однако программа первичного серологического обследования в Московском областном гепатологическом центре позволяет регистрировать таких пациентов среди обратившихся по поводу другой патологии печени.

Ежегодно отмечается увеличение количества пациентов, обращающихся за специализированной медицинской помощью в Московский областной гепатологический центр, и доли инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта. Это может быть связано с активной миграцией населения из азиатских стран постсоветского пространства. Центральный федеральный округ Российской Федерации не является эндемичным по гепатиту дельта, и большинством инфицированных оказываются приезжие из Узбекистана, Таджикистана, Кыргызстана и Молдавии.

В Регистре содержатся сведения о 116 пациентах с хроническим гепатитом дельта, из них цирроз печени выявлен у 39,7% (46 пациентов), а у 10,3% – гепатоцеллюлярная карцинома, развитие которой не во всех случаях происходит на цирротической стадии (рис. 7). Трем пациентам была выполнена успешная ортотопическая трансплантация печени: 2 по поводу прогрессирования цирроза печени и 1 пациенту по причине развития гепатоцеллюлярной карциномы. Одним из результатов проведения трансплантации печени у таких пациентов стала полная элиминация HBV- и HDV-инфекции.

Противовирусная терапия при гепатите D, особенно на стадии цирроза печени, малоэффективна: аналоги нуклеозидов/нуклеотидов не оказывают существенного клинического улучшения, а использование интерферонов при циррозе печени ограничивается частыми осложнениями. Ситуацию могут изменить продолжающиеся исследования по изучению перспективной и патогенетически обоснованной комбинации пегилированных интерферонов и инновационного

препарата Мирклудекс Б (Myrcludex B), действие которого основано на блокировании входа HBsAg в гепатоцит.

Заключение

Цирроз печени – четырнадцатая наиболее распространенная причина смерти в мире и четвертая в Центральной Европе [12]. Смертность от цирроза печени в течение первого года после его выявления варьирует от 1 до 57% в зависимости от стадии заболевания [13, 14].

Планирование медицинской помощи основывается на особенностях регионспецифической эпидемиологической структуры заболеваемости, болезненности и смертности населения. Детальное изучение роли этиологических факторов и определение приоритетности каждого из них в зависимости от влияния на исходы заболевания представляются важной задачей организации здравоохранения. Сегодня несовершенство системы статистического учета в медицинских учреждениях не позволяет оценить негативные масштабы той или иной патологии печени и, соответственно, планировать усилия по организации профилактических и лечебных мероприятий.

Известно, что наибольший вклад в структуру патологии печени среди жителей Московской области вносит злоупотребление алкоголем и инфекция вирусом гепатита С. Роль вируса гепатита В в структуре заболеваемости болезнями печени тоже немаловажна, однако положительным моментом оказывается то, что большинство людей с выявленной инфекцией относятся к категории носителей австралийского антигена. Кроме того, большие надежды на ликвидацию HBV-инфекции возлагаются на тотальную вакцинацию населения.

Малый процент обращающихся за медицинской помощью связан прежде всего с отсутствием клинических проявлений заболевания в течение многих лет. Общественная неосведомленность о проблемах заболеваний печени, отсутствие скрининговых программ, недостаточное участие государства в информировании населения о социальной значимости вирусного гепатита, алкоголизма и наркомании минимизируют раннюю обращаемость больных и увеличивают процент впервые диагностируемых тяжелых форм заболеваний, которые поражают существенную долю трудоспособного населения. Цирроз печени является конечной стадией заболевания печени, а отсутствие специализированной помощи и своевременной высокоэффективной этиотропной

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



терапии приводит к развитию смертельно опасных осложнений, включая гепатоцеллюлярную карциному.

Таким образом, максимальные усилия должны быть направлены на разработку мер

профилактики и раннего выявления заболеваний печени, а также модернизацию системы здравоохранения на всех этапах оказания медицинской помощи рассмотренной категории больных. ©

Литература

1. Basnayake SK, Easterbrook PJ. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature. *J Viral Hepat.* 2016;23(7): 545–59. doi: 10.1111/jvh.12519.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963): 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
3. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437–45. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
4. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 1992;326(8):507–12. doi: 10.1056/NEJM199202203260802.
5. Crosse KI, Anania FA. Alcoholic hepatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002;5(6):417–23. doi: 10.1007/s11938-002-0029-7.
6. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, Valla DC. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23(1):45–53. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x.
7. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, Brissot P, Deugnier Y, Moirand R. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002;36(1):93–8. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00228-8.
8. Кузьмина ОС, Богомолов ПО, Маев ИВ, Мациевич МВ, Буеверов АО, Коблов СВ, Кокина КЮ, Барсукова НА, Уварова ОВ, Павлова ТВ. Хронический гепатит, вызванный вирусом 3-го генотипа: два «лица» одной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012;(5):26–33.
9. World Health Organization. WHO global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2016. 56 p. [Internet]. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> [Accessed 09 January 2017].
10. Богомолов ПО, Буеверов АО, Мациевич МВ, Петраченко МЮ, Воронкова НВ, Коблов СВ, Кокина КЮ, Безносенко ВД, Федосова ЕВ. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV. Альманах клинической медицины. 2016;44(6):689–96. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696.
11. Natarajan Y, White DL, El-Serag HB, Ramsey D, Richardson P, Kuzniarek J, Shukla R, Tansel A, Kanwal F. Role of non-hepatic medical comorbidity and functional limitations in predicting mortality in patients with HCV. *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):76–83. doi: 10.1007/s10620-016-4303-2.
12. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749–61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217–31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.
14. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillion AP, Ferrell L, Guido M, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Theise ND, Thung SN, Tsui WM, van Leeuwen DJ. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(1):5–9. doi: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP.

References

1. Basnayake SK, Easterbrook PJ. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature. *J Viral Hepat.* 2016;23(7): 545–59. doi: 10.1111/jvh.12519.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963): 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
3. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(4):437–45. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
4. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 1992;326(8):507–12. doi: 10.1056/NEJM199202203260802.
5. Crosse KI, Anania FA. Alcoholic hepatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2002;5(6):417–23. doi: 10.1007/s11938-002-0029-7.
6. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, Valla DC. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int.* 2003;23(1):45–53. doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x.
7. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, Brissot P, Deugnier Y, Moirand R. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol.* 2002;36(1):93–8. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00228-8.
8. Kuzmina OS, Bogomolov PO, Mayev IV, Matsievich MV, Buyeverov AO, Koblov SV, Kokina KYu, Barsukova NA, Uvarova OV, Pavlova TV. The chronic hepatitis caused by 3rd virus genotype: two "faces" of the same disease. *Clinical Prospects of Gastroenterology and Hepatology.* 2012;(5):26–33. Russian.
9. World Health Organization. WHO global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2016. 56 p. [Internet]. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1> [Accessed 09 January 2017].



10. Bogomolov PO, Bueverov AO, Matsievich MV, Petrachenkova MYu, Voronkova NV, Koblov SV, Kokina KYu, Beznosenko VD, Fedosova EV. Epidemiology of hepatitis C in the Moscow Region: data from the Moscow Regional Registry and screening for HCV antibodies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):689–96. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696.

11. Natarajan Y, White DL, El-Serag HB, Ramsey D, Richardson P, Kuzniarek J, Shukla R, Tansel A,

Kanwal F. Role of non-hepatic medical comorbidity and functional limitations in predicting mortality in patients with HCV. *Dig Dis Sci*. 2017;62(1):76–83. doi: 10.1007/s10620-016-4303-2.

12. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749–61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.

13. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.

J Hepatol. 2006;44(1):217–31. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.013.

14. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell L, Guido M, Nakanuma Y, Paradis V, Quaglia A, Theise ND, Thung SN, Tsui WM, van Leeuwen DJ. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):5–9. doi: 10.1309/AJCP2T2OHTAPBTMP.

Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts

P.O. Bogomolov¹ • M.V. Matsievich¹ • A.O. Bueverov^{1, 2} • K.Yu. Kokina¹ • N.V. Voronkova¹ • V.D. Beznosenko¹

The majority of deaths related to complications of liver cirrhosis would have been preventable with timely diagnosis and proper treatment. However, absence of the population-based screening programs for hepatitis, an asymptomatic course of the majority of liver disorders, failures in the registration of etiologically confirmed cases of liver cirrhosis, low population awareness of its risks and of current diagnostic and management opportunities do impede the collection of reliable epidemiological data on the incidence and prevalence of liver disorders including their end-stages, and on the related mortality of the population; as a consequence, all these factors hinder a comprehensive assessment of the medical and social burden of hepatic disorders. Medical registries are the single system for their registration and follow-up. Analysis of data from the Moscow Regional Registry of patients with liver disease has shown that the leading cause of liver cirrhosis is HCV infection (66%), with alcoholic liver cirrhosis ranking second (16.1%). There is a trend towards higher proportions of liver cirrhosis as an outcome of HCV hepatitis among newly referred patients (7.2% in 2012 and 10.6% in 2016). HCV genotype characteristics determine the rates of the disease progression: in those with genotype 3, liver cirrhosis would occur at an earlier age (51.8% of patients aged from 26 to 45) than with genotype 1 (58.7% of patients aged from 46 to 65). In older

patients, various comorbidities can contribute to the development of liver cirrhosis. Among patients with HBV infection, 4.9% have liver cirrhosis, and most of patients receive antiviral treatment with nucleoside/nucleotide analogues. The highest percentage of liver cirrhosis has been found in the patients with chronic D hepatitis (46/116, 39.7%). In 10.3% of the patients with chronic D hepatitis, the aggressive course of the disease leads to primary liver cancer. Thus, the necessity of the development of prevention measures and early detection of liver disorders, as well as modernization of the public healthcare system at all stages of medical care should be recognized as the short-term goals, in addition to the search for highly effective etiologic treatment and making it available within the state-financed programs.

Key words: liver cirrhosis, viral hepatitis, patient registry, prevalence, screening, incidence, mortality

For citation: Bogomolov PO, Matsievich MV, Bueverov AO, Kokina KYu, Voronkova NV, Beznosenko VD. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):59–67. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67.

Received 23 January 2018; accepted 9 February 2018

Pavel O. Bogomolov – MD, PhD, Head of the Moscow Regional Hepatology Center, Head of Department of Hepatology¹

Mariya V. Matsievich – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hepatology; Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹
✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 72 90.
E-mail: macievich@gmail.com

Aleksey O. Bueverov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Hepatology¹; Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy of the Postgraduate Medical Training Faculty²; Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center²

Kseniya Yu. Kokina – MD, Research Fellow, Department of Hepatology; Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Natal'ya V. Voronkova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Hepatology; Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Valeriy D. Beznosenko Valeriy D. – MD, Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

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

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



Оригинальная статья

Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении

Гришина Е.Е.¹ • Лернер М.Ю.² • Гемджян Э.Г.³

Актуальность. Увеальная меланома – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль глаза. **Цель** – оценить продолжительность жизни больных увеальной меланомой, стратифицированных по виду лечения, выявить факторы, значимо связанные с продолжительностью жизни. **Материал и методы.** Материалом исследования послужили данные амбулаторных карт и форм диспансерного учета больных увеальной меланомой Офтальмологической клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1977 по 2012 г. Для оценки продолжительности жизни больных увеальной меланомой использован анализ выживаемости. Проведенный анализ характеризует ситуацию на январь 2013 г. Уточнен жизненный статус (жив, умер) всех больных. Факторы, рассмотренные в исследовании, обусловлены содержанием карт диспансерного учета. Заболеваемость (инцидентность) увеальной меланомой в Москве (на 2012 г.) составляла 0,9 на 100 тыс. населения, распространенность (превалентность) – 11,1 на 100 тыс. населения. **Результаты.** Исследование

охватило 698 больных увеальной меланомой: 260 (37%) мужчин (от 19 до 87 лет, медиана возраста – 60 лет) и 438 (63%) женщин (от 18 до 93 лет, медиана – 63 года); таким образом, женщин состояло на диспансерном учете на 26% больше, чем мужчин. Ликвидационное лечение (преимущественно энуклеацию) получили 358 (51%), органосохранное лечение – 340 (49%) человек. Пяти-, семи-, десятилетняя болезнь-специфическая выживаемость больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана – 88 месяцев) лечения составляет соответственно: 89 ± 2 , 83 ± 3 , 75 ± 4 против 63 ± 3 , 52 ± 4 , $47 \pm 5\%$ ($p=0,001$). Общая выживаемость и болезнь-специфическая выживаемость в группе с ликвидационным лечением (по сравнению с органосохранным) значительно ниже, что по результатам многофакторного анализа оказалось ассоциировано не столько с видом лечения, сколько с более высокой стадией заболевания (в первую очередь) и более старшим возрастом (> 65 лет) пациентов (во вторую очередь) – факторами, которые статистически значимо

чаще ($p=0,05$; критерий хи-квадрат) имели место в группе больных, получивших ликвидационное лечение. **Заключение.** Большие размеры увеальной меланомы наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением, а также возраст пациентов старше 65 лет оказались неблагоприятными прогностическими факторами.

Ключевые слова: увеальная меланома, энуклеация, органосохранное лечение, брахитерапия, эпидемиология, общая выживаемость, болезнь-специфическая выживаемость

Для цитирования: Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):68–75. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75.

Поступила 05.02.2018;
принята к публикации 08.03.2018

Увеальная меланома – наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль, по частоте встречаемости занимает второе место после кожной меланомы. По данным разных авторов, она составляет от 5 до 8% от меланом всех локализаций и 85% от всех внутриглазных новообразований [1–4]. Несмотря на значительные успехи в лечении первичной опухоли, меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Особенности выявляемости увеальной меланомы и результаты ее лечения требуют постоянного мониторинга и анализа.

Заболеваемость (инцидентность) увеальной меланомой в Москве (на 1 января 2013 г.) составляла 0,9 (на 100 тыс. населения), распространенность

(превалентность) – 11,1 (на 100 тыс. населения). Ранее в лечении увеальной меланомы преобладали ликвидационные методы: энуклеация, расширенная энуклеация глаза, экзентерация орбиты. Но уже с 2008 г. более половины больных увеальной меланомой получают органосохранное лечение [5]. Основным методом органосохранного лечения остается брахитерапия – локальная контактная лучевая терапия опухоли с помощью офтальмоаппликаторов. Есть публикации о более благоприятном витальном прогнозе для больных после брахитерапии по сравнению с энуклеацией [6]. Однако отмечается, что частота метастазирования зависит от исходных размеров опухоли и ее локализации. Сроки появления метастазов зависят от результатов брахитерапии: при полной регрессии опухоли метастазы возникают в среднем



через 7–8 лет, тогда как после вторичной энуклеации, выполненной в связи с неполной регрессией опухоли при ее продолженном росте, сроки метастазирования укорачиваются до 4 лет.

Необходимо отметить, что в последние годы офтальмологи стали чаще выявлять увеальную меланому на более ранних стадиях, несмотря на то что маленькие меланомы протекают бессимптомно и процент их диагностики во всем мире невелик [7]. В России в 76% случаев при первичном осмотре диагностируют большие и средние увеальные меланомы [8]. Кроме того, наметилась тенденция проводить органосохранное лечение не только маленьких и средних меланом, но и опухолей больших размеров. Вопрос о безопасности такого лечения широко дискутируется в отечественной литературе [9].

Целью нашего исследования стала оценка продолжительности жизни больных увеальной меланомой (стратифицированных по виду лечения: органосохранного и ликвидационного) и выявление факторов, связанных с продолжительностью жизни.

Материал и методы

Нами ретроспективно изучены данные амбулаторных карт и форм диспансерного учета больных увеальной меланомой Офтальмологической клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1977 по 2012 г. Формы диспансерного учета были составлены на основании выписок из медицинских карт стационарного больного злокачественными новообразованиями (Ф. 027-1/у) и/или извещений о больном с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования (Ф. 090/у). Все пациенты, состоявшие на диспансерном учете в Московском городском офтальмоонкологическом центре с 1977 по 2012 г., были жителями Москвы и получали лечение в различных клиниках города.

Статистический анализ. Выполнен анализ выживаемости. Оценки (в %) общей выживаемости (ОВ) и болезнь-специфической выживаемости (БСВ) методом Каплана – Мейера (с логранговым критерием) приводятся со стандартной ошибкой (кривые представлены с 95% доверительными областями). Многофакторный анализ выполнен с использованием модели Кокса. Время отсчитывалось от начала лечения (которое практически совпадает с датой установления диагноза). Расчеты проводились в статистическом пакете SAS 9.4.

Результаты

Исследование охватило 698 больных увеальной меланомой (в возрасте от 18 до 93 лет,

Гришина Елена Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. офтальмологического отделения¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация. Тел.: +7 (905) 703 18 63. E-mail: eyelena@mail.ru

Лернер Марина Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром²

Гемджян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаборатории биостатистики³

медиана возраста – 63 года): 260 (37%) мужчин (от 19 до 87 лет, медиана возраста – 60 лет) и 438 (63%) женщин (от 18 до 93 лет, медиана – 63 года) (рис. 1). Ликвидационное лечение (преимущественно энуклеацию) получили 358, органосохранное лечение – 340 человек. Соотношение мужчин и женщин в целом (а также в каждой из групп видов лечения) составляет 1:1,7.

Распределения больных по стадиям заболевания (таблица) статистически значимо различны (точный критерий Фишера, $p=0,01$).

Доля больных, умерших от метастазов, в группе с ликвидационным лечением (по сравнению с органосохранным) была вдвое больше (рис. 2). Однако больные увеальной меланомой, получившие органосохранное лечение, были в среднем на 10 лет моложе ($p=0,05$) и имели опухоли меньших размеров (около 80% пациентов из этой группы имели опухоль в стадии T_1-T_2). Многофакторный анализ показал, что возраст (> 65 лет) и высокая стадия заболевания (отражающая также и размер опухоли) являются независимыми статистически значимыми неблагоприятными факторами исхода заболевания.

Пяти-, семи- и десятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой (медиана выживаемости – 128 мес.) составляет 71 ± 2 , 60 ± 2 и $50 \pm 3\%$ соответственно (рис. 3).

По оценкам как ОВ, так и БСВ продолжительности жизни больных, получивших органосохранное лечение, оказалась выше, чем у больных, получивших ликвидационное лечение (рис. 4–6). Согласно результатам многофакторного анализа, более низкие показатели выживаемости при ликвидационном лечении связаны с более высокими (по сравнению с органосохранной группой) значениями стадии заболевания и возраста у больных в этой группе.

Выживаемость больных увеальной меланомой в стадии T_2 , получивших органосохранное лечение, по сравнению с ликвидационным, была выше (рис. 7). Аналогичный результат получен и в отношении больных увеальной меланомой в стадии T_3 (рис. 8). В группе с органосохранным лечением показатели выживаемости были статистически значимо выше для больных увеальной меланомой со стадией T_1 по сравнению со стадиями T_2 и T_3 (последние две значимо не различаются) (рис. 9). Максимальная разница в оценках выживаемости имела место при сравнении увеальной меланомы в стадиях T_1 (маленькая меланома) и T_4 (меланомы с экстрасклеральным ростом) (рис. 10).

Необходимо отметить, что стадии заболевания, указанные в медицинской документации, не единообразно отражали размеры опухоли, так

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

² Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина»; ДЗ г. Москвы; 123001, г. Москва, Мамонтовский пер., 7, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4, Российская Федерация

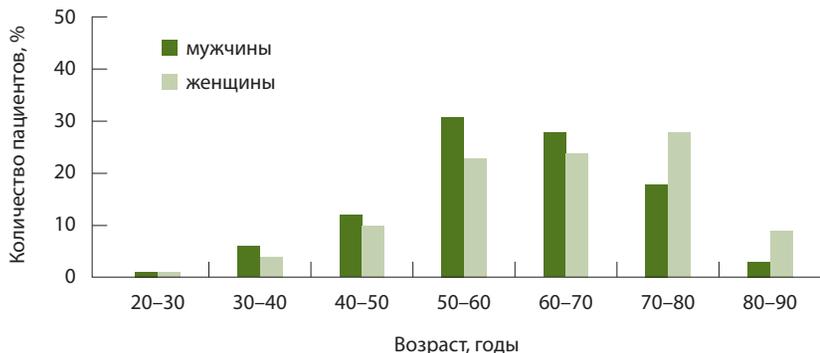


Рис. 1. Распределение больных увеальной меланомой по полу и возрасту: мужчины (n = 260), женщины (n = 438)

Распределение больных увеальной меланомой по стадиям заболевания в зависимости от вида лечения (органосохранного и ликвидационного)

| Стадия увеальной меланомы | Количество больных, n (%) | |
|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| | органосохранное лечение | ликвидационное лечение |
| 1 | 57 (17) | 0 (0) |
| 2 | 211 (62) | 50 (16) |
| 3 | 72 (21) | 227 (70) |
| 4 | 0 (0) | 46 (14) |

как могли использоваться разные классификации стадии опухоли в зависимости от времени и места (медицинского центра г. Москвы) проведения лечения увеальной меланомы.

Статистический анализ показал, что неблагоприятность прогноза заболевания увеличивается при высоких значениях стадии заболевания (больше размер опухоли) и возраста пациента (старше 65 лет).

Обсуждение

По результатам анализа, проведенного с учетом возрастной популяционной смертности населения, выявлена связь возраста больных увеальной меланомой со значениями показателей выживаемости. Возраст старше 65 лет оказался неблагоприятным прогностическим фактором как при ликвидационных методах лечения увеальной меланомы, так и при органосохранном лечении. Этот вывод полностью совпадает с данными литературы [10, 11]. Отметим, что в Москве наблюдается увеличение возраста пациентов, у которых диагностируется увеальная меланома, та же тенденция отмечается за рубежом [10–12].

Существует мнение, что БСВ пациентов с увеальной меланомой зависит от размеров опухоли и проведенного лечения: пятилетняя

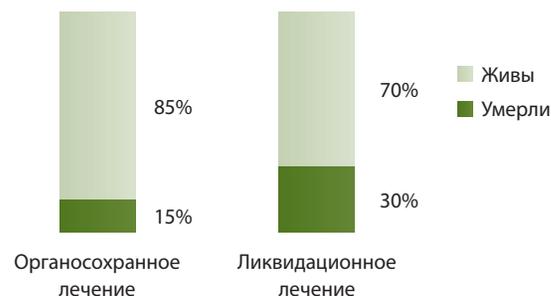


Рис. 2. Сравнение соотношения живых и умерших (от метастазов увеальной меланомы) в группах органосохранного (n = 295: жив = 250, умер = 45) и ликвидационного (n = 327: жив = 227, умер = 100) лечения (p = 0,01, критерий хи-квадрат)

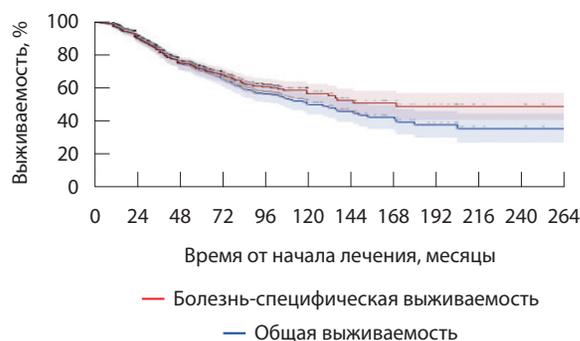


Рис. 3. Общая выживаемость (медиана выживаемости = 120 мес., пяти- и десятилетняя выживаемость – 70 ± 2 и 50 ± 2%) и болезнь-специфическая выживаемость (медиана выживаемости = 170 мес., пяти- и десятилетняя выживаемость – 72 ± 2 и 57 ± 3%) больных увеальной меланомой (n = 698)

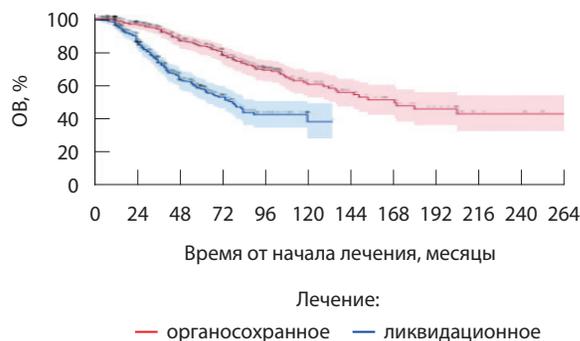


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана – 169 мес.) и ликвидационного (медиана – 78 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равны: 83 ± 2, 74 ± 3, 61 ± 4 и 58 ± 3, 44 ± 4, 38 ± 5% соответственно (p = 0,001)

выживаемость при органосохранном лечении выше, чем при ликвидационных методах [13]. Некоторое время назад этот факт объясняли диссеминацией опухолевых эмболов в вортикозные вены, возникающей вследствие перепада внутриглазного давления в момент перерезки зрительного

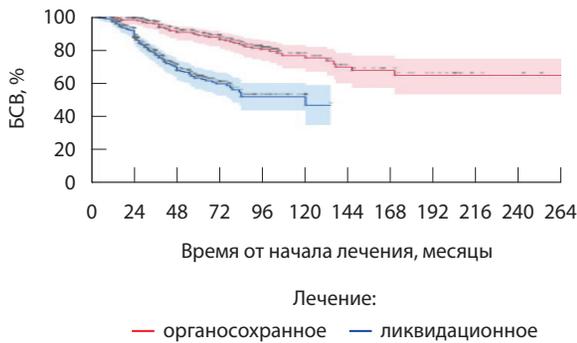


Рис. 5. Болезнь-специфическая выживаемость (БСВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана – 88 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя БСВ равны: 89 ± 2 , 83 ± 3 , 75 ± 4 и 63 ± 3 , 52 ± 4 , $47 \pm 5\%$ соответственно ($p = 0,001$, логранговый критерий)

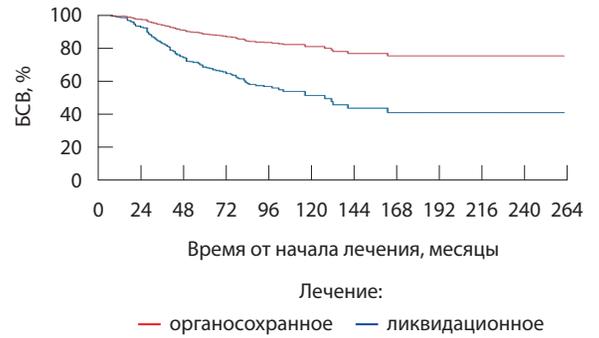


Рис. 6. Болезнь-специфическая выживаемость (БСВ) больных увеальной меланомой в группах органосохранного (медиана выживаемости не достигается) и ликвидационного (медиана 125 мес.) лечения. Пяти-, семи-, десятилетняя БСВ равны: 90 ± 2 , 87 ± 3 , 83 ± 4 и 70 ± 3 , 62 ± 4 , $53 \pm 5\%$ соответственно ($p = 0,001$, Gray's test), оценка (отличающаяся от оценки Каплана – Мейера) проведена (только в данном случае) по модели Fine – Gray

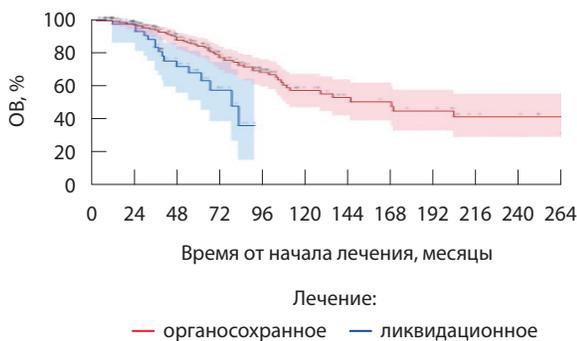


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадии T_2 , получивших органосохранное (медиана – 169 мес.) и ликвидационное лечение (медиана – 79 мес.). Пяти-, семилетняя ОВ равна: 84 ± 3 , $73 \pm 4\%$ (десятилетняя ОВ – $58 \pm 5\%$) и 84 ± 6 , $68 \pm 8\%$ соответственно ($p = 0,01$). Пяти-, семилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 90 ± 3 , $79 \pm 4\%$ (десятилетняя – $65 \pm 5\%$) и 89 ± 6 , $73 \pm 8\%$ соответственно ($p = 0,01$)

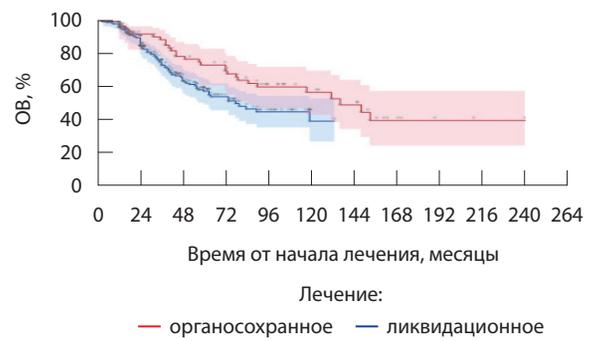


Рис. 8. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадии T_3 , получивших органосохранное (медиана – 137 мес.) и ликвидационное лечение (медиана – 78 мес.). Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равна: 74 ± 6 , 64 ± 6 , 57 ± 7 и 57 ± 4 , 47 ± 5 , $39 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,02$). Пяти-, семи-, десятилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 80 ± 5 , 70 ± 6 , 64 ± 7 и 89 ± 4 , 73 ± 5 , $41 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,01$)

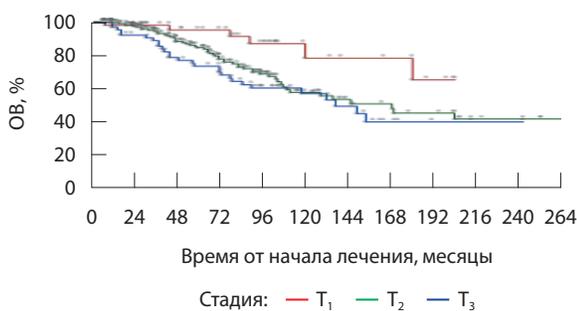


Рис. 9. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой, получивших органосохранное лечение, в стадиях T_1 (медиана ОВ не достигается), T_2 (медиана – 169 мес.) и T_3 (медиана – 137 мес.). Пяти-, семи-, десятилетняя ОВ равна: 95 ± 3 , 91 ± 5 , $78 \pm 10\%$ (для T_1), 84 ± 3 , 73 ± 4 , 58 ± 5 (для T_2) и 74 ± 6 , 64 ± 6 , 57 ± 7 (для T_3) ($p = 0,01$ для T_1 против T_2/T_3). Для болезнь-специфической выживаемости различия такие же

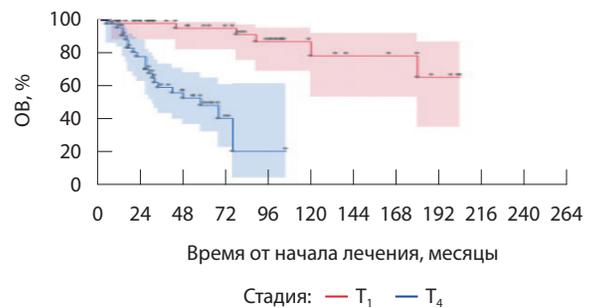


Рис. 10. Общая выживаемость (ОВ) больных увеальной меланомой в стадиях T_1 (лечение только органосохранное, медиана не достигается) и T_4 (лечение только ликвидационное, медиана 58 мес.). Пяти-, семилетняя ОВ равны: 95 ± 3 , $91 \pm 5\%$ (десятилетняя ОВ – $78 \pm 10\%$) и 48 ± 9 , $20 \pm 15\%$ соответственно ($p = 0,02$). Пяти-, семилетняя болезнь-специфическая выживаемость: 99 ± 2 , $97 \pm 6\%$ (десятилетняя – $84 \pm 9\%$) и 53 ± 9 , $25 \pm 15\%$ соответственно ($p = 0,001$)



нерва [14]. Однако последующие работы показали несостоятельность этой гипотезы. Удаление пораженного глаза проводится при больших опухолях, и, по данным ряда авторов, за несколько месяцев до энуклеации уже имеются микрометастазы опухоли [15]. Многоцентровые рандомизированные исследования COMS (2012) не выявили разницы в пяти- и двенадцатилетней специфической выживаемости больных увеальной меланомой средних размеров после брахитерапии и энуклеации [16]. Это согласуется с выводами других исследователей, анализирующих результаты ликвидационного и лучевого лечения больших меланом [17–19].

В единичных отечественных работах предпринята попытка сравнить результаты лечения больных увеальной меланомой средних и больших размеров. Так, С.В. Саакян и соавт. (2011) в ходе анализа выживаемости в двух группах больных с сопоставимыми по размерам опухолями пришли к выводу, что органосохранное лечение обеспечивает более благоприятный витальный прогноз, а срок появления метастазов после энуклеации в 1,2 раза короче, чем после органосохранного лечения [20, 21]. В другой работе был проведен анализ выживаемости больных увеальной меланомой высотой $8,4 \pm 1$ мм и диаметром основания опухоли $13,7 \pm 2,3$ мм. На основании оценки пятилетней выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации авторы исследования сделали следующее заключение: использование брахитерапии опухоли в комбинации с транспупиллярной термотерапией не повышает риска диссеминации опухоли по сравнению с первичной энуклеацией [22]. Заметим, что этот вывод основан на анализе выживаемости небольшой группы больных и наблюдение за ними составило только пять лет.

По мнению других исследователей, энуклеация глаза по поводу большой меланомы обеспечивает более благоприятный витальный прогноз [23]. Существует даже такая точка зрения: качество жизни больных после первичной энуклеации выше, чем у пациентов после брахитерапии, так как у первых ниже частота тревожных состояний, связанных с риском развития рецидива меланомы [24].

Болезнь-специфическая выживаемость больных увеальной меланомой ассоциирована не только с видом лечения, но, в большей степени, с размерами опухоли на момент ее диагностики [25, 26]. Так, при сравнении увеальной меланомы в стадии T_1 – T_4 по классификации AJCC (American Joint Committee on Cancer) установлено, что смертность от метастазов пациентов с меланомой в стадии T_2 в 3 раза выше, а меланомой в стадии T_3 в 10 раз выше, чем пациентов с меланомой в стадии T_1 [27].

По мнению некоторых авторов, остается открытым вопрос, почему БСВ после проведения органосохранного лечения увеальной меланомы выше, чем после энуклеации. Связано ли это с методом лечения или с размерами опухоли? Анализ 7516 больных увеальной меланомой показал, что, несмотря на увеличение доли органосохранных методов лечения, БСВ не изменилась за период с 1973 по 2012 г. [28, 29].

Хорошо известны такие факторы неблагоприятного прогноза увеальной меланомы, как большие диаметр и толщина опухоли, ее цилиохориоидальная локализация, экстрасклеральное распространение, эпителиоидноклеточное строение, наличие выраженной сосудистой сети, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация, высокий уровень экспрессии инсулиноподобного фактора роста и др. [30]. В последние годы появилось большое количество работ, освещающих роль молекулярно-генетических нарушений в прогнозе увеальной меланомы. Выделены класс I генетического профиля увеальной меланомы с низким риском метастазирования и класс II – с высоким риском метастазирования [31]. По данным ряда исследователей, по мере увеличения размеров опухоли возрастает и количество молекулярно-генетических нарушений, связанных с неблагоприятным прогнозом [32].

Большой размер опухоли наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением являются неблагоприятными прогностическими факторами. Это диктует необходимость выработки строгих показаний для органосохранных методов лечения, применяемых прежде всего для лечения меланом малых и средних размеров [25]. Решение о возможности проведения органосохранного лечения принимается индивидуально с учетом размеров опухоли, ее локализации, отсутствия экстрасклерального роста, возраста больного и его настроения, зрительных функций пораженного глаза [23, 33].

Заключение

Большие размеры увеальной меланомы наряду с ее предэкваториальной локализацией и экстрасклеральным распространением, а также возраст пациентов более 65 лет оказались неблагоприятными прогностическими факторами. Остро стоит вопрос ранней диагностики бессимптомно протекающих маленьких увеальных меланом. Для раннего выявления требуется «онкологическая настороженность» офтальмологов первичного звена и увеличение времени приема одного пациента для осмотра глазного дна с широким зрачком. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Е.Е. Гришина с 1987 по 2009 г. – заведующая Московским городским офтальмоонкологическим центром, с 2009 по 2012 г. – главный врач Офтальмологической клинической больницы ДЗ г. Москвы (ныне Филиал № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы).

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
- McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
- Зиангирова ГГ, Лихванцева ВГ. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово; 2003. 455 с.
- Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
- Бровкина АФ, Вальский ВВ, Гусев ГА, Пантелеева ОГ, Юровская НН. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(2):26–8.
- Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2013;88(11):433–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.06.003.
- Панова ИЕ, Пилат АВ, Бухтиярова НВ, Семенова ЛЕ, Важенина ДА, Ушенина ЛА. Многокомпонентное лечение увеальной меланомы. *Офтальмохирургия*. 2007;(2):24–7.
- Бровкина АФ. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(1):13–6.
- Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J*. 2015;108(3):158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
- Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejčič KN, Zupancic IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
- Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
- Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):422–8. doi: 10.1111/ceo.12490.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(6):420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420.
- Singh AD, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962–7. doi: 10.1136/bjo.2003.029058.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1684–93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
- Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma*. 2010;57(4):377–81. doi: 10.4149/neo_2010_04_377.
- Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5):657–63. doi: 10.1007/s00417-006-0477-1.
- Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)*. 2008;22(11):1398–403. doi: 10.1038/sj.eye.6702911.
- Саакян СВ, Пантелеева ОГ, Ширина ТВ. Оценка выживаемости больных увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(1):67–70.
- Саакян СВ, Пантелеева ОГ, Ширина ТВ. Особенности метастатического поражения и выживаемости больных с увеальной меланомой в зависимости от метода проведенного лечения. *Российский офтальмологический журнал*. 2012;5(2):55–8.
- Яровой АА, Магарамов ДА. Меланома хориоидеи стадии T2 высотой более 6,0 мм: органосохраняющее лечение с использованием брахитерапии и транспупиллярной термотерапии или энуклеация? Анализ выживаемости. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(1):43–5.
- Стоюхина АС, Чесалин ИП. Выживаемость больных меланомой хориоидеи больших размеров. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):39–44.
- Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM; Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2):226–38. doi: 10.1001/archophth.124.2.226.
- Бровкина АФ, Стоюхина АС, Чесалин ИП. Метрическая классификация меланом хориоидеи и ее роль в выборе лечения. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(2):4–7. doi: 10.17116/oftalma201613224-7.
- Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279–89. doi: 10.2147/OPHT.S89591.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1180–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
- Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2012). *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2113–9. doi: 10.2147/OPHT.S113623.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
- Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.
- Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirotko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.017.



32. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU, Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA, Ganguly A. Cytogenetic abnormalities in uveal melanoma based on tumor features and size

in 1059 patients: The 2016 W. Richard Green lecture. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609–18. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.026.

33. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T, Grigsby P, Rao PK. Patterns of care and

survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004–2013): a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2017;9(5): 453–65. doi: 10.5114/jcb.2017.70986.

References

1. Brovkina AF, editor. *Ophthalmooncology*. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. Russian.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5): 1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Ziangirova GG, Likhvantseva VG. Tumors of uvea. Moscow: Poslednee slovo; 2003. 455 p. Russian.
5. Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):321–5. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
6. Brovkina AF, Val'skii VV, Gusev GA, Panteleeva OG, Iurovskaia NN. A risk of metastasis of uveal melanomas after brachytherapy. *Annals of Ophthalmology*. 2003;119(2):26–8. Russian.
7. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, AlonsoMartínez P, Frutos-Baraja JM, López-Lara F. Uveal melanoma: clinical characteristics, treatment and survival in a series of 500 patients. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(11):433–8. doi: 10.1016/j.oftal.2013.06.003.
8. Panova IE, Pilat AV, Bukhtiyarova NV, Semenova LE, Vazhenina DA, Ushenina LA. Multicomponent treatment of uveal melanoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2007;(2): 24–7. Russian.
9. Brovkina AF. Current aspects of treatment for choroidal melanomas: problems, controversial questions. *Annals of Ophthalmology*. 2006;122(1):13–6. Russian.
10. Sagus M, Bedikian AY. Uveal melanoma in the first 4 decades of life. *South Med J*. 2015;108(3):158–63. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000248.
11. Jancar B, Budihna M, Drnovsek-Olup B, Andrejic KN, Zupancic IB, Pahor D. Prognostic factors of choroidal melanoma in Slovenia, 1986–2008. *Radiol Oncol*. 2016;50(1):104–12. doi: 10.1515/raon-2015-0009.
12. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550–3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306810.
13. Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):422–8. doi: 10.1111/ceo.12490.
14. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978;62(6):420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420.
15. Singh AD, Rennie IG, Kivela T, Seregard S, Grossniklaus H. The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(7):962–7. doi: 10.1136/bjo.2003.029058.
16. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1684–93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684.
17. Furdova A, Slezak P, Chorvath M, Waczulikova I, Sramka M, Kralik G. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma*. 2010;57(4):377–81. doi: 10.4149/neo_2010_04_377.
18. Gambrelle J, Grange JD, Devouassoux Shisheboran M, Rivoire M, Baggetto LG, Jean-Louis B, Fleury J, Kodjikian L. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(5): 657–63. doi: 10.1007/s00417-006-0477-1.
19. Krohn J, Monge OR, Skorpen TN, Mørk SJ, Dahl O. Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)*. 2008;22(11):1398–403. doi: 10.1038/sj.eye.6702911.
20. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Estimation of long-term survival in uveal melanoma after organ-preserving treatment and enucleation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;(1):67–70. Russian.
21. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Metastatic disease characteristics and survival of patients with uveal melanoma depending on the method of treatment of the primary tumor. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(2): 55–8. Russian.
22. Yarovoy AA, Magaramov DA. Choroidal melanoma stage T2 higher than 6.0 mm: organ-preserving treatment with brachytherapy and transpupillary thermotherapy vs enucleation? Survival analysis. *Annals of Ophthalmology*. 2011;127(1):43–5. Russian.
23. Stoiukhina AS, Chesalin IP. Survival rates for large choroidal melanomas. *Annals of Ophthalmology*. 2014;130(4):39–44. Russian.
24. Melia M, Moy CS, Reynolds SM, Hayman JA, Murray TG, Hovland KR, Earle JD, Kurinij N, Dong LM, Miskala PH, Fountain C, Cella D, Mangione CM; Collaborative Ocular Melanoma Study-Quality of Life Study Group. Quality of life after iodine 125 brachytherapy vs enucleation for choroidal melanoma: 5-year results from the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS QOLS Report No. 3. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(2): 226–38. doi: 10.1001/archophth.124.2.226.
25. Brovkina AF, Stoyukhina AS, Chesalin IP. Size-based classification of choroidal melanoma and its role in treatment decision-making. *Annals of Ophthalmology*. 2016;132(2):4–7. Russian. doi: 10.17116/oftalma201613224-7.
26. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279–89. doi: 10.2147/OPHT.S89591.
27. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1180–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.026.
28. Mahendraraj K, Lau CS, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973–2012). *Clin Ophthalmol*. 2016;10:2113–9. doi: 10.2147/OPHT.S113623.
29. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
30. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(2):93–102. doi: 10.4103/0301-4738.154367.



31. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsbu-
ger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr,
Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT,
Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, Mc-
Gowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simp-
son ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirotko WJ,
Harbour JW. Collaborative Ocular Oncol-
ogy Group report number 1: prospective
validation of a multi-gene prognostic as-

say in uveal melanoma. *Ophthalmology*.
2012;119(8):1596–603. doi: 10.1016/j.opht-
tha.2012.02.017.

32. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Sakta-
nasate J, Lawson BM, Landy JE, Badami AU,
Sivalingam MD, Mashayekhi A, Shields JA,
Ganguly A. Cytogenetic abnormalities in uveal
melanoma based on tumor features and size in
1059 patients: The 2016 W. Richard Green lec-

ture. *Ophthalmology*. 2017;124(5):609–18. doi:
10.1016/j.opht.2016.12.026.

33. Rao YJ, Sein J, Badiyan S, Schwarz JK, DeWees T,
Grigsby P, Rao PK. Patterns of care and survival
outcomes after treatment for uveal melanoma
in the post-coms era (2004–2013): a surveil-
lance, epidemiology, and end results analysis.
J Contemp Brachytherapy. 2017;9(5):453–65.
doi: 10.5114/jcb.2017.70986.

Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment

E.E. Grishina¹ • M.Yu. Lerner² • E.G. Gemdzhian³

Rationale: Uveal melanoma is the most common primary malignancy of the eye. **Aim:** To evaluate survival in patients with uveal melanoma stratified according to the type of treatment and to identify factors significantly associated with their survival. **Materials and methods:** The study was performed on the data extracted from medical files and follow-up forms of patients with uveal melanoma seen in the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow, from 1977 to 2012. Analysis of survival was used to assess the life longevity of patients with uveal melanoma. The analysis was censored at January 2013, when vital status (dead or alive) of all patients was assessed. The factors included into the study analysis, were those taken from the follow-up forms. The incidence of uveal melanoma in Moscow (2012) was 0.9 per 100,000 of the population, whereas its prevalence was 11.1 per 100,000. **Results:** 698 patients with uveal melanoma were included into the study, among them 260 (37%) men (aged from 19 to 87 years, median age 60 years) and 438 (63%) women (aged from 18 to 93 years, median age 63 years); therefore, the proportion of women under the follow-up monitoring was by 26% higher than that of men. The liquidation treatment (mostly enucleation) was performed in 358 (51%) of the patients, whereas the organ preserving treatment in 340 (49%). At 5, 7, and 10 years of the follow-up, the disease-specific survival of patients with uveal melanoma after the organ preserving treatment (median survival

has not been reached) and after the liquidation treatment (median, 88 months) were 89 ± 2 , 83 ± 3 , and $75 \pm 4\%$ versus 63 ± 3 , 52 ± 4 , and $47 \pm 5\%$, respectively ($p=0.001$). Overall survival and disease-specific survival of the patients after the liquidation treatment were significantly lower than in the patients after the organ-preserving treatment. According to multiple regression analysis, this was associated not with the type of treatment, but rather with higher initial grade of the disease (as the most significant factor) and with older age (> 65 years; the second significant factor). Both factors were significantly more prevalent ($p=0.05$; chi-square test) among the patients who underwent the liquidation treatment. **Conclusion:** The large size of the uveal melanoma, with its pre-equator location and extrascleral spread, as well as the age above 65 years can be considered as unfavorable prognostic factors.

Key words: uveal melanoma, enucleation, organ preserving treatment, brachytherapy, epidemiology, overall survival, disease-specific survival

For citation: Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Survival analysis of patients with uveal melanoma after organ preserving and liquidation treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):68–75. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75.

Received 5 February 2018; accepted 8 March 2018

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

From 1987 to 2009, E.E. Grishina was Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology; from 2009 to 2012, she was Chief Doctor of the Ophthalmological Clinical Hospital of the Department of Healthcare, Moscow (currently Branch No. 1 of City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow)).

Elena E. Grishina – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Ophthalmology Department¹
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63.
E-mail: eyelena@mail.ru

Marina Yu. Lerner – MD, PhD, Director of the Moscow Municipal Center of Ophthalmic Oncology²

Eduard G. Gemdzhian – Senior Research Fellow, Biostatistics Laboratory³

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

² City Clinical Hospital named after S.P. Botkin (Moscow), Branch No. 1, Ophthalmological Hospital; 7 Mamonskiy pereulok, Moscow, 123001, Russian Federation

³ National Research Center for Hematology; 4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russian Federation



Оригинальная статья

Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения

Баткаева Н.В.¹ • Коротаева Т.В.² • Баткаев Э.А.¹

Баткаева Надежда Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института¹

✉ 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 770 30 44.

E-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

Коротаева Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., лаборатория диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита²

Баткаев Эдгем Абдулахатович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института¹

Актуальность. Отмечается рост тяжелых форм псориаза, торпидных к лечению, а также коморбидной патологии. **Цель** – изучить распространенность сопутствующей патологии в госпитальной когорте пациентов с тяжелым псориазом. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных псориазом тяжелого и среднетяжелого течения (PASI > 10), находившихся на стационарном лечении в период с 2010 по 2015 г. Мужчин было 516 (58%), женщин – 374 (42%), средний возраст пациентов составил 51,9 ± 11,6 года, среднее значение PASI – 44,3 ± 7,8. **Результаты.** Сопутствующая патология была диагностирована у 61% (543 из 890) больных тяжелыми формами псориаза. В структуре коморбидности лидирующее место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы – 58% (516 из 890) случаев, далее следовали заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – 46,4% (413 из 890). Псориатический артрит выявлялся в 34% (у 303 из 890) случаев, другие

заболевания костно-мышечной системы, не связанные с псориазом, – в 19,8% (176 из 890). Доля сахарного диабета составила 15,4% (137 из 890). **Заключение.** Выявлена высокая частота сочетания псориаза с сопутствующей патологией, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы. Это значительно отягощает течение псориаза, ухудшает ответ на терапию, в ряде случаев (в связи с имеющимися противопоказаниями) снижает возможность назначения полноценного антипсориатического лечения.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, коморбидная патология

Для цитирования: Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):76–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81.

Поступила 19.01.2018;

принята к публикации 26.02.2018

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

Псориаз – хроническое воспалительное кожное заболевание с выраженной генетической основой. Распространенность его в популяции составляет от 2 до 8%, а псориатического артрита у больных псориазом – от 13,5 до 47%. Псориатический артрит может развиваться в любом возрасте, преимущественно у молодых (от 20 до 50 лет), у мужчин и женщин с равной частотой. Доля псориаза в структуре общей заболеваемости кожными болезнями

достигает 15%. В последнее время отмечается рост тяжелых форм псориаза, торпидных к лечению, а также коморбидной патологии [1].

Современные представления о псориазе как полиморбидном заболевании с поражением многих органов и систем [2–4] отражает термин «псориатическая болезнь», все чаще употребляемый клиницистами. Причины разнообразной коморбидной патологии при псориазе до конца не ясны, уточняется роль воспаления [5].



На формирование псориатического артрита у больных псориазом могут влиять различные факторы, такие как травма, инфекция, психо-эмоциональные напряжение, стрессы. Важную роль играют также генетическая предрасположенность, нарушение нейроэндокринных механизмов с формированием ожирения, курение [5]. Известно, что пациенты с псориатическим артритом подвержены повышенному риску развития сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, остеопороза, депрессии. Это способствует увеличению ранней смертности и влияет на активность течения псориаза [3].

Пациенты с тяжелыми формами псориаза, псориатического артрита нуждаются в длительной системной терапии, включая генно-инженерные биологические препараты. При этом наличие тяжелых сопутствующих заболеваний ограничивает возможности полноценного лечения таких пациентов. Зачастую возникает необходимость в стационарном лечении для подбора адекватной терапии, что ведет к большим экономическим затратам государства и делает актуальной проблему ранней диагностики и профилактики возникновения коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения.

Цель – изучить распространенность коморбидной патологии в госпитальной когорте пациентов с тяжелыми формами псориаза.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных псориазом, находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с 2010 по 2015 г. Мужчин было 516, женщин – 374, средний возраст пациентов – $51,9 \pm 11,6$ года. У 303 (34%) больных выявлен псориатический артрит. Средний возраст пациентов, имевших только кожные проявления псориаза, составил $50,4 \pm 17,6$ года, пациентов с псориатическим артритом – $55 \pm 13,7$ года. Длительность псориаза была $25,7 \pm 16,6$ года, псориатического артрита – $8,3 \pm 9,5$ года, у всех пациентов PASI > 10 (среднее значение PASI $44,3 \pm 7,8$). Доля курящих пациентов – 43,5% (371 человек).

Все больные для удобства анализа были разделены на 4 группы: мужчины 55 лет и моложе ($n=304$; средний возраст $38,5 \pm 11,3$ года), мужчины 56 лет и старше ($n=212$; средний возраст $65 \pm 7,4$ года), женщины 50 лет и моложе ($n=113$; средний возраст $36,1 \pm 11$ лет), женщины 51 года и старше ($n=261$; средний возраст $63,7 \pm 9,6$ года).

Характеристика пациентов с псориазом по полу и возрасту

| Группа / подгруппа | Возраст (M±SD), годы |
|-------------------------------------|----------------------|
| Женщины 50 лет и моложе (n = 113) | 36,1±11 |
| с псориатическим артритом (n = 40) | 40,7±9,5 |
| без артрита (n = 73) | 34,1±10,3 |
| Женщины 51 года и старше (n = 261) | 63,7±9,6 |
| с псориатическим артритом (n = 134) | 62±8,6 |
| без артрита (n = 127) | 65,6±10 |
| Мужчины 55 лет и моложе (n = 304) | 38,5±11,3 |
| с псориатическим артритом (n = 71) | 41,7±9,9 |
| без артрита (n = 233) | 37,5±11,6 |
| Мужчины 56 лет и старше (n = 212) | 65±7,4 |
| с псориатическим артритом (n = 58) | 63,7±9,6 |
| без артрита (n = 154) | 63,7±9,6 |

Каждая из 4 групп была, в свою очередь, разделена на подгруппу пациентов с псориазом и псориатическим артритом и подгруппу пациентов с псориазом без артрита (таблица).

Всем пациентам ($n=890$) во время пребывания в стационаре выполнено стандартное дерматологическое и терапевтическое обследование. При необходимости проводилось дополнительное обследование – рентгенография суставов, грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов, электрокардиография и осмотр профильного специалиста (терапевта, ревматолога, кардиолога, невролога, оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога, эндокринолога, гастроэнтеролога). Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10): псориатический артрит – L40.5, M07.0–M07.3, M09; заболевания сердечно-сосудистой системы – I00–I99; заболевания органов пищеварения – K00–K93, B15–B19; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с псориазом, – M00–M99; болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ – E00–E90; болезни мочеполовой системы – N00–N99.

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных



программ Statistica 10. Для описания количественных и порядковых данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). Для анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (в %) значения. Для статистического анализа проводился расчет критерия «хи-квадрат» (χ^2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 890 больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза сопутствующие заболевания были у 543 (61%). При этом коморбидная патология регистрировалась статистически значимо чаще при псориазе, чем при псориазе без артрита: в 72,2% (218 из 303) и 55,4% (325 из 587) соответственно ($p < 0,05$).

Среди всех сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой встречались сердечно-сосудистые – у 516 (59%) из 890 пациентов, что соответствует 95% больных, имеющих сопутствующую патологию. В группе пациентов с псориазом без артрита сердечно-сосудистые заболевания выявлялись реже, чем при псориазе с артритом: в 52,8% (310 из 587) и в 68,5% (206 из 303) соответственно ($p < 0,05$). Самым частым заболеванием оказалась артериальная гипертензия (I10–I15) с долей 58% (516 из 890). На втором месте были ишемическая болезнь сердца и атеросклероз (I20–I25, I70) – 37,6% (334 из 890). Цереброваскулярные нарушения (I60–I69) обнаружены у 12,8% (114 из 890). При этом 36% больных имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

Второе место по частоте встречаемости заняли заболевания органов пищеварения – 46,4%. Среди них наибольшая доля приходилась на воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта – гастриты, гастродуодениты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K41) – 24,4% (217 из 890). Далее следовали патология желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K80–K87) – 19,7% (175 из 890); алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, жировой гепатоз (K70–K71, K76) – 7,4% (66 из 890); вирусные гепатиты (B15–B19) – 6% (53 из 890). При этом не менее 20% больных имели сочетанную патологию пищеварительного тракта.

Заболевания эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ встречались у 20% больных, имеющих коморбидную патологию. Сахарный диабет 2-го типа (E10–E14) отмечен у 15,4% (137 из 890), ожирение

(E66) – 13,3% (118 из 890), болезни щитовидной железы (E00–E07) – 5,4% (48 из 890). Более чем в 30% пациенты с сахарным диабетом имели увеличенную массу тела или ожирение.

Диагноз псориатического артрита (M07.0–M07.3, M09) установлен в 34% (303 из 890) случаев. Другие заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с псориазом, диагностированы у 19,8% пациентов: дорсопатия и остеохондроз (M40–M54) – у 11,7% (105 из 890), артриты и артрозы (M00–M25, за исключением M07.0–M07.3, M09.0) – 9,1% (81 из 890), остеопороз и остеопения – 4,5% (40 из 890). В большинстве случаев пациенты имели изолированную патологию опорно-двигательного аппарата.

Болезни мочеполовой системы выявлены у 14,8% пациентов. На долю хронического пиелонефрита (N11) пришлось 6,6% (59 из 890), кисты почек (N28.1, Q61) обнаруживались с частотой 6,1% (54 из 890), мочекаменная болезнь (N20) – 5,6% (50 из 890).

Болезни органов дыхания – хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма (J40–J47) выявлены у 16,3% (145 из 890) пациентов.

Болезни нервной системы (G00–G99), в том числе энцефалопатии алкогольные, токсические, энцефалопатии сосудистого генеза, поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений, полиневропатии, эпилепсия, эпилептический статус встречались у 19% (169 из 890) больных.

Обсуждение

Нами проанализирована структура коморбидной патологии у пациентов госпитальной когорты ($n = 890$) с псориазом тяжелого и среднетяжелого течения. В целом полученные результаты соответствуют нашим наблюдениям, сделанным на основании аналогичного исследования, проведенного на меньшей группе пациентов ($n = 592$) [6]. Наши данные подтверждают также результаты исследований российских и зарубежных коллег о вовлечении в патологический процесс при псориазе различных органов и систем, чаще всего опорно-двигательной и сердечно-сосудистой [3, 7, 8].

Мы установили, что у больных псориазом тяжелого течения сопутствующая патология встречается в 61% случаев. В структуре коморбидности преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – их зарегистрировали у 95% пациентов с сопутствующей патологией. Среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладала



артериальная гипертония, которая выявлена у 58% больных, вторыми по частоте были ишемическая болезнь сердца и атеросклероз (37,6%), на третьем месте – цереброваскулярные нарушения (12,8%). Патология опорно-двигательного аппарата диагностировалась у 67% больных, при этом доля псориатического артрита составила 34%, другие заболевания костно-мышечной системы, не связанные с псориазом, отмечены в 27,6% случаев. В структуре коморбидности заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы заняли третье место с частотой встречаемости 46,4%. Доля сахарного диабета составила 15,4%.

Метаанализ 12 крупных исследований по изучению коморбидных заболеваний, сопровождающих псориаз, проведенных с 2008 по 2014 г. в Европе и Азии, в который вошли 3831 пациентов, показал, что артериальная гипертония и ожирение в высокой степени коррелируют с псориазом и его тяжестью [9]. В нашей предыдущей работе также была выявлена высокая частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы (61,6%). При этом у больных псориатическим артритом кардиоваскулярная патология встречалась в 1,3 раза чаще, чем у больных псориазом. В структуре заболеваемости также самой частой патологией была артериальная гипертония, которая регистрировалась у 61% больных [6].

Н. Al-Mutairi и соавт., проанализировавшие структуру коморбидной патологии у 1835 больных различными формами псориаза, показали: чем тяжелее протекает псориаз, тем выше частота встречаемости сопутствующей патологии [10]. Авторы подтвердили, что к кардиоваскулярным рискам относятся ожирение, дислипидемия, диабет, артериальная гипертония и метаболический синдром. Так, псориатический артрит встречался у 31% пациентов с тяжелыми формами псориаза, ишемическая болезнь сердца – у 8,35%, ожирение – у 41%, сахарный диабет 2-го типа – у 41%, артериальная гипертония – у 40,3%, дислипидемия – у 22,48%, метаболический синдром – у 26,35%, хроническая обструктивная болезнь легких – у 6,98%, злокачественные новообразования диагностированы у 1,55%.

В настоящее время в патогенезе псориаза важная роль отводится иммунной системе и генетической предрасположенности. Результатом запуска каскада воспалительных реакций становится формирование сложной сети взаимодействий иммунокомпетентных клеток, кератиноцитов, клеток синовиальной оболочки и цитокинов,

относящихся к наиболее значимым маркерам нарушения процессов иммунорегуляции при воспалительных заболеваниях [5]. Кожа и синовиальная мембрана, хотя и не идентичны, но имеют ряд сходных патологических особенностей на клеточном и молекулярном уровнях. В бляшках на коже при псориазе формируется эпидермальная гиперплазия, воспалительная клеточная инфильтрация и сосудистые аномалии сосочкового слоя дермы. В синовиальной мембране при формировании артрита возникает гиперплазия внутреннего слоя, воспалительная клеточная инфильтрация и патологическая васкуляризация. Таким образом, возникновение воспалительных клеточных инфильтратов и неангиогенез являются общими для формирования патологических изменений в коже и в синовиальной мембране суставов при псориазе и псориатическом артрите [11, 12]. При псориатическом артрите возникают изменения профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые, будучи индукторами воспаления и тканевой деструкции, участвуют в патогенетических механизмах данного вида артрита [7, 13, 14].

Характерное для псориаза Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а фактор некроза опухоли α (TNF- α) считается патогенетически важным провоспалительным цитокином как при псориазе, так и при атеросклерозе. Как показали исследования, пациенты с псориазом имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальцификации коронарных артерий, что приводит к развитию ишемической болезни сердца, которая, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания и затрудняет его лечение. Именно этим можно объяснить высокий процент коморбидности по сердечно-сосудистой патологии [9, 13, 15]. Развитие метаболического синдрома и ожирения при псориазе связано с выработкой IL-1, IL-6 и TNF- α . Со своей стороны, возникновение метаболического синдрома выступает фактором риска развития инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии, артериальной гипертонии, протромботических и провоспалительных состояний (повышения С-реактивного белка, TNF- α , IL-6). В исследовании D.M. Sommer и соавт. [16] по результатам анализа коморбидной патологии у 581 больного тяжелыми формами псориаза была показана высокая частота встречаемости артериальной гипертонии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Заключение

Высокая частота коморбидности, в частности, частое выявление у наших пациентов сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, значительно отягощает течение псориаза, снижает ответ на терапию. В ряде случаев – в связи с имеющимися противопоказаниями – уменьшается возможность назначения полноценного противовоспалительного лечения. В результате этого у больных тяжелыми формами псориаза повышается процент инвалидности, снижаются продолжительность и качество жизни. Серьезный вклад в инвалидизацию пациентов вносит и развитие псориазического артрита – одной из самых часто

регистрируемых коморбидностей у больных псориазом. Такие пациенты нуждаются в более интенсивном лечении и наблюдении. Именно поэтому крайне важными представляются ранняя диагностика и начало лечения псориазического артрита, а также выявление и своевременное устранение триггерных факторов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости мультидисциплинарного подхода к таким пациентам и дополнительного тщательного обследования больных псориазом врачами других специальностей с целью ранней диагностики и своевременной коррекции сопутствующей патологии. ☞

Литература

1. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
2. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):84–91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
3. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnettech T, Misery L, Cribier B, Jullien D, Aractingi S, Aubin F, Joly P, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C, Richard MA. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 3:12–29. doi: 10.1111/jdv.12163.
4. Mufaddel A, Abdelghani AE. Psychiatric comorbidity in patients with psoriasis, vitiligo, acne, eczema and group of patients with miscellaneous dermatological diagnoses. *Open Journal of Psychiatry.* 2014;4:168–75. doi: 10.4236/ojpsych.2014.43022.
5. Dogan S, Atakan N. Psoriasis: a disease of systemic inflammation with comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis – types, causes and medication.* InTech; 2013. doi: 10.5772/54347.
6. Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориазического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. *Современная ревматология.* 2017;11(1):19–22. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22.
7. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, Baer A, Antigua J, Van Voorhees AS, Torigan DA, Alavi A, Gelfand JM. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031–9. doi: 10.1001/archdermatol.2011.119.
8. Frers K, Bisoendial RJ, Montoya SF, Kerzberg E, Castilla R, Tak PP, Milei J, Capani F. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metabolic & Endocrine.* 2015;6:43–54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005.
9. Cohen AD, Weitzman D, Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):23–6. doi: 10.2340/00015555-0741.
10. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol.* 2010;37(2):146–55. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00777.x.
11. Wang Y, Gao H, Loyd CM, Fu W, Diaconu D, Liu S, Cooper KD, McCormick TS, Simon DI, Ward NL. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol.* 2012;132(8):2067–75. doi: 10.1038/jid.2012.112.
12. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Maitre ML, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24 Suppl 2:31–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x.
13. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II2–10. doi: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.
14. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stähle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1785–96. doi: 10.1038/jid.2010.103.
15. Augustin M, Vietri J, Tian H, Gilletteau I. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1316–23. doi: 10.1111/jdv.14286.
16. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321–8. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.

References

1. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1173–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
2. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):84–91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
3. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnettech T, Misery L, Cribier B, Jullien D, Aractingi S, Aubin F, Joly P, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C, Richard MA. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 3:12–29. doi: 10.1111/jdv.12163.



4. Mufaddel A, Abdelghani AE. Psychiatric comorbidity in patients with psoriasis, vitiligo, acne, eczema and group of patients with miscellaneous dermatological diagnoses. *Open Journal of Psychiatry*. 2014;4:168–75. doi: 10.4236/ojpsych.2014.43022.
5. Dogan S, Atakan N. Psoriasis: a disease of systemic inflammation with comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis – types, causes and medication*. InTech; 2013. doi: 10.5772/54347.
6. Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1): 19–22. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22.
7. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthy P, Raper A, Baer A, Antigua J, Van Voorhees AS, Torigian DA, Alavi A, Gelfand JM. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147(9):1031–9. doi: 10.1001/archdermatol.2011.119.
8. Frers K, Bisoendial RJ, Montoya SF, Kerzberg E, Castilla R, Tak PP, Milei J, Capani F. Psoriasis and cardiovascular risk: Immune-mediated crosstalk between metabolic, vascular and autoimmune inflammation. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015;6:43–54. doi: 10.1016/j.ijcme.2015.01.005.
9. Cohen AD, Weitzman D, Dreihier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):23–6. doi: 10.2340/00015555-0741.
10. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol*. 2010;37(2):146–55. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00777.x.
11. Wang Y, Gao H, Loyd CM, Fu W, Diaconu D, Liu S, Cooper KD, McCormick TS, Simon DI, Ward NL. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):2067–75. doi: 10.1038/jid.2012.112.
12. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Maitre ML, Richard-Lallemant MA, Ortonne JP. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 Suppl 2:31–5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03565.x.
13. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II2–10. doi: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.
14. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stähle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785–96. doi: 10.1038/jid.2010.103.
15. Augustin M, Vietri J, Tian H, Gilloteau I. Incremental burden of cardiovascular comorbidity and psoriatic arthritis among adults with moderate-to-severe psoriasis in five European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1316–23. doi: 10.1111/jdv.14286.
16. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(7):321–8. doi: 10.1007/s00403-006-0703-z.

Multiplicity of comorbidities in patients with severe psoriasis

N.V. Batkaeva¹ • T.V. Korotaeva² • E.A. Batkaev¹

Rationale: Severe treatment-resistant psoriasis and comorbidities are on the rise. **Aim:** To evaluate the prevalence of comorbidities in a hospital-based cohort of patients with severe psoriasis. **Materials and methods:** We performed a retrospective analysis of medical files of 890 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (PASI > 10) treated in a hospital from 2010 to 2015 (men, 516 [58%], women, 374 [42%]; mean age 51.9 ± 11.6 years; mean PASI, 44.3 ± 7.8 scores). **Results:** Comorbidities were found in 61% (543/890) of the patients with severe psoriasis, with cardiovascular disorders ranking first (59%, or 516/890) and gastrointestinal and hepatobiliary disorders ranking second (46.4%, or 413/890). Psoriatic arthritis was diagnosed in 34% (303/890) of the patients and other disorders of the musculoskeletal system unrelated to

psoriasis in 19.8% (176/890). The proportion of diabetes was 15.4% (137/890). **Conclusion:** Psoriasis has a high rate of comorbidities, in particular of cardiovascular disorders. It significantly deteriorates the course of psoriasis and its response to therapy, and in some cases may reduce the possibility of adequate anti-psoriatic treatment due to contraindications.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity

Для цитирования: Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Multiplicity of comorbidities in patients with severe psoriasis. 2018;46(1):76–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81.

Received 19 January 2018; accepted 26 February 2018

Nadezhda V. Batkaeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty for Advanced Training of Medical Workers, Institute of Medicine¹
 ✉ 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 770 30 44.
 E-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

Tatyana V. Korotaeva – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Innovative Methods for Diagnosis and Treatment of Psoriatic Arthritis²

Edgem A. Batkaev – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology, Faculty for Advanced Training of Medical Workers, Institute of Medicine¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Оригинальная статья

Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области

Молочкова Ю.В.¹ • Молочков В.А.¹ • Гринева Н.К.²

Молочкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (926) 554 25 44.
E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии, заведующий кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹

Гринева Наталия Константиновна – студент²

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

Актуальность. Красный плоский лишай (КПЛ) считается актуальной проблемой здравоохранения в связи с его нарастающей частотой и наличием тяжелых, трудно поддающихся лечению типичных, атипичных и озлокачествляющихся форм заболевания. При этом точные данные о распространенности КПЛ отсутствуют. **Цель** – оценить частоту встречаемости различных форм КПЛ в популяции пациентов Московской области. **Материал и методы.** Проанализированы данные обследования 338 больных КПЛ, получавших стационарное лечение в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 1999–2017 гг. **Результаты.** Среди 338 больных КПЛ у 81 (23,96%) был диагностирован атипичный КПЛ кожи: гипертрофическая форма отмечена в 31 (38,27%), пигментная – 23 (28,4%), атрофическая – 11 (13,58%), фолликулярная – 8 (9,88%), усеченная – 3 (3,7%), буллезная – 1 (1,23%), эритематозная – 1 (1,23%), вульвовагинально-гингивальный синдром – 2 (2,47%) и синдром Гриншпана – Потекаева – 1 (1,23%) случае. У 35 (43,21%) пациентов атипичный КПЛ кожи ассоциировался с атипичным КПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР): в 17 (48,57%) наблюдениях с гиперкератотическим, в 11 (31,43%) – с эрозивно-язвенным, в 7 (20%) – с экссудативно-гиперемическим. В 19 (23,46%) случаях атипичный КПЛ кожи ассоциировался с КПЛ слизистых оболочек половых органов, в том числе: в 12 (63,16%) – с типичной сетчатой, в 6 (31,58%) – с атипичной эрозивно-язвенной и в 1 (5,26%) – с гипертрофической формами.

У 16 (4,73%) больных атипичный КПЛ СОПР носил изолированный характер и был представлен экссудативно-гиперемической формой – у 6 (37,5%), эрозивно-язвенной – у 5 (31,25%) и гиперкератотической – у 5 (31,25%) пациентов. Наиболее тяжелое течение дерматоза было отмечено при фолликулярной, атрофической, гипертрофической формах КПЛ кожи, вульвовагинально-гингивальном синдроме, а также при эрозивно-язвенной форме атипичного КПЛ СОПР. **Заключение.** Атипичный КПЛ, диагностированный у 81 (23,96%) пациента, в 45 (55,6%) случаях ассоциировался с КПЛ СОПР. Последний в 35 (43,21%) случаях был представлен атипичным КПЛ СОПР, в том числе в 11 (31,43%) наблюдениях облигатно предраковым – эрозивно-язвенным КПЛ, что указывает на необходимость соблюдения онкологической настороженности при ведении этой категории больных.

Ключевые слова: красный плоский лишай, атипичные формы красного плоского лишая кожи, атипичные формы красного плоского лишая полости рта

Для цитирования: Молочкова ЮВ, Молочков ВА, Гринева НК. Частота и особенности различных форм красного плоского лишая в Московской области. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):82–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87.

Поступила 14.02.2018;
принята к публикации 05.03.2018



Красный плоский лишай (КПЛ) признан актуальной проблемой вследствие относительно высокой частоты, а также наличия тяжело протекающих, трудно поддающихся лечению типичных и атипичных форм заболевания [1]. Вместе с тем точные данные о распространенности КПЛ отсутствуют. Отмечается лишь варьирование в разных регионах мира его популяционной частоты (от 0,4 до 2,5%) [2–5] и доли среди других дерматозов (от 0,5 до 5%) [6, 7]. При этом важными препятствиями к изучению эпидемиологии КПЛ служат существенные различия не только в частоте обращаемости больных КПЛ к стоматологам и дерматологам (0,64 и 0,1% соответственно), но и в оценке частоты сочетанного поражения полости рта и кожи дерматологами (50%) [8] и стоматологами (6%) [9].

В целом среди больных с поражением кожи в дерматологических учреждениях распространенность КПЛ оценивается в 1%, в соматических стационарах – 5%, а в структуре заболеваний полости рта – 1–2% [10]. В начале XXI в. распространенность КПЛ среди других дерматозов возросла примерно вдвое, при этом женщины болеют в 4 раза чаще мужчин; показательно, что мужчины болеют чаще в молодом возрасте, а женщины – в возрасте более 60 лет [10].

Что касается распространенности атипичных форм КПЛ, то она остается не изученной как дерматологами, так и стоматологами. Между тем на высокую распространенность атипичного КПЛ указывал целый ряд отечественных и зарубежных исследователей, считающих это заболевание важной междисциплинарной проблемой современной медицины, в решении которой наиболее важная роль принадлежит дерматовенерологам и клиническим стоматологам, поскольку поражение полости рта при КПЛ кожи отмечается в 50% случаев и чаще [6, 11].

Частое сочетание кожных форм КПЛ с предраковым эрозивно-язвенным КПЛ полости рта свидетельствует о том, что врачам необходимо проявлять противоонкологическую настороженность и проводить обследование для исключения у таких пациентов соматической патологии, в том числе гепатита С. Как показали С.А. Ханова и соавт. (2014), вероятность злокачественного перерождения КПЛ полости рта у женщин вдвое выше, чем у мужчин, а при гепатите С риск малигнизации увеличивается втрое независимо от пола [12].

Интерес врачей к атипичному КПЛ обусловлен его особым упорством к проводимой терапии и статистически значимой частотой малигнизации целого ряда клинических форм, прежде всего

эрозивно-язвенной. Однако раннее выявление атипичного КПЛ способствует предотвращению его злокачественной трансформации и развития связанных с ним стриктур влагаллица, уретры, пищевода [13–17].

Как и КПЛ в целом, атипичный КПЛ чаще поражает взрослых людей после 40 лет, преимущественно женщин [16].

Цель исследования – изучение эпидемиологических особенностей типичного и атипичного КПЛ в Московской области.

Материал и методы

Проведен анализ историй болезни 338 пациентов, получавших стационарное лечение в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период с 1999 по 2017 г. Большинство пациентов были женщины – 217 (64,2%). Возраст больных КПЛ варьировал от 17 до 85 (в среднем $49 \pm 10,4$) лет, длительность болезни – от 1,5 месяцев до 40 лет (2 года [7 месяцев; 3 года]).

В исследование были включены пациенты с клиническим и гистологическим диагнозом КПЛ с применением классификации С.И. Довжанского и Н.А. Слесаренко (1990), а также А.Л. Машкиллейсона (1984), усовершенствованной на кафедре кожных и венерических болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова в 2002 г. [18, 19]. Основываясь на указанных классификациях, были отобраны 97 пациентов с атипичным КПЛ для сопоставления частоты различных форм атипичного КПЛ кожи и атипичного КПЛ слизистой оболочки полости рта (СОПР). При этом исследовалась частота ассоциации с атипичным КПЛ кожи и эрозивно-язвенного, гипертрофического и экссудативно-гиперемического КПЛ СОПР, локализация элементов, пол и возраст пациентов.

Гистологические критерии включали гиперкератоз, неравномерный гранулез, акантоз с неравномерным удлинением сосочков дермы, вакуольную дистрофию базального слоя эпидермиса, диффузный полосовидный инфильтрат в верхней половине дермы, периваскулярный инфильтрат более глубоких отделов дермы.

Для описания количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$) либо медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$), если распределение переменной отличалось от нормального. Для анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (в %) значения. Анализ проводили в программе Statistica 13.2 (Dell inc., США).

**Таблица 1.** Клинические формы атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки полости рта

| Форма на коже | Форма на слизистой оболочке полости рта | | | | Всего поражений кожи |
|--|---|---------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|
| | сетчатая | гиперкератотическая | эрозивно-язвенная | экссудативно-гиперемическая | |
| Всего (n = 81) | 10 | 17 | 11 | 7 | 45 |
| Пигментная (n = 23) | 2 | 6 | 2 | 3 | 13 |
| Гипертрофическая (n = 31) [*] | 3 | 10 | 2 | 2 | 17 |
| Атрофическая (n = 13) [†] | 5 | 1 | 4 | 2 | 12 |
| Фолликулярная (n = 9) [‡] | – | – | 3 | – | 3 |
| Эритематозная (n = 1) | – | – | – | – | – |
| Буллезная (n = 1) | – | – | – | – | – |
| Усеченная (n = 3) | – | – | – | – | – |

^{*} В том числе 1 случай синдрома перекрытия гипертрофического красного плоского лишая и дискоидной красной волчанки

[†] В том числе 1 случай вульвовагинально-гингивального синдрома и 1 случай синдрома Гриншпана – Потеекаева

[‡] В том числе 1 случай вульвовагинально-гингивального синдрома

Результаты

У 241 (71,3%) больного был диагностирован типичный КПЛ. Из 97 (28,7%) пациентов с атипичным КПЛ в 81 (23,96%) случае заболевание было представлено атипичным КПЛ кожи (в том числе с поражением слизистой оболочки полости рта и половых органов) и в 16 (4,73%) – изолированным атипичным КПЛ СОПР.

Ассоциация атипичного КПЛ кожи с поражением полости рта отмечена в 45 (55,56%) случаях: в 10 (22,22%) наблюдениях это был типичный КПЛ полости рта, а в 35 (77,78%) – атипичный КПЛ СОПР (табл. 1).

Атипичный КПЛ кожи был представлен гипертрофической формой в 31 (38,27%), пигментной – в 23 (28,4%), атрофической – в 11 (13,58%), фолликулярной – в 8 (9,88%), усеченной – в 3 (3,7%),

буллезной – в 1 (1,23%), эритематозной – в 1 (1,23%) случае. Вульвовагинально-гингивальный синдром был диагностирован в 2 (2,47%), синдром Гриншпана – Потеекаева – в 1 (1,23%) наблюдении.

Ассоциация атипичного КПЛ кожи с атипичным КПЛ СОПР была в 35 (43,21%) случаях. Последний был представлен гиперкератотической формой у 17 (48,57%), эрозивно-язвенной – у 11 (31,43%), экссудативно-гиперемической – у 7 (20%) пациентов (см. табл. 1). Изолированный атипичный КПЛ СОПР выявлялся у 16 (4,73%) больных и следующим образом распределялся по формам: экссудативно-гиперемическая форма отмечена у 6 (37,5%), эрозивно-язвенная – у 5 (31,25%) и гиперкератотическая – у 5 (31,25%) пациентов.

Таким образом, атипичный КПЛ СОПР был у 51 (52,58%) из 97 больных атипичным КПЛ. У 16 (31,37%) была эрозивно-язвенная, у 22 (43,14%) – гиперкератотическая и у 13 (25,49%) – экссудативно-гиперемическая форма. Данные о локализации атипичного КПЛ СОПР приведены в табл. 2.

Сочетание атипичного КПЛ кожи с КПЛ слизистой оболочки половых органов отмечено в 19 (23,46%) случаях: в 12 (63,16%) – с типичной сетчатой, в 6 (31,58%) – с атипичной эрозивно-язвенной и в 1 (5,26%) – с гиперкератотической формой (табл. 3).

В общей сложности слизистые оболочки (полости рта и половых органов) при атипичном КПЛ кожи были поражены у 50 (61,73%) больных.

Таблица 2. Локализация атипичных форм красного плоского лишая полости рта^{††}

| Локализация | Количество больных, абс. (%) |
|-----------------|------------------------------|
| Щеки | 29 (56,9) |
| Десны | 12 (23,5) |
| Губы | 16 (31,4) |
| Небо | 8 (15,7) |
| Язык | 7 (13,7) |
| Дно полости рта | 4 (7,8) |

[†] В 40 случаях имелось поражение более одного участка слизистой оболочки полости рта

^{††} В 4 случаях эрозивно-язвенная форма развилась на фоне атипичных форм поражений, в 3 – на фоне экссудативно-гиперемической формы, в 1 – на фоне гиперкератотической

**Таблица 3.** Клинические формы атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки половых органов

| Форма на коже | Форма на слизистой оболочке половых органов | | | Всего поражений кожи |
|------------------------------------|---|---------------------|-------------------|----------------------|
| | сетчатая | гиперкератотическая | эрозивно-язвенная | |
| Всего (n = 81) | 12 | – | 7 | 19 |
| Пигментная (n = 23) | 3 | – | 2 | 5 |
| Гипертрофическая (n = 31)* | – | 1 | – | 1 |
| Атрофическая (n = 13) [†] | 7 | – | 3 | 10 |
| Фолликулярная (n = 9) [‡] | 2 | – | 1 | 3 |
| Эритематозная (n = 1) | – | – | – | – |
| Буллезная (n = 1) | – | – | – | – |
| Усеченная (n = 3) | – | – | – | – |

*В том числе 1 случай синдрома перекрытия гипертрофического красного плоского лишая и дискоидной красной волчанки

[†]В том числе 1 случай вульвовагинально-гингивального синдрома и 1 случай синдрома Гриншпана – Потеева

[‡]В том числе 1 случай вульвовагинально-гингивального синдрома

Обсуждение

Существуют многочисленные описания поражения КПЛ слизистых оболочек полости рта, половых органов, конъюнктивы, пищевода, прямой кишки, в связи с чем в соответствующих разделах медицины подробно анализируются гинекологические, урологические, гастроэнтерологические аспекты данного заболевания. Все они должны учитываться дерматологами при изучении эпидемиологии КПЛ. В частности, по информации зарубежных стоматологов, у 40% пациентов имеют место сочетанные поражения кожи и слизистой оболочки полости рта, в 35% поражается только кожа, а изолированные поражения слизистой оболочки полости рта при КПЛ выявляются у 25% пациентов [20]. По сводным данным С.С. Григорьева и соавт. (2014), распространенность изолированных форм КПЛ полости рта в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта в регионах Российской Федерации существенно различается и варьирует в диапазоне от 17 до 35% [21]. При этом типичная форма КПЛ полости рта протекает асимптомно и чаще выявляется не стоматологами, а дерматологами во время осмотра пациентов с кожными проявлениями КПЛ. В целом типичная форма КПЛ, по данным отечественных дерматологов, встречается в 76% случаев [3, 22]. Это не противоречит результатам нашего исследования, в соответствии с которыми типичный КПЛ кожи имел место в 71,3% случаев.

Важнейшей задачей настоящего исследования было изучение ассоциации атипичного

КПЛ кожи с атипичным КПЛ СОПР, поскольку сведений о частоте типичных и атипичных поражений слизистых оболочек полости рта при атипичном КПЛ кожи нами в литературе найдено не было. В этой связи принципиально важное значение имеет установление нами в 45 (55,6%) случаях ассоциации атипичного КПЛ с КПЛ СОПР, в том числе в 35 (43,21%) случаях – с атипичным КПЛ СОПР, включая в 11 (31,37%) и 22 (43,14%) наблюдениях факультативно предраковые формы – эрозивно-язвенную и гиперкератотическую соответственно. Это не только свидетельствует о высокой частоте ассоциации атипичного КПЛ кожи и атипичного, в том числе предракового КПЛ СОПР, но и указывает на необходимость отличия последних от плоскоклеточного рака, а также на актуальность разработки в отношении больных с предраковыми поражениями КПЛ более эффективных методов лечения.

Заключение

Атипичный КПЛ кожи был диагностирован в 81 (23,96%) случае среди 338 больных КПЛ. При этом в 45 (55,6%) наблюдениях он ассоциировался с КПЛ СОПР, в том числе в 35 (43,21%) – с атипичным, причем в 11 (31,37%) и 22 (43,14%) случаях – с факультативно предраковым: эрозивно-язвенным и гиперкератотическим соответственно. Полученные данные подтверждают необходимость проявлять онкологическую настороженность при ведении этой категории больных. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Мигалова ЕМ, Столяров ДИ, Тузлукова ЕБ. Клинический случай красного плоского лишая на коже и слизистых оболочках. Доктор. Ру. 2014;(5):51–8.
2. Анисимова ЛИ, Харченко ВВ, Исаенко ТП, Новикова АА. Анализ трансформации интегративных индексов, характеризующих качество жизни и локальный статус больных красным плоским лишаем и их изменения под влиянием традиционной терапии. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014;26(11–1):19–24.
3. Юсупова ЛА, Хайретдинова КФ. Современный взгляд на проблему красного плоского лишая. Лечащий врач. 2015;(7):61–5.
4. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):198–202. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.016.
5. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(4):437–41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02458.x.
6. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, ред. Клиническая дерматовенерология: руководство. В 2 томах. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 928 с.
7. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. *Braun-Falco's Dermatology.* 3rd edition. Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
8. Fitzpatrick J, Morelli J. *Dermatology Secrets Plus.* 5th edition. Elsevier; 2015. 544 p.
9. Omal P, Jacob V, Prathap A, Thomas NG. Prevalence of oral, skin, and oral and skin lesions of lichen planus in patients visiting a dental school in southern India. *Indian J Dermatol.* 2012;57(2):107–9. doi: 10.4103/0019-5154.94276.
10. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(2):284–92. doi: 10.1016/S1808-8694(15)31102-2.
11. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):511–20. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.413.
12. Ханова СА, Сирак СВ, Быков ИМ, Сирак АГ. Клинико-биохимические аспекты местной терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Пародонтология. 2014;19(2):13–8.
13. Молочков ВА, Прокофьев АА, Переверзева ОЭ, Бобров МА. Клинические особенности различных форм красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2011;(1):30–6.
14. Чуйкин СВ, Акмалова ГМ. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта: клинические формы и лечение. *Казанский медицинский журнал.* 2014;95(5):680–7.
15. Olson MA, Rogers RS 3rd, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):495–504. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.
16. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology.* 3rd edition. In 2 volumes. Vol. 1. London: Mosby Elsevier; 2012. p. 183–96.
17. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45–56. doi: 10.14219/jada.2013.10.
18. Довжанский СИ, Слесаренко НА. Красный плоский лишай. Саратов: Издательство СГУ; 1990. 176 с.
19. Петрова ЛВ. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2002;(3):28–31.
20. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1):77–89, viii. doi: 10.1016/j.cden.2004.08.004.
21. Григорьев СС, Жовтяк ПБ, Летаева ОВ. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. Обзор литературы. *Уральский медицинский журнал.* 2014;(5):8–15.
22. Михеев ГН, Красносельских ТВ, Ястребов ВВ, Григорян АЭ. Редкая форма поражения ладоней и подошв при красном плоском лишае. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;(6):136–43. doi: 10.25208/0042-4609-2014-0-6-136-143.

References

1. Migalova EM, Stolyarov DI, Tuzlukova EB. Clinical case: lichen planus of skin and mucous membranes. *Doctor.ru.* 2014;(5):51–8. Russian.
2. Anisimova LI, Kharchenko VV, Isaenko TP, Novikova AA. The analysis of the integrative transformation of the indexes characterizing the life quality of the patients with lichen ruber planus and changes under the influence of traditional therapy. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series Medicine. Pharmacy.* 2014;26(11–1):19–24. Russian.
3. Yusupova LA, Khayretdinova KF. Modern ideas about the possibilities of lichen planus therapy. *Lechaschii Vrach Journal.* 2015;(7):61–5. Russian.
4. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):198–202. doi: 10.1016/j.diabres.2006.12.016.
5. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(4):437–41. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02458.x.
6. Skripkin YuK, Butov YuS, editors. *Clinical dermatovenerology.* In 2 vol. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 928 p. Russian.
7. Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. *Braun-Falco's Dermatology.* 3rd edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 1711 p.
8. Fitzpatrick J, Morelli J. *Dermatology Secrets Plus.* 5th edition. Elsevier; 2015. 544 p.
9. Omal P, Jacob V, Prathap A, Thomas NG. Prevalence of oral, skin, and oral and skin lesions of lichen planus in patients visiting a dental school in southern India. *Indian J Dermatol.* 2012;57(2):107–9. doi: 10.4103/0019-5154.94276.
10. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(2):284–92. doi: 10.1016/S1808-8694(15)31102-2.
11. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):511–20. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.413.
12. Khanova SA, Sirak SV, Bykov IM, Sirak AG. Lichen planus of the oral mucosa: an opportunity for local treatment against a background of general therapy. *Periodontology.* 2014;19(2):13–8. Russian.



13. Molochkov VA, Prokofiev AA, Pereverseva OE, Bobrov MA. Clinical features of different forms of lichen planus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2011;(1):30–6. Russian.
14. Chuykin SV, Akmalova GM. Oral mucosa lichen planus: clinical forms, treatment. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(5):680–7. Russian.
15. Olson MA, Rogers RS 3rd, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):495–504. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.023.
16. Shiohara T, Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology*. In 2 volumes. 3rd edition. Vol. 1. London: Mosby Elsevier; 2012. p. 183–96.
17. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(1):45–56. doi: 10.14219/jada.2013.10.
18. Dovzhanskiy SI, Slesarenko NA. Lichen planus. Saratov: Izdatel'stvo SGU; 1990. 176 p. Russian.
19. Petrova LV. Clinical features of oral lichen planus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2002;(3):28–31. Russian.
20. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am*. 2005;49(1):77–89, viii. doi: 10.1016/j.cden.2004.08.004.
21. Grigoriev SS, Zhovtyak PB, Letaeva OV. Oral lichen planus. Review. *Ural Medical Journal*. 2014;(5):8–15. Russian.
22. Mikheyev GN, Krasnoselskikh TV, Yastrebov VV, Grigorian AE. A rare presentation of palmo-plantar lichen planus. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;(6):136–43. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2014-0-6-136-143.

Prevalence and characteristics of various types of lichen planus in the Moscow Region

Yu.V. Molochkova¹ • V.A. Molochkov¹ • N.K. Grineva²

Rationale: Lichen planus (LP) is an important problem for the healthcare due to its increasing prevalence, as well as typical, atypical and prone to malignization types of the disease that can be both severe and poorly responding to treatment. Accurate data on the prevalence of LP are lacking. **Aim:** To assess the prevalence of various LP types in the patient population of the Moscow Region. **Materials and methods:** We analyzed the results of examination of 338 patients with LP, who were getting standard treatment in the Department of Dermatovenereology and Dermato-oncology of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) in 1999 to 2017. **Results:** Among 338 LP patients, atypical LP of the skin was diagnosed in 81 (23.96%): hypertrophic type, in 31 (38.27%), pigmented, in 23 (28.4%), atrophic, in 11 (13.58%), follicular, in 8 (9.88%), lichen obtusus, in 3 (3.7%), bullous, in 1 (1.23%), erythematous, in 1 (1.23%), vulvovaginal-gingival syndrome, in 2 (2.47%), and Grinspan's syndrome, in 1 (1.23%). In 35 (43.21%) of patients, cutaneous LP was associated with atypical oral LP (OLP): in 17 (48.57%) of cases with hyperkeratotic, in 11 (31.43%), with erosive, and in 7 (20%), with exudative-hyperemic type. In 19 (23.46%) cases, atypical cutaneous LP was associated with LP of the genital mucosae, including in

12 (63.16%) cases with a typical reticular type, in 6 (31.58%), with atypical erosive, and in 1 (5.26%), with hypertrophic type. In 16 (4.73%) of the patients there was atypical OLP only; in 6 (37.5%) of them it had the exudative-hyperemic type, in 5 (31.25%), erosive, and in 5 (31.25%), hyperkeratotic. The most severe course of the dermatosis was observed for follicular, atrophic, hypertrophic types of cutaneous LP, vulvovaginal-gingival syndrome, and erosive OLP. **Conclusion:** Atypical LP was diagnosed in 81 (23.96%) cases, and in 45 (55.6%) cases it was associated with the OLP. The latter in 35 (43.21%) of cases was characterized by atypical lesions of OLP, including 11 (31.43%) cases of oblique precancerous erosive LP, which necessitates that this patient category should be managed with high cancer vigilance.

Key words: lichen planus, atypical cutaneous lichen planus, atypical oral lichen planus

For citation: Molochkova YuV, Molochkov VA, Grineva NK. Prevalence and characteristics of various types of lichen planus in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):82–7. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-82-87.

Received 14 February 2018; accepted 5 March 2018

Yulia V. Molochkova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department¹
 ✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 554 25 44.
 E-mail: yulia.molochkova@yandex.ru

Vladimir A. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of the Dermatovenereology and Dermato-oncology Department; Head of the Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty¹

Natalia K. Grineva – Student²

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.



Оригинальная статья

Анализ заболеваемости и смертности как основа совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы в Московской области

Балканов А.С.¹ • Базаев В.В.¹ • Гуров А.Н.¹

Балканов Андрей Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreymbalkanov@yandex.ru.

Базаев Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий урологическим отделением¹

Гуров Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель научно-организационного отдела¹

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых часто диагностируемых опухолей у мужчин, что обуславливает актуальность изучения современных тенденций заболеваемости данной онкопатологией и смертности, с ней связанной, в свете оптимизации медицинской помощи этой категории пациентов. **Цель** – выявление современных тенденций заболеваемости РПЖ и смертности в Московской области.

Материал и методы. Для анализа заболеваемости и смертности при РПЖ в период с 2011 по 2016 г. использованы данные, полученные из годовых форм федерального статистического наблюдения по оказанию медицинской помощи населению, а также из Московского областного канцер-регистра, содержащего региональные сведения о больных с впервые выявленной онкопатологией. **Результаты.** В период с 2011 по 2015 г. количество выявленных случаев РПЖ у мужчин, проживающих в Московской области, увеличилось на 38%, при этом число ежегодно выявляемых случаев РПЖ в среднем росло на 8,8%. В 2016 г. зафиксировано снижение числа новых случаев РПЖ (1765 случаев) на 8,7% по сравнению с показателем 2015 г. Заболеваемость РПЖ в период с 2011 по 2015 г.

возросла с 42,5 до 57,8 на 100 тыс. мужского населения, что обусловлено, прежде всего, изменением данного показателя в возрасте 50 лет и старше. В 2016 г. заболеваемость РПЖ снизилась до 52,2 на 100 тыс. Пик заболеваемости РПЖ во все годы наблюдения приходился на возрастную группу 70–79 лет. В 2016 г. отмечено незначительное снижение смертности от РПЖ – до 16,6 на 100 тыс. **Заключение.** Полученные данные могут быть использованы для оптимизации медицинской помощи пациентам с РПЖ в Московской области.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, рак предстательной железы, оптимизация медицинской помощи

Для цитирования: Балканов АС, Базаев ВВ, Гуров АН. Анализ заболеваемости и смертности как основа совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы в Московской области. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):88–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-88-93.

Поступила 18.10.2017;
принята к публикации 12.02.2018

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



Ежегодно в мире рак предстательной железы (РПЖ) диагностируется примерно у 1 млн [1], что составляет от 5,3 до 19% в структуре онкозаболеваемости и соответствует 1–4-му местам по частоте выявляемости [2–4]. Аналогичная ситуация складывается и в Московской области – здесь процент новых случаев РПЖ среди всех злокачественных новообразований у мужского населения равен 16,5% [2].

Уровень заболеваемости РПЖ варьирует в зависимости от географии. Наибольшее число случаев в год регистрируют в США (от 180 000 до 233 159), значительно меньше – в Бразилии, Германии, Франции, Японии, Великобритании и Канаде (от 27 087 до 72 536) [1, 5]. В Индии, Индонезии и Турции этот показатель еще ниже (от 12 650 до 19 095). При этом на долю этих стран приходится до 80% от общего числа случаев РПЖ в Азиатском регионе [6].

В странах Центральной Европы отмечается постоянный рост уровня заболеваемости РПЖ, что преимущественно обусловлено старением населения и широким внедрением методов ранней диагностики. В период с 1968 по 2005 г. заболеваемость РПЖ возросла на 133,8–196%, то есть до 129,7 случая на 100 тыс. мужского населения во Франции и до 127,2 на 100 тыс. – в Норвегии [1, 3]. Что касается возрастных особенностей, высокий уровень заболеваемости отмечается в группе 50 лет и старше, а пик заболеваемости приходится на период от 65 до 77 лет (81,2% случаев РПЖ диагностируются именно в этой возрастной группе) [3, 7].

Установлено, что среди пациентов с III–IV стадиях РПЖ фиксируется значительно более высокий уровень смертности [8]. Это может указывать на недостаточно интенсивное использование современных методик выявления патологии, в том числе на ранних стадиях. Во всяком случае именно эту причину чаще всего рассматривают как основную при обсуждении существенных различий показателей региональной смертности (уровень смертности от РПЖ варьирует в интервале от 19,8 до 46,3 на 100 тыс. в зависимости от региона) [5]. На уровень смертности может также оказывать негативное влияние неукомплектованность штата специалистов, участвующих в диагностике и оказании высокотехнологичной медицинской помощи при РПЖ [5].

Как нам представляется, анализ заболеваемости и смертности от РПЖ в отдельно взятом регионе должен рассматриваться как неотъемлемая составная часть комплексного подхода к организации планирования диагностических

и лечебных мероприятий, а итоги и выводы такого анализа могут стать одним из основных стимулов оптимизации оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в онкологии. В этой связи целью нашего исследования было изучение факторов, обуславливающих динамику заболеваемости и смертности от РПЖ в Московской области. Полученные результаты лягут в основу определения перспектив развития онкологической службы Московской области по оптимизации диагностики и высокотехнологичной медицинской помощи данной категории пациентов.

Материал и методы

Анализ заболеваемости РПЖ и смертности от этого заболевания в Московской области проведен за период 2011–2016 гг. на основании данных, полученных из годовых форм федерального статистического наблюдения по оказанию медицинской помощи населению, а также из Московского областного канцер-регистра, содержащего региональные сведения о больных с впервые выявленной онкопатологией. Расчет и анализ показателей заболеваемости и смертности при РПЖ проводился отдельно в следующих возрастных группах: 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше. Расчет интенсивных показателей проведен на 100 тыс. мужчин соответствующей возрастной группы.

Результаты

Всего в период с 2011 по 2016 г. в Московской области зафиксирован 9771 случай РПЖ (табл. 1). Динамика заболеваемости имела двухфазный характер: в течение 2011–2015 гг. отмечен неуклонный рост числа ежегодно выявляемых случаев РПЖ в среднем на 8,8% (0,01–23,2%). Если в 2011 г. было диагностировано 1392 случая РПЖ, то в 2015 г. – 1932, что обусловило увеличение данного показателя за пятилетний период на 38%. В 2016 г. зафиксировано снижение числа новых случаев РПЖ (1765 случаев) на 8,7% по сравнению с показателем 2015 г.

Наряду с временным фактором на число ежегодно диагностируемых новых случаев РПЖ сильное влияние оказывал возраст пациентов. В группе 40–49 лет данный показатель сохранялся низким, варьируя в пределах 8–14 случаев. В трех возрастных группах отмечена двухфазная динамика: увеличение числа новых случаев в период с 2011 по 2015 г. (возрастная группа 50–59 лет – на 35,8%; 60–69 лет – на 86,3%; 70–79 лет – на 10,6%) с последующим снижением в 2016 г.

**Таблица 1.** Выявляемость рака предстательной железы в Московской области в зависимости от возраста в период с 2011 по 2016 г.

| Год | Количество пациентов, абс. | | | | | |
|-------|----------------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| | всего | возрастные группы | | | | |
| | | 40–49 лет | 50–59 лет | 60–69 лет | 70–79 лет | 80 лет и старше |
| 2011 | 1392 | 10 | 159 | 440 | 594 | 188 |
| 2012 | 1444 | 9 | 168 | 500 | 587 | 180 |
| 2013 | 1451 | 12 | 168 | 503 | 572 | 194 |
| 2014 | 1787 | 14 | 217 | 647 | 694 | 215 |
| 2015 | 1932 | 8 | 216 | 820 | 657 | 231 |
| 2016 | 1765 | 8 | 195 | 719 | 599 | 244 |
| Всего | 9771 | 61 | 1123 | 3629 | 3703 | 1252 |

Соответственно, количество новых случаев РПЖ в двух возрастных группах (50–59 и 60–69 лет) в 2016 г. превышало таковое в 2011 г. на 22,6 и 63,4%. В возрастной группе 70–79 лет аналогичные показатели в 2011 и 2016 гг. оказались сравнимыми. В группе мужчин старше 80 лет количество новых случаев РПЖ ежегодно возрастало и в 2016 г. было выше значения 2011 г. на 31,9%. Оказалось, что число новых случаев РПЖ, ежегодно диагностируемых в Московской области в возрастных группах 60–69 лет (440–820 случаев)

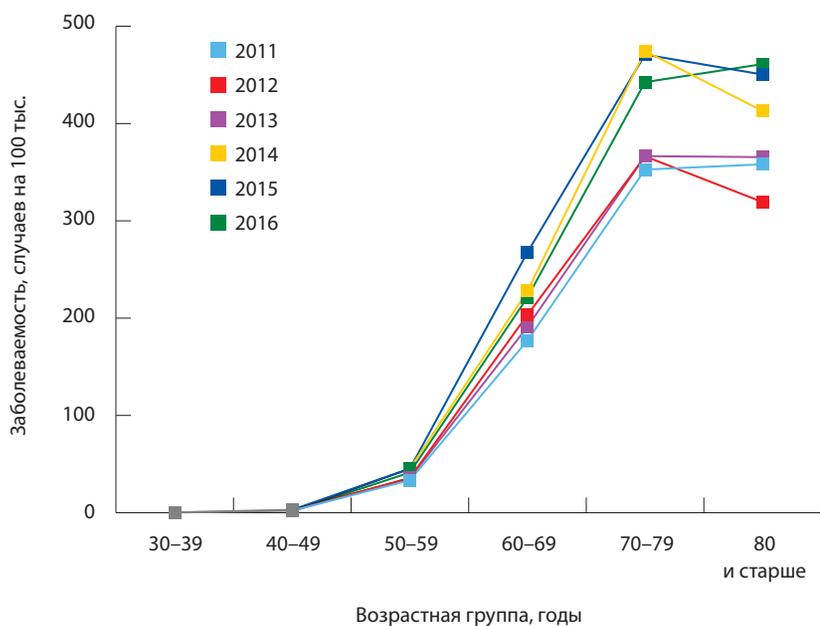
и 70–79 лет (572–694 случая), составило 75% от общего числа новых случаев РПЖ, выявленных в период с 2011 по 2016 г.

При анализе динамики заболеваемости РПЖ (рисунок) отмечен рост этого показателя с 2011 г. (42,5 на 100 тыс.) по 2015 г. включительно (57,8 на 100 тыс.), после чего в 2016 г. наблюдалось его снижение (до 52,2 на 100 тыс.). Наиболее высокие показатели уровня заболеваемости РПЖ были в возрастных группах 70–79 лет (352,7–474,5 на 100 тыс.) и 80 и более лет (319,3–461,1 на 100 тыс.). Рост уровня заболеваемости в период с 2011 по 2015 г. включительно зарегистрирован во всех возрастных группах, кроме 40–49 лет. Наиболее существенное снижение уровня заболеваемости в 2016 г. зафиксировано в группах 60–69 и 70–79 лет.

Что касается динамики уровня смертности, в период с 2011 по 2015 г. отмечались незначительные колебания данного показателя (19,1–19,4 на 100 тыс.) и его снижение (до 16,6 на 100 тыс.) в 2016 г. (табл. 2). Самое низкое значение уровня смертности в период с 2011 по 2016 г. зарегистрировано в возрастной группе 40–49 лет (0,2–1,3 на 100 тыс.), самое высокое – 80 лет и старше (284–344,4 на 100 тыс.). Только в возрастных группах 70–79 лет и 80 лет и старше было незначительное увеличение уровня смертности в период с 2013 по 2015 г. При этом в 2016 г. уровень смертности был ниже аналогичного показателя 2011 г. во всех возрастных группах без исключения.

Обсуждение и заключение

Среди факторов, влияющих на уровень заболеваемости РПЖ в мире, в первую очередь следует



Динамика уровня заболеваемости раком предстательной железы (на 100 тыс. мужского населения Московской области) в зависимости от возраста в период с 2011 по 2016 г.



Таблица 2. Динамика уровня смертности от рака предстательной железы (на 100 тыс. мужского населения Московской области) в зависимости от возраста в период с 2011 по 2016 г.

| Год | Всего | Возрастные группы | | | | | |
|------|-------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| | | 30–39 лет | 40–49 лет | 50–59 лет | 60–69 лет | 70–79 лет | 80 лет и старше |
| 2011 | 19,3 | 0,2 | 1,2 | 10,4 | 52,8 | 168 | 302,1 |
| 2012 | 19,1 | 0 | 0,9 | 11,5 | 52,2 | 158,2 | 324,6 |
| 2013 | 19,3 | 0,2 | 1,3 | 9,7 | 53 | 184,6 | 291 |
| 2014 | 19,4 | 0 | 0,2 | 11,3 | 48,5 | 186,9 | 344,4 |
| 2015 | 19,2 | 0,2 | 0,6 | 11 | 51,3 | 187,7 | 326,3 |
| 2016 | 16,6 | 0,2 | 0,6 | 9 | 46,1 | 156 | 284 |

отметить возраст пациента. Наиболее часто РПЖ диагностируется в возрастной группе 65 лет и старше – 572,6 на 100 тыс. [9]. Уровень заболеваемости среди молодых мужчин значительно ниже и составляет, например, в Европейском регионе 0,2 на 100 тыс. в возрастной группе до 44 лет и 112,1 на 100 тыс. в возрастной группе 55–64 года [3, 10]. В нашем исследовании установлено: в Московской области РПЖ также наиболее часто диагностируется в возрасте 50 лет и старше, при этом 75% всех ежегодно выявляемых случаев РПЖ приходится на группу 60–79 лет. Вместе с тем уровень заболеваемости оказался самым высоким у мужчин 80 лет и старше – 461,1 на 100 тыс. Это указывает на то, что каждое последующее десятилетие жизни по достижении 50-летнего возраста повышает вероятность развития РПЖ. Выявленную возрастную закономерность заболеваемости РПЖ в Московской области следует учитывать при применении скрининга разной интенсивности в зависимости от возраста пациента. Сегодня считается оптимальным ежегодное исследование простатоспецифического антигена (ПСА) по достижении мужчиной 50-летнего возраста [11]. Мы считаем, что ежегодное исследование ПСА в возрасте 50–60 лет следует проводить только в том случае, если уровень ПСА крови превышает 2 нг/мл (вероятность развития РПЖ у таких пациентов превышает 20%) [11]. У всех остальных интервал между исследованиями ПСА крови должен быть не менее 2 лет.

Важно также отметить ежегодный рост заболеваемости РПЖ в Московской области в возрастных группах 50 лет и старше в период с 2011 по 2015 г., что стало следствием увеличения

числа ежегодно диагностируемых случаев РПЖ в среднем на 8%. Рост заболеваемости РПЖ нельзя отнести к отличительной особенности Московской области. В большинстве стран Европейского региона данный показатель за последнее время увеличился в 2–3 раза – до 46,8–93,4 на 100 тыс. [3, 9, 10]. Наряду с возрастом, среди причинных факторов называют интенсивное ПСА-тестирование, позволяющее выявлять РПЖ в том числе в отсутствие жалоб на расстройство мочеиспускания [3, 9, 12]. Полученные нами данные о ежегодном приросте заболеваемости РПЖ в Московской области следует учитывать при планировании изменения штатного расписания и/или переоснащения учреждений, в которых осуществляется хирургическое лечение или лучевая терапия, а также при коррекции объемов финансирования на закупку лекарственных средств для проведения андрогенной депривации. Актуальность такого подхода обусловлена тем, что на ранней, локализованной, стадии РПЖ (низкий уровень ПСА, отсутствие распространения на капсулу железы, высокая степень дифференцировки опухоли) появляется возможность существенно снизить стоимость лечения конкретного пациента за счет отказа от использования антиандрогенов, применение которых у таких пациентов не приводит к увеличению продолжительности жизни, но может вызвать серьезные последствия в виде когнитивных расстройств или появления симптомов сердечной недостаточности [13, 14].

Нам не удалось установить причину снижения заболеваемости РПЖ в Московской области в 2016 г. Среди наиболее вероятных факторов



следует рассматривать демографические (уменьшение количества пожилых пациентов, рост числа мигрантов), а также уменьшение количества назначаемых тестов на ПСА в рамках скрининга РПЖ [15].

По данным некоторых авторов, РПЖ у пациентов пожилого возраста значительно чаще характеризуется неблагоприятным течением. Как следствие, данная патология находится на втором месте по уровню онкологической смертности среди мужчин в возрасте 60 лет и старше [15]. Как мы отметили в настоящей работе, в Московской области с 2011 по 2016 г. не сразу, но имело место незначительное снижение смертности от РПЖ – с 19,1–19,4 до 16,6 на 100 тыс. Полагаем, что это стало первым результатом проводимой в регионе работы по выявлению РПЖ на ранних стадиях, в том числе у пожилых пациентов. В ходе реализации в Московской области приоритетного национального проекта «Здоровье»

и подпрограммы «Онкология» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» осуществляются мероприятия, направленные на обеспечение более высокой степени соблюдения стандартов диагностики РПЖ. Вместе с тем основной вклад в улучшение данного показателя, на наш взгляд, внесло укрепление материально-технической базы тех медицинских организаций области, в которых проводятся лечебные мероприятия при РПЖ, в том числе и современным оборудованием для дистанционной лучевой и брахитерапии.

В заключение отметим, что высокий уровень заболеваемости РПЖ и связанной с ним смертности определяет необходимость оптимизации работы медицинских подразделений Московской области, участвующих в диагностике и оказании высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с этой онкопатологией. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Hassanipour-Azgom S, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Towhidi F, Jamehshorani S, Salehiniya H. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate Int.* 2016;4(3):118–24. doi: 10.1016/j.pnrl.2016.07.001.
- Гуров АН, Балканов АС, Катунцева НА, Огнева ЕЮ. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год. *Альманах клинической медицины.* 2015;(41):6–11. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
- Ondrusova M, Ondrus D, Karabinos J, Muzik J, Kliment J, Gulis G. Trends in prostate cancer incidence and mortality before and after the introduction of PSA testing in the Slovak and Czech Republics. *Tumori.* 2011;97(2):149–55. doi: 10.1700/667.7775.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
- Gilbert SM, Pow-Sang JM, Xiao H. Geographical factors associated with health disparities in prostate cancer. *Cancer Control.* 2016;23(4):401–8. doi: 10.1177/107327481602300411.
- Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of prostate cancer and its relationship with development in Asia. *Prostate Int.* 2015;3(4):135–40. doi: 10.1016/j.pnrl.2015.09.001.
- Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(19):1325–9. doi: 10.1093/jnci/djp278.
- Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Brasso K, Vainer B, Iversen P. Diagnostic characteristics of lethal prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2017;84:18–26. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.007.
- Chirpaz E, Colonna M, Menegoz F, Grosclaude P, Schaffer P, Arveux P, Lesec'h JM, Exbrayat C, Schaerer R. Incidence and mortality trends for prostate cancer in 5 French areas from 1982 to 1996. *Int J Cancer.* 2002;97(3):372–6. doi: 10.1002/ijc.1603.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, Dicker A, Wender R. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol.* 2011;18(5):5875–83.
- Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Lambe M, Stattin P. Effects of prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(17):1336–43. doi: 10.1093/jnci/djq265.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA.* 2015;314(12):1291–3. doi: 10.1001/jama.2015.8577.
- Turk H, Celik O, Un S, Yoldas M, Isoglu CS, Karabicak M, Ergani B, Koc G, Zorlu F, Ilbey YO. Predictive factors for biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. *Cent European J Urol.* 2015;68(4):404–9. doi: 10.5173/cej.2015.606.
- Kotwal AA, Schonberg MA. Cancer screening in the elderly: a review of breast, colorectal, lung, and prostate cancer screening. *Cancer J.* 2017;23(4):246–53. doi: 10.1097/PPO.0000000000000274.

References

- Hassanipour-Azgom S, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Towhidi F, Jamehshorani S, Salehiniya H. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide. *Prostate Int.* 2016;4(3):118–24. doi: 10.1016/j.pnrl.2016.07.001.
- Gurov AN, Balkanov AS, Katuntseva NA, Oгнева ЕЮ. The analysis of cancer incidence and mortality among the population of the Moscow Region in 2014. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(41):6–11. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-6-11.
- Ondrusova M, Ondrus D, Karabinos J, Muzik J, Kliment J, Gulis G. Trends in prostate cancer



incidence and mortality before and after the introduction of PSA testing in the Slovak and Czech Republics. *Tumori*. 2011;97(2):149–55. doi: 10.1700/667.7775.

4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2): 74–108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
5. Gilbert SM, Pow-Sang JM, Xiao H. Geographical factors associated with health disparities in prostate cancer. *Cancer Control*. 2016;23(4): 401–8. doi: 10.1177/107327481602300411.
6. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of prostate cancer and its relationship with development in Asia. *Prostate Int*. 2015;3(4):135–40. doi: 10.1016/j.pnil.2015.09.001.
7. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(19):1325–9. doi: 10.1093/jnci/djq278.
8. Helgstrand JT, Røder MA, Klemann N, Toft BG, Brasso K, Vainer B, Iversen P. Diagnostic characteristics of lethal prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2017;84:18–26. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.007.
9. Chirpaz E, Colonna M, Menegoz F, Grosclaude P, Schaffer P, Arveux P, Lesc'h JM, Exbrayat C, Schaefer R. Incidence and mortality trends for prostate cancer in 5 French areas from 1982 to 1996. *Int J Cancer*. 2002;97(3): 372–6. doi: 10.1002/ijc.1603.
10. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
11. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, Dicker A, Wender R. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol*. 2011;18(5):5875–83.
12. Bratt O, Garmo H, Adolfsson J, Bill-Axelsson A, Holmberg L, Lambe M, Stattin P. Effects of

prostate-specific antigen testing on familial prostate cancer risk estimates. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(17):1336–43. doi: 10.1093/jnci/djq265.

13. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, Loffredo M, Kantoff PW. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2015;314(12):1291–3. doi: 10.1001/jama.2015.8577.
14. Turk H, Celik O, Un S, Yoldas M, Isoglu CS, Karabicak M, Ergani B, Koc G, Zorlu F, Ilbey YO. Predictive factors for biochemical recurrence in radical prostatectomy patients. *Cent European J Urol*. 2015;68(4):404–9. doi: 10.5173/ceju.2015.606.
15. Kotwal AA, Schonberg MA. Cancer screening in the elderly: a review of breast, colorectal, lung, and prostate cancer screening. *Cancer J*. 2017;23(4):246–53. doi: 10.1097/PP0.0000000000000274.

Analysis of the prostate cancer incidence and mortality as a basis to optimize medical care in the Moscow Region

A.S. Balkanov¹ • V.V. Bazaev¹ • A.N. Gurov¹

Background: Prostate cancer (PC) is one of the most commonly diagnosed tumors in the male population that makes relevant to study current trends of its incidence and related mortality. **Aim:** To identify current trends in PC incidence and mortality in the Moscow Region. **Materials and methods:** To analyze the PC incidence and mortality in the Moscow Region from 2011 to 2016, we used data extracted from the annual report forms of the federal statistic surveillance of the public healthcare and from the Moscow Regional Cancer Registry that contains regional information on newly diagnosed cancers. **Results:** From 2011 to 2015, the number of PC cases in men living in the Moscow Region has increased by 38%, with an average annual growth of the incidence by 8.8%. In 2016, there was a 8.7% decline in the new PC cases (in total, 1765), compared to that in 2015. From 2011 to 2015, the incidence of PC has increased

from 42.5 to 57.8 per 100,000, primarily due to its change in men above their 50 years of age. In 2016, the PC incidence went down to 52.2 per 100,000. The peak PC incidence in all years of the study was in the age group of 70 to 79 years. In 2016, there was a non-significant decrease in PC-related mortality to 16.6 per 100,000. **Conclusion:** The results obtained can be used to optimize medical care for PC patients in the Moscow Region.

Key words: incidence, mortality, prostate cancer, optimization of medical care

For citation: Balkanov AS, Bazaev VV, Gurov AN. Analysis of the prostate cancer incidence and mortality as a basis to optimize medical care in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):88–93. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-88-93.

Received 18 October 2017; accepted 12 February 2018

Andrey S. Balkanov – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Vladimir V. Bazaev – MD, PhD, Professor, Head of Department of Urology¹

Andrey N. Gurov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Science and Organization¹

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